

UMWELTFORSCHUNGSPLAN DES
BUNDESMINISTERIUMS FÜR UMWELT,
NATURSCHUTZ UND REAKTORSICHERHEIT

Forschungsbericht 299 61 219
UBA-FB 000574



**Untersuchungen zur
Verbreitung umweltbedingter
Kontaktallergien mit
Schwerpunkt im privaten
Bereich**

von

A. Schnuch
J. Geier
H. Lesssmann
W. Uter¹

Informatik

R. Arnold

Med. Dokumentar

M. Mackiewicz¹

Zentrale des IVDK,
Institut an der Universität Göttingen

¹ Jetzt: Inst. für Epidemiologie, Med. Informatik und
Biostatistik, Universität Erlangen

Im Auftrag des Umweltbundesamtes

Diese WaBoLu-Veröffentlichung kann bezogen werden bei
Vorauszahlung von 10,00 Euro
durch Post- bzw. Banküberweisung,
Verrechnungsscheck oder Zahlkarte auf das

Konto Nummer 4327 65 - 104 bei der
Postbank Berlin (BLZ 10010010)
Fa. Werbung und Vertrieb,
Ahornstraße 1-2,
10787 Berlin

Parallel zur Überweisung richten Sie bitte
eine schriftliche Bestellung mit Nennung
der **WaBoLu-Hefte-Nummer** sowie des **Namens**
und der **Anschrift des Bestellers** an die
Firma Werbung und Vertrieb.

Der Herausgeber übernimmt keine Gewähr
für die Richtigkeit, die Genauigkeit und
Vollständigkeit der Angaben sowie für
die Beachtung privater Rechte Dritter.
Die in dem Gutachten geäußerten Ansichten
und Meinungen müssen nicht mit denen des
Herausgebers übereinstimmen.

Herausgeber: Umweltbundesamt -
Postfach 33 00 22
14191 Berlin
Tel.: 030/8903-0
Telex: 183 756
Telefax: 030/8903 2285
Internet: <http://www.umweltbundesamt.de>

Redaktion: Fachgebiet II 2.2
Dr. Elke Roßkamp

Berlin, Februar 2004

Untersuchungen zur Verbreitung umweltbedingter Kontaktallergien mit Schwerpunkt im privaten Bereich

Im Auftrag des Umweltbundesamtes
(FKZ 299 61 219)

Laufzeit: 1.8.1999 bis 31.07.2002

Abschlussbericht

Verfasser: A. Schnuch, J. Geier, H. Lessmann, W. Uter¹

Informatik: R. Arnold
Med. Dokumentar: M.Mackiewicz¹

Zentrale des IVDK, Institut an der
Universität Göttingen
Univ.-Hautklinik
von Siebold Str. 3
37075 Göttingen

aschnuch@med.uni-goettingen.de

Göttingen, im November 2003

¹ Jetzt: Inst. für Epidemiologie, Med. Informatik, und Biostatistik, Universität Erlangen

Vorwort

Was unter „Allergie“ zu verstehen ist, scheint jeder zu wissen. Das Wort zählt zum Wortschatz eines jeden Zeitgenossen. Gemeint sind eine Vielzahl von Befindlichkeitsstörungen oder gar Krankheitserscheinungen („Symptomen“), die sich weniger durch klare Beschreibungen als durch diffuse Umschreibungen und, vor allem, eine gemeinsame Ursache auszeichnen: „die Chemie“ - in der Umwelt, in Räumen, in Produkten, in der Nahrung - *ist schuld!* Dazu entwickelt der Betroffene, und mit ihm eine solidarische Öffentlichkeit, durchaus ein eigenes, umfassendes Krankheitskonzept: Die Chemie „schwächt das Immunsystem“, und das hat eben die „Allergie“ zur Folge. Vieles von dem, was Allergie genannt wird, ist keine, so manche Ursache mag vieles, aber eben nicht eine Allergie, hervorrufen (wie z.B. Bier eine Bierallergie, vulgo „Kater“), und so manches „Konzept“ zur Erklärung dieser Zeitkrankheit ist so viel Wert, wie die Behauptung, Osterhasen würden Eier legen (was ja ebenfalls eine gewisse Augenscheinplausibilität für sich beanspruchen kann).

Andererseits hat der Begriff durchaus eine klar umschriebene Bedeutung. Aus bisher nicht klar erkennbaren Gründen hinterlässt ein Fremdstoff im Immunsystem eine Spur, einen charakteristischen Fingerabdruck. Dieses „Täterprofil“ wird an verschiedene Wachtposten weiter vermittelt (Zellen und Antikörper) – der Organismus wird „sensibilisiert“ (im Falle von Allergenen) oder „immun“ (im Falle von Erregern). Bei neuerlichem Kontakt wird der Fremdstoff sofort erkannt, die Wachtposten schlagen Alarm, und die Abwehrkräfte reagieren mit der ihnen verfügbaren Waffe, der „Entzündung“. Erfolgt die Abwehrreaktion sofort, innerhalb von Minuten, dann spricht man von einer „Allergie vom Sofort-Typ“. Dauert es aber 2-3 Tage, dann handelt es sich um eine „Allergie vom Spät-Typ“. Heuschnupfen etwa ist eine „Sofort-Typ“-Allergie, und das allergische Kontaktekzem (Abb.I.1-3) eine „Spät-Typ“-Allergie. Während aber die meisten Typ-I-Allergene natürlichen Ursprungs sind, werden die meisten Typ-IV-Allergene vom Menschen in die Welt gesetzt (*anthropogen*).

Diese Tatsache eröffnet im Falle der Typ-IV-Allergie der Prävention beste Chancen. Hat man einen Stoff als bedeutendes Typ-IV-Allergen identifiziert (da es ein Kontaktekzem hervorruft, nennt man es *Kontaktallergen*), könnte man diesen kontaktallergen Stoff ausschalten (z.B. verbieten), was bei der Typ-I-Allergie verständlicherweise schwierig wäre.

Es sind zwar Tausende von Kontaktallergenen bekannt, aber einige Hundert sind zum Problem geworden, d.h., sie sind häufig die Ursache einer Sensibilisierung und eines manifesten allergischen Kontaktekzems. („Häufig“ heißt hier konkret: Weit über 10 Millionen Menschen sind in Deutschland sensibilisiert, und knapp 6 Millionen erkranken jährlich manifest am allergischen Kontaktekzem). Es ist unrealistisch, alle Kontaktallergene ausschalten zu wollen, aber es ist realistisch, die bedeutendsten von ihnen zu identifizieren und ihr Vorkommen (ihre Verbreitung) zu erforschen, um so der präventiven Intervention das Feld zu bereiten. Aufgabe der Politik ist es aber, dieses Feld zu betreten....

Dies wäre in kurzen Worten der rationale Ansatz der im Titel genannten Untersuchung (S.26).

| INHALTSVERZEICHNIS | SEITE |
|---|--------------|
| I. Einleitung: Das allergische Kontaktekzem – eine kurze Übersicht | 5 |
| I.1. „Ekzem“ | 6 |
| I.2. Klassifikation der Ekzeme | 6 |
| I.3. Aetiologie | 7 |
| I.4. Klinische Symptomatik | 8 |
| I.5. Diagnostik | 9 |
| I.6. Therapie | 10 |
| I.7. Individuelle Prävention | 10 |
| I.8. Zur Bedeutung des allergischen Kontaktekzems | 11 |
| I.8.1. Epidemiologie | 11 |
| I.8.2. Kosten | 12 |
| I.8.3. Verlauf – Prognose – Lebensqualität | 13 |
| II. Methoden: Der IVDK als Instrument der Überwachung und Prävention des allergischen Kontaktekzems | 21 |
| II.1. Das Rationale des IVDK | 21 |
| II.2. Die Methoden des IVDK | 23 |
| II.3. Die generellen Fragestellungen des Projektes | 26 |
| III. Ergebnisse und Diskussion | 31 |
| III.1. Untersuchungen zur Epidemiologie der Kontaktallergie in der Allgemeinbevölkerung (der CE-DUR-Ansatz) | 31 |
| III.2. Die wichtigsten Kontaktallergene | 45 |
| III.2.1. Übersicht | 45 |
| III.2.2. Nickel | 59 |
| III.2.3. Duftstoffe | 83 |
| III.2.4. Perubalsam | 96 |
| III.2.5. Kobalt | 99 |
| III.2.6. Chrom | 103 |
| III.2.7. Kolophonium | 108 |
| III.2.8. Lanolin (Wollwachs/Wollwachsalkohole) | 111 |
| III.2.9. Methylidibromoglutaronitril | 122 |
| III.2.10. p-Phenylendiamin (PPD) | 126 |
| III.2.11. Kompositen- / Sesquiterpenlacton-Mix | 131 |
| III.2.12. Thiurame (Gummiinhaltsstoffe) | 134 |
| III.2.13. Quecksilber | 138 |
| III.2.14. (Chlor)methylisothiazolinon (CMI/MI) | 142 |
| III.2.15. Neomycin | 151 |
| III.2.16. Propolis | 154 |
| III.2.17. Terpentinöl | 159 |
| III.2.18. Formaldehyd | 164 |
| III.2.19. Bufexamac | 168 |

Untersuchungen zur Verbreitung umweltbedingter Kontaktallergien mit Schwerpunkt im privaten Bereich (UBA Förderkennzeichen 299 61 219)

| | |
|---|------------|
| III.2.20. Cetylstearylalkohol | 172 |
| III.2.21. Benzocain | 174 |
| III.2.22. Parabene | 178 |
| III.2.23. Epoxidharz | 184 |
| III.2.24. Palladium | 187 |
| III.2.25. Thiomersal | 192 |
| III.3. Auswertungen zu ausgewählten Populationen | 195 |
| III.3.1. Kinder und Jugendliche | 195 |
| III.3.2. Ältere Menschen | 205 |
| III.4. Auswertungen zu ausgewählten Expositionen | 215 |
| III.4.1. Kleider | 216 |
| III.4.2. Schuhwerk | 221 |
| III.4.3. Kosmetika | 225 |
| III.4.4. Lacke und Farben | 254 |
| III.4.5. Baustoffe | 262 |
| III.4.6. Kleber und Kunststoffe | 267 |
| IV. Anhänge (Tabellen) | 284 |
| IV.1. Basisauswertungen zur Häufigkeit von Sensibilisierungen („Hitlisten“) | 285 |
| IV.2. Kinder und Jugendliche | 292 |
| IV.3. Ältere Menschen | 296 |
| IV.4. Basisauswertungen zur Beschreibung der Gesamt-Untersuchungspopulation („Populationsbeschreibungen“) | 298 |
| IV.5. Waschmittelexponierte | 299 |
| V. Zusammenfassung | 302 |

I. Einleitung: Das allergische Kontaktekzem – eine kurze Übersicht

Das allergische Kontaktekzem ist eine häufig auftretende, akut oder chronisch verlaufende Hautkrankheit. Als erster Zugang zu diesem Phänomen soll statt einer Begriffserklärung das klinische Bild sprechen (Abb. I.1. bis I.3.).



Abb. I.1.: Akutes allergisches Kontaktekzem mit Rötung (Erythem), Bläschen (Vesikel), Blasen (Bullae) nach der Anwendung einer Bufexamac-haltigen Anti-Ekzem-Salbe (III.2.19.)



Abb. I.2: Subakut-chronisches allergisches Kontaktekzem bei Sensibilisierung gegen Chromat und Gummistoffe.



Abb. I.3.: Akutes allergisches Kontaktekzem bei Sensibilisierung gegen mehrere Kosmetika-Inhaltsstoffe

I. 1. „Ekzem“

Mit dem Begriff "Ekzem" werden Erkrankungen der Haut zusammengefasst, denen die klassischen Entzündungsmerkmale eigen sind, und der Wahrnehmung unmittelbar zugänglich sind, vor allem die Rötung ('rubor') und, in Analogie zum Schmerz ('dolor'), der Juckreiz (pruritus) [1]. Diese Phänomene werden als Entzündung der Haut, als 'Dermatitis', gedeutet. Weitere Merkmale tragen zur Unterscheidung von anderen entzündlichen Hauterkrankungen [1-3] und zur "beschreibenden Definition" ² bei. Es sind dies die Morphologie (makroskopisch (s.o.) und mikroskopisch), die Aetiologie (meist exogene, nicht-kontagiöse, Noxen), die pathogenetische Deutung (die klinischen Symptome werden durch die Reaktion des Hautorgans, und nicht, wie etwa bei Verätzungen, unmittelbar durch die Noxe hervorgerufen [4]), und der Verlauf (bei Meidung der Noxe (in der Regel) reversibel).

I. 2. Klassifikation der Ekzeme

Unterzieht man den Begriff "Ekzem" einer weiteren Betrachtung, indem man der Beobachtung durchaus verschiedener Erscheinungsformen Rechnung trägt, dann ermöglicht dies die Definition eigenständiger Ekzementitäten. Im wesentlichen stützen sich die heutigen Klassifikationen [2, 5] auf eine von Gottron vorgenommene Einteilung [6]. Da die Morphe und die Lokalisation nicht in allen Fällen ausreichend zur Unterscheidung der Ekzemytopen beizutragen vermögen, können als Unterscheidungsmerkmale die Aetiologie und Pathogenese herangezogen werden [7]. Dazu schlägt Ring [2] folgende Ekzem-Klassifikation vor:

- I. Klassisches Ekzem
Kontakt/Hämatogen
allergisch/irritativ-toxisch

- II. Atopisches Ekzem
extrinsisch/intrinsisch

- III. Sonstige Ekzeme
Seborrhoisches Ekzem
Nummuläres Ekzem

Zur Unterscheidung des irritativen und des allergischen Kontaktekzems dient im wesentlichen der Pathomechanismus, denn die klassische Morphe des allergischen Kontaktekzems liegt nicht immer vor, und die Aetiologie taugt nicht zur Unterscheidung, denn viele Fremdstoffe wirken nicht nur allergen, sondern auch irritativ. Pathogenetisch liegt dem allergischen Kontaktekzem eine allergische Sensibilisierung vom

² Beschreibende Definition als 'meaning' analysis': Was bedeutet ein bestimmter Ausdruck, für den sich ein relativ stabiler Sprachgebrauch in einem bestimmten Kontext eingestellt hat. Zu Anforderungen an eine Definition vgl. hingegen [114]. Auf die Auseinandersetzungen von Dermatologen zur Entität "Ekzem" [115] soll hier nicht weiter eingegangen werden.

Typ IV nach COOMBS und GELL zugrunde [8]. Der klassische Verlauf wäre: Nach Hautkontakt mit einem Kontaktallergen kommt es zur (klinisch noch stummen) Sensibilisierung. Nach erneutem Hautkontakt (aber auch nach Aufnahme des Allergens über die Nahrung oder die Atmung) kommt es 48 bis 72 Stunden später unter Ausbildung einer juckenden Hautrötung und nässenden Bläschen oder Blasen zum manifesten allergischen Ekzem, auch Jahre nach der primären Sensibilisierung. Die Persistenz der Sensibilisierung kann eine große Belastung für den Betroffenen bedeuten. Auch wenn die aktuelle Manifestation des allergischen Kontaktekzems therapeutisch (durch Corticoide) beherrschbar ist, macht letztlich diese bleibende Sensibilisierung mit dem fortbestehenden Risiko eines Rezidivs die Schwere der Erkrankung aus, und unterscheidet sie wesentlich von den meisten irritativen Ekzemen. Neuere Übersichten und Monographien zum allergischen Kontaktekzem: [9-13].

I. 3. Aetiologie

I. 3. 1. Das Allergen

Das allergische Kontaktekzem wird durch den Hautkontakt mit allergenen, in aller Regel niedermolekularen Stoffen der belebten und unbelebten Umwelt hervorgerufen. Die bisher als Kontaktallergene bekannt gewordenen Stoffe - darunter werden hier die Stoffe verstanden, die ein allergisches Kontaktekzem hervorrufen - sind weitgehend in Listen und Kompendien erfasst [14, 15] - bei de Groot [15] sind es knapp 3.000 Stoffe. In der "MAK-Liste" [16] und in der "Blauen Liste" [17] werden die Stoffe als 'hautsensibilisierend' gekennzeichnet, denen gegenüber der Mensch im beruflichen Bereich (MAK-Liste) oder bei dem Gebrauch von Kosmetika (Blaue Liste) exponiert sein könnte. Ihr Vorkommen in Produkten ist ebenfalls in einer Liste erfasst [18]. Die in der klinischen Diagnostik wichtigsten Allergene werden in sog. Hitlisten veröffentlicht [19-21].

Die Identifikation eines Stoffes als Allergen erfolgt in aller Regel dadurch, daß bei einem Patienten durch den Epikutantest eine Sensibilisierung nachgewiesen wurde. Darüber hinaus werden im Rahmen der toxikologischen Bewertung von Stoffen³ verschiedene Tiermodelle, aber auch Testverfahren beim Menschen eingesetzt [22], deren Ergebnisse in einer Datenbank vorgehalten werden [23]. Hingegen haben in-vitro Testsysteme [24] oder QSAR⁴-Studien [25] noch nicht eine ausreichende prädiktive Kompetenz entwickeln können [26]. Ihren Ergebnissen kommt in einem Allergen-Klassifikationssystem der WHO lediglich der Rang von 'supporting evidence' zu [27].

³ Die Ergebnisse eines Sensibilisierungstests müssen bei der Anmeldung eines neuen Stoffes vorgelegt werden, wenn die Produktionsmenge 100 kg/Jahr überschreitet

⁴ QSAR: Quantitative-Structure-Activity-Relation

I. 3. 2. Aetiologische Kofaktoren

- Genetische Disposition

Aufgrund von Tierversuchen mit Inzuchtstämmen kann man davon ausgehen, daß eine genetische Disposition für die Typ-IV-Sensibilisierung bestehen muß. Die Disposition ist wahrscheinlich Allergen-spezifisch (z.B. für Quecksilber [28]). Untersuchungen beim Menschen zur Aufklärung disponierender HLA- Antigene der Klasse II haben bisher nicht zu einem konsistenten Bild geführt. Demgegenüber sprechen die Fallbeobachtungen, und die Ergebnisse von Familien- und von Zwillingsstudien für einen genetischen Einfluss bei der Ausbildung der Typ-IV-Sensibilisierung (Übersicht: [29]). Unsere eigenen Untersuchungen zu Enzym- und Cytokinpolymorphismen stützen die Annahme einer genetischen Disposition [30-32].

Der Pigmentierungstyp der Haut oder rassische Einflüsse dürften hingegen weniger Gewicht bei der Ausbildung des Kontaktekzems haben, obwohl hinsichtlich der Irritierbarkeit der Haut durchaus Unterschiede feststellbar sind [33].

Ob das atopische Ekzem oder die atopische Diathese, die sicher einem genetischen Einfluss unterliegen [34], protektive Prädispositionsfaktoren sind - wie lange Zeit angenommen, oder ob die Typ-IV-Sensibilisierung wohl doch häufiger mit der atopischen Dermatitis assoziiert ist, wofür eine Reihe neuerer Studienergebnisse sprechen, ist abschließend noch nicht entschieden [33].

- Alter und Geschlecht

Die Zugehörigkeit zu einer der Geschlechtsgruppen beeinflusst sehr wahrscheinlich die Sensibilisierbarkeit und/oder die Manifestation des Ekzems. Die Angaben in der Literatur sind jedoch widersprüchlich: Einmal waren Männer, ein anderes Mal Frauen leichter mit DNCB⁵ zu sensibilisieren [33]. Im höheren Lebensalter ist die Immunitätslage verändert [35]. Man vermutet, daß auch die Sensibilisierbarkeit und/oder die Ekzemausbildung im höheren Alter vermindert ist [33].

- weitere Einflussfaktoren

Außerdem beeinflussen verschiedene Faktoren die Entstehung eines allergischen Kontaktekzems: Dazu gehören vor allem vorbestehende entzündliche Dermatosen, wie ein Unterschenkelekzem oder ein länger bestehendes irritatives Kontaktekzem der Hände. Die Bedeutung entzündlicher Vorgänge für die Sensibilisierung wird zunehmend von der immunologischen Forschung erkannt [36]. Nur beispielhaft sei erwähnt, daß die Dichte der Langerhans-Zellen, der immunkompetenten Zellen in der Haut, nach einer Exposition gegenüber Irritantien zunimmt [37]). Klimatische (saisonale) Einflüsse können einen fördernden [38] oder hemmenden [39] Effekt auf die Ausbildung von irritativen Ekzemen oder Typ-IV-Reaktionen haben [40], Feuchtarbeit begünstigt die Ausbildung eines irritativen Ekzems [41].

I. 4. Klinische Symptomatik [6, 10, 42]

Neben den typischen Symptomen des akuten allergischen Kontaktekzems mit Rötung, Papeln, und Papulovesikeln und der Symptomatik des chronischen Ekzems mit Lichenifikation und Schuppung kann eine abweichende Symptomatik [43] vorliegen und die klinische Diagnosestellung erschweren. Hier sind vor allem Erythema exsudativum multiforme-artige oder purpurische Hautveränderungen zu nennen. Die

⁵ Dinitrochlorbenzol: hochpotentes Allergen zur experim. Auslösung einer Typ-IV-Sensibilisierung

klinische Symptomatik ("sieht aus wie ein Ekzem"), akut oder chronisch, findet sich auch bei anderen Dermatosen (Tinea (Hautpilz), Psoriasis inversa, Herpes genitalis, Arzneimittelexanthem). Von besonderer Bedeutung ist die Abklärung von Symptomen, mit denen sich auch T-Zell-Lymphome manifestieren können [44].⁶

Der Weg, über den der allergene Stoff mit der Haut in Kontakt tritt, ist in aller Regel ein unmittelbarer. Mittelbare Übertragungswege können aber den Rückschluss auf eine typische Allergenexposition durch die Lokalisation (wie er im Falle eines Axillären Ekzems nach Deodorantien nahegelegt wird) erheblich erschweren. Folgende Expositionsvarianten sind möglich:

- aerogen [45]: z.B. bei einem Küster, der das von brennenden Kerzen freigesetzte Benzoylperoxid nicht vertrug [46]
- disloziert: z.B. allergenhaltiger Nagellack, der Ursache für ein Gesichtsekzem oder Periorbitalekzem sein kann [47, 48].
- das Partner-Ekzem (connubial oder consort dermatitis): z.B. Gesichtsekzem auf die After-Shave Lotion des Partners, oder auf das Aknemittel des "liebenden Sohnes" [49].
- das hämatogene Kontaktekzem [50, 51]: Es kann ebenfalls als ein Ekzem gedeutet werden, das auf einem "Umweg" entstanden ist. In der Regel ist es ein generalisiertes Ekzem, wie zum Beispiel bei einem nickel-allergischen Jungen, der eine Münze verschluckt hatte [52]. Allergenhaltige Nahrung (z.B. Nickelreiche Diät), Medikamente, "Implantate" (z. B. Osteosynthesen, Intrauterinpressare) können Ursache eines hämatogenen Kontaktekzems sein.

I. 5. Diagnostik

Essentielles Element der Diagnose 'allergisches Kontaktekzem' ist der Nachweis einer Typ-IV-Sensibilisierung gegen einen allergenen Stoff. In der Praxis sind zwei Wege zu diesem Nachweis möglich:

Anamnese und Befund:

Tritt ein morphologisch typisches Ekzem mit einer zeitlichen Verzögerung von etwa zwei bis vier Tagen nach Exposition gegenüber einem Stoff auf - z.B. nach Anwendung einer virustatischen Salbe an der Lippe, dann erübrigen sich in der Regel weitere diagnostische Bemühungen. Allzu häufig jedoch ist diese Konstellation nicht gegeben: Mag der klinische Befund auch eindeutig die Diagnose nahelegen, so muss die Exposition bei der Vielzahl möglicher Ursachen sorgfältig eruiert werden. Dies übersteigt häufig den Kenntnisstand von Arzt und Patient. Aus diesem Grunde wurden 'Anamnese-Auxilia' für bestimmte Berufe [53] vorgeschlagen. Zum Nachweis der Sensibilisierung ist allerdings ein Epikutantest erforderlich. Dabei bestimmt die

⁶ Daß der Typ-IV-Sensibilisierung nicht immer ein pathogener Effekt zukommt, zeigt ihre bewußte Induktion aus therapeutischer oder diagnostischer Indikation (116), z.B. zur Behandlung der Alopecia areata, des Malignen Melanoms, des HIV-induzierten Immundefektes oder zur Feststellung des Immunstatus.

Anamnese die Auswahl der zu testenden Stoffe [54], und ist somit eine unabdingbare Voraussetzung für die weitere Diagnostik.

- Epikutantest:

Mögliche Kontaktstoffe werden in einem umschriebenen Areal auf die gesunde Haut aufgebracht, in der Erwartung, dass der als Verursacher verdächtige Stoff in dem Testareal eine Reaktion provoziert, die auf Grund der Morphe als Ekzem und auf Grund der zeitlichen Entwicklung als Allergie vom Spättyp gedeutet wird. Ist dies der Fall, dann wurde mit dem Epikutantest eine epikutane Sensibilisierung des Patienten gegen den Stoff diagnostiziert, der Stoff selbst als Allergen identifiziert. Der positive Einfluss auf die Diagnosestellung und den dadurch günstigeren Verlauf der Erkrankung ist belegt [55, 56]. (Übersicht: [54]; Leitlinien zur Durchführung des Epikutantests: [57]; zur Geschichte des Epikutantest: [58]).

I. 6. Therapie [13, 59-61]

Die Therapie des allergischen Kontaktekzems ist eine rein symptomatische und unspezifische. Sie ist im wesentlichen gerichtet gegen den Entzündungsprozess, der sich als Ekzem manifestiert. Insofern kommen die allgemeinen Prinzipien der anti-ekzematösen Therapie zur Anwendung. Sie bestehen darin:

- a) die Entzündung zu unterdrücken (z.B. durch Corticoide oder Immunsuppressiva bzw. -Modulatoren
- b) die Regenerationsvorgänge der Haut zu unterstützen (z.B. durch Okklusion mit Salben),
- c) die häufig vorliegende Impetigenisierung (sekundäre, bakterielle Infektion) ursächlich zu behandeln (Antiseptika/Antibiotika) und
- d) den Juckreiz (ggf. zusätzlich) durch Antihistaminika zu lindern.

Neuere experimentelle Ansätze wie die TNF-alpha Antagonisierung durch N-Acetylcystein oder Pentoxifyllin [62], oder die Serotonin-Antagonisierung durch Spiperon [63] oder Ketanserin [64] haben noch nicht den Weg in die Praxis gefunden. Die Beeinflussung pathogenetisch distinkter Mechanismen durch Einsatz von ICE- Inhibitoren [65], Adhäsions- Rezeptor- Antagonisten [66] oder Antisense Oligonucleotiden oder - Peptiden [67] sind interessante therapeutische Perspektiven. Dem Einsatz neuerer „Biologicals“ (z.B. TNF-alpha-Antagonisten) steht der hohe Preis, ein bedenkliches Nebenwirkungsrisiko, und die Verfügbarkeit wirksamer Alternativen entgegen.

I. 7. Individuelle Prävention

Trotz des zweifelsohne wirksamen therapeutischen Arsenal bleibt der Patient, da nur symptomatisch behandelt, durch seine weiter bestehende Sensibilisierung ge-

fährdet. Die T-Zell- Vakzination [68] und die orale Desensibilisierung bereits sensibilisierter Patienten ist über das Experimentalstadium nicht hinausgelangt [69], und die in-vitro-Behandlung dendritischer Zellen mit IL-10 und nachfolgender Reinfusion bleibt zunächst ein rein theoretischer Ansatz [70].

Deshalb ist die entscheidende medizinische Intervention bis zum heutigen Tage die Prävention: Sie besteht im Prinzip in der Meidung des mit dem Epikutantest diagnostizierten Allergens und der Verminderung exogener Kofaktoren (wie z.B. irritative Hautentzündungen). Im beruflichen Milieu werden Schutzhandschuhe empfohlen [71], die allerdings für das Allergen undurchlässig sein müssen und die Tätigkeit nicht behindern dürfen. Beides ist nicht von vornherein sichergestellt. Es ist bemerkenswert, dass trotz entsprechender Regelungen z.B. im Friseurberuf (TRGS 530) die Mehrzahl der Lehrlinge auch heute noch keine Handschuhe tragen [72]. Außerdem besteht das Risiko der Sensibilisierung gegen die allergenen Inhaltsstoffe von Gummi- oder Lederhandschuhen, insbesondere deshalb, weil die Schutzhandschuhe ihrerseits die Barrierefunktion der Haut beeinträchtigen [73], und zusätzlich eingesetzte Hautschutzcremes die Allergenaufnahme aus Handschuhen noch erhöhen [74]. 'Active barrier creams' [75], auch 'unsichtbare Handschuhe' genannt, von denen man erwartet, dass sie die Barrierefunktion der Haut stabilisieren, oder das Allergen entweder (durch Antioxidantien) modifizieren oder seine Permeation (durch Chelatbildner) in die Haut behindern, sind von begrenztem Wert [76]. Andererseits scheinen Chelatbildner die Permeation von Metallen wie Nickel oder Chromat-Ionen zu verhindern [75]. Insgesamt muss der Schutzeffekt von Salben und Handschuhen den nachteiligen Effekten gegenübergestellt werden [77], so dass der individuelle Präventivansatz letztlich unbefriedigend bleibt.

I. 8. Zur Bedeutung des allergischen Kontaktekzems

Die Bedeutung des allergischen Kontaktekzems ist im wesentlichen zu erfassen durch

- die Häufigkeit der Krankheit
- die krankheitsbedingten Kosten
- die Beeinträchtigung der individuellen Lebensqualität

I. 8. 1. Epidemiologie (vgl. Kapitel III.1.) [33, 78-80]

Hält man sich an aktuellere Studien aus Schweden [81] und den Niederlanden [82, 83], dann werden Hand-"Ekzeme" mit einer Punktprävalenz von 5,4% und einer 1-Jahresprävalenz von 7 bis 10% in der Allgemeinbevölkerung beobachtet [81]. Die 1-Jahresprävalenz des durch Epikutantest ermittelten allergischen Kontaktekzems betrug in allen drei Studien etwa 2,0%. Da lediglich das Handekzem erfasst worden

war, muss insgesamt eine höhere Rate von allergischen Kontaktekzemen angenommen werden. In großen klinischen Kollektiven beträgt der Anteil des allergischen Kontaktekzems der Hände etwa 30%; deshalb ist die Vermutung berechtigt, dass in mitteleuropäischen Gesellschaften die 1-Jahres-Prävalenz des allergischen Kontaktekzems auf etwa 7% geschätzt werden kann. Dies wurde kürzlich durch eine Studie (Bundesgesundheitssurvey 2000) bestätigt. Auch wir kommen mit unseren Schätzungen zudem gleichen Ergebnis (siehe III.1.). Damit ist diese Krankheit von der Häufigkeit her vergleichbar mit anderen wichtigen Volkskrankheiten wie z.B. Diabetes mellitus, für den eine Prävalenz von etwa 5% ermittelt wurde [84].

Es ist zu erwarten, dass sich bei der Verteilung der (latenten) Sensibilisierungen in der Bevölkerung andere Prävalenzen ergeben, als bei der Verteilung manifester Ekzeme. Wird, wie in der 'Glostrup-Allergy-Study' in Dänemark [85], ein nahezu repräsentatives Kollektiv der Allgemeinbevölkerung untersucht (793 Personen über 15 Jahre), so waren 15,2% gegen eines der mit einem reduzierten Standardtest getesteten Allergene sensibilisiert, 18,8% der Frauen und 11,5% der Männer.

In der Altersgruppe der Kinder wurde ein manifestes Ekzem mit einer Häufigkeit zwischen 0,2% und 1,4% beobachtet [33]. Demgegenüber ist die Rate der Sensibilisierungen im Kindes- und Schulalter schon erstaunlich hoch. Ein erheblicher Teil, zwischen 13% und 23%, zeigt sich durch Kontaktallergene sensibilisiert [33, 86]. In einer anderen Studie an hautgesunden älteren Menschen waren zwar hohe Sensibilisierungsraten (22%) ermittelt worden, aber 9% der Sensibilisierten waren auch früher nie an der Haut erkrankt [33].

Die Zugehörigkeit zu einem bestimmten Beruf spielt eine sehr wichtige Rolle für die Häufigkeit des Ekzems und für spezifische Sensibilisierungen [33, 87]. So wurden etwa Ekzemraten von über 30% bei Krankenschwestern und Friseuren, und Raten zwischen 15% und 30% bei Beschäftigten des Bauhauptgewerbes ermittelt [33].

I. 8. 2. Kosten [88]

Die Kosten, die der Gesellschaft durch das allergische Kontaktekzem entstehen, sind nicht bekannt. Da die Diagnosestatistiken der Krankenkassen auf nationalem Niveau nicht verfügbar sind, müssen sich Kostenberechnungen auf die Statistiken der Berufsgenossenschaften stützen [88]. Allerdings spiegeln diese Statistiken nur einen Bruchteil der Gesamthäufigkeit der allergischen Kontaktekzeme wider.

Dem Unfallverhütungsbericht der Bundesregierung für das Jahr 1999 ist zu entnehmen, dass 22.164 Fälle von BK5101 (beruflich bedingte Hauterkrankungen) angezeigt worden waren [89].

Wenn etwa 13% der Verdachtsmeldungen zur Anerkennung als Berufskrankheit führen, und bei über 40% (Vorsorge-)Maßnahmen zur Verhütung einer drohenden Erkrankung nach §3 BeKV eingeleitet wurden, so bedeutet dies, dass bis zu 60% der Meldungen kostenrelevant sind [88].

Bei den über 20.000 auf der BK 5101 beruhenden Leistungsfällen entstanden im Jahre 1995 Kosten in Höhe von insgesamt 310 Mio. DM, wobei 230 Mio DM auf verschiedene Rehabilitationsmaßnahmen entfielen (204 Mio. für berufliche, 26 Mio für medizinische Rehabilitation), und 80 Mio DM für Renten aufgebracht werden mussten [90].

I. 8. 3. Verlauf - Prognose - Lebensqualität [91]

Grundsätzlich ist der Verlauf des akuten allergischen Kontaktekzems kurz und die Prognose ist gut, wenn es gelingt, die Ursache, das Allergen zu meiden. Ein solcher Verlauf ist, zumindest bei den etwa 15% der vom Dermatologen behandelten Kontaktekzemen, allerdings nicht die Regel [92]. Bei Allergen-Reexposition werden die allergischen Reaktionen ausgeprägter [93], bei weiter bestehendem Allergenkontakt wird das Ekzem chronisch [94]. Zusätzliche Co-Faktoren verschlechtern die Prognose. Derartige chronische Ekzeme können sich "verselbständigen", d.h. auch ohne Allergenkontakt fortbestehen. Die dann notwendige dermatologische Behandlung kann ihrerseits zur Persistenz beitragen, wenn sich der Patient gegen die verordneten Dermatika sensibilisiert. Das gleiche gilt für Hautschutzmaßnahmen, wie Handschuhe oder Hautschutzsalben (s.o.), die dem Patienten eine falsche Sicherheit vortäuschen können [74, 95].

Die bewusste Meidung des Allergens setzt allerdings voraus:

- die Dermato­se wurde als allergisches Kontaktekzem diagnostiziert und das ur­­sächliche Allergen identifiziert: Bei einem 12-jährigen Jungen mit einem chronischen Ekzem dauerte es sechs Jahre bis zur Diagnosestellung (Aminoglykosid-Allergie). In dieser Zeit wurde er mit dem allergenhaltigen Präparat fortgesetzt weiter behandelt [96].
- der Patient kennt das oder die Allergene: In eigenen katamnestischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Krankheit der Patienten, die "ihre" Allergene ein Jahr nach dem Epikutantest nicht mehr benennen konnten, eine eindeutig schlechtere Prognose hatten, als diejenigen, die sich über ihre Sensibilisierung informiert zeigten [97], ein Ergebnis, das mit anderen Untersuchungen übereinstimmt [98, 99]
- der Patient wird über die Krankheit, die Sensibilisierungen, ihre Relevanz und das notwendige Meidungsverhalten vom behandelnden Arzt aufgeklärt: In einer von uns durchgeführten katamnestischen Untersuchung zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Persistenz des Ekzems und einer (angeblich?) feh-

I. Einleitung: Das allergische Kontaktekzem – eine kurze Übersicht

lenden Aufklärung durch den Arzt [97]. In einer anderen Untersuchung hatten die Arbeitnehmer ohne Kenntnis der Diagnose häufiger den Arbeitsplatz wechseln müssen, und litten weiterhin unter der Erkrankung [98].

- der Patient ist über die verschiedenen Expositionsmöglichkeiten informiert: Hier hat sich die Abgabe detaillierter Listen zum Vorkommen von Allergenen als hilfreich erwiesen. Ihre Nutzung durch den Patienten steht in direktem Zusammenhang mit einem günstigen Krankheitsverlauf [100].
- der Patient meidet tatsächlich die ursächliche Exposition: eine vom Betrieb erzwungene oder (in ökonomisch schwierigen Zeiten) vom Patienten auf sich genommene Fortsetzung der Tätigkeit, aber auch Schwarzarbeiten oder Hobbies, und schließlich die bewusste Exposition, z.B. in einem nicht abgeschlossenen BK-Verfahren, verhindern gelegentlich die Abheilung eines artifiziellen Ekzems [101].

Angesichts derart komplexer Bedingungen, die zur Einhaltung einer an sich einfachen Forderung (Meidung des Allergens) erfüllt sein müssen, sind die Ergebnisse von Studien zum Verlauf erwartungsgemäß uneinheitlich. Selten wird, wie z.B. beim Lanolin (III.2.8), ein "Verlust der Sensibilisierung" beobachtet [102, vgl. jedoch 103]. Andererseits können zu bestehenden Sensibilisierung weitere erworben werden [104]. Die langfristige Prognose wird sicher besser, wenn Maßnahmen wie Berufs- und Arbeitsplatzwechsel begleitet werden von umfassenden (medizinischen und sozio-pädagogischen) Rehabilitationsprogrammen [105].

In der erwähnten katamnestischen Untersuchung war ein Jahr nach der Epikutantestung von der Hälfte der Befragten das Ekzem als abgeheilt bezeichnet worden, bei 43% bestand es fort, und bei 7% wurde eine Verschlechterung verzeichnet [97]. In einer anderen Studie war drei Jahre nach der Erstuntersuchung bei 41% das Ekzem abgeheilt [83].

Prognose und Verlauf des allergischen Kontaktekzems werden in dermatologischen Lehrbüchern *nicht* unter einer patienten-orientierten, sondern unter der medizinischen Perspektive fehlender, wieder auftretender oder persistierender Symptome betrachtet. Ob und wann bestimmten Symptomen aber ein Krankheitswert zukommt, wird nicht nur von Ärzten diskutiert [106], vielmehr stimmen die Patienten selbst darüber ab, indem z.B. nur 15-30% der Patienten mit Kontaktekzem den Arzt aufsuchen [82], und 45% derjenigen, die dann schließlich den Arzt aufsuchten, litten bereits über ein Jahr an einem Kontaktekzem [92]. Patienten mit einer Berufsdermatose warteten im Durchschnitt 8,6 Monate, bis sie einen Arzt konsultierten [107]. Eher versteckt waren in einigen Studien die Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Patienten mit Kontaktekzem [81, 108], mit Behinderungen der Freizeit-/ Hobby-Aktivitäten, Schlaf- und Gemütsstörungen, sowie Einschränkungen der sozialen Kontakte wegen einer angenommenen Ansteckungsgefahr [109]. Zunehmend

wird die Lebensqualität [110] zum Maßstab medizinischer Bemühungen [111], für deren Erfassung besondere Instrumente entwickelt wurden [112].

Systematisch untersucht wurde die Frage der 'gesundheitsbezogenen Lebensqualität' der Patienten mit einem allergischen Kontaktekzem erst in jüngster Zeit [92], und zwar mit dem Instrument '*Dermatology-Specific Quality of Life*' (DSQL) [113]. Dabei wurden die folgenden Faktoren (Testdimensionen) erfasst: körperliche Symptome, Aktivitäten des täglichen Lebens, soziale Aktivitäten, Arbeits- oder Schulleistungsfähigkeit, Selbstwahrnehmung, (selbsteingeschätzter) Schweregrad des Ekzems, zusätzlich ausgewählte Dimensionen ('mental health' und 'vitality') des SF-36. Es zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen der Ausprägung der klinischen Symptomatik und den Werten des DSQL. Außerdem erreichten die Patienten nicht die Durchschnittswerte in den 'mental' und 'vital' Skalierungen des SF-36.

Literatur

1. Bandmann H-J (1985) Versuch einer Definition des Begriffes "Ekzem". *Hautarzt* 36 (Suppl. 7):19-22
2. Ring J (1996) Zum Wandel des Ekzembegriffes: Klassisches versus atopisches Ekzem. *Z Hautkr* 71:752-6
3. Hornstein OP (1994) Ekzemkrankheiten - eine nosologisch relevante Klassifikation. *Zschr Dermatol* 180:67-68
4. Fritsch P (1983) *Dermatologie*. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York
5. Schwanitz H-J (1996) Ekzemklassifikation. in: H-J Schwanitz, W Uter, B Wulfhorst *Neue Wege zur Prävention - Paradigma Friseurekzem*, Universitätsverlag Rasch, Osnabrück:42-51
6. Bork K (1980) Vulgäres Ekzem. in: KW Korting (Hrsg), *Dermatologie in Klinik und Praxis*, Georg Thieme Verlag Stuttgart II:11.1-11.51
7. Ring J, Abeck D, Vieluf D (1995) Atopisches Ekzem und Kontaktekzem - Gemeinsamkeiten, Unterschiede und praktische Konsequenzen. G Plewig, HC Korting (Hrsg), *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie*, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York 14:30-6
8. Coombs RRA, Gell PGH (1975) The classification of the allergic reactions underlying disease. In: PGH Gell, RRA Coombs (Eds), *Clinical aspects of immunology*, 3rd ed, Blackwell Scientific, Oxford:761-81
9. Belsito DV (1997) The rise and fall of allergic contact dermatitis. *Am J Contact Dermatitis* 8:193-201
10. Frosch PJ, Rustemeyer T, Schnuch A (1996) Kontaktdermatitis (Teil I und II). *Hautarzt* 47:874-882; 945-961
11. Rycroft RJG, Menné T, Frosch (Eds.) PJ (1995) *Textbook of contact dermatitis*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York (Second Ed)
12. Rietschel RL, Fowler (Eds.) JF (1995/4th ed) *Fisher's Contact Dermatitis*, Williams & Wilkins, Baltimore
13. Committee-on-guidelines-of-Care, Task-force-on-Contact-Dermatitis (1995) Guidelines of care for contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 32:109-13
14. Klaschka F, Voßmann D (1994) *Kontaktallergene. Chemische, klinische und experimentelle Daten (Allergen-Liste)*. E Schmidt Verlag, Berlin
15. DeGroot AC (1986) *Patch testing*. Elsevier, Amsterdam
16. Deutsche-Forschungsgemeinschaft/-Senatskommission-zur-Prüfung-gesundheitsschädlicher-

I. Einleitung: Das allergische Kontaktekzem – eine kurze Übersicht

- Arbeitsstoffe (1997) MAK- und BAT-Werte-Liste 1998. Wiley-VCH, Weinheim
17. Fiedler HP, Ippen H, Kemper FH, Lüpke N-P, Schulz KH, Umbach (Hrsg.) W (1993, 2. Aufl.) Blaue Liste - Inhaltsstoffe kosmetischer Mittel. Cosmetic ingredients, Editio Cantor, Aulendorf
 18. Scheuer B, von-Bülow V (1998) Liste Inhaltsstoffe 1998/1., Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York
 19. Dickel H, Taylor JS, Bickers DR, Rehse E, Merk HF (1998) Patch testing with a standard series. Results from two clinics in Cleveland, Ohio (USA), and comparison with a West European clinic in Cologne, North Rhine-Westphalia (Germany). *Dermatosen* 46:234-243
 20. Schnuch A, Uter W, Lehmacher W, Fuchs Th, Enders F, Arnold R, Bahmer F, Brasch J, Diepgen TL, Frosch PJ, Henseler T, Müller St, Peters K-P, Schulze-Dirks A, Stary A, Zimmermann J (1993) Epikutantestung mit der Standardserie - Erste Ergebnisse des Projektes "Informationsverbund Dermatologischer Kliniken" (IVDK). *Dermatosen* 41:60-70
 21. Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ, Lehmacher W, Aberer W, Agathos M, Arnold R, Fuchs Th, Laubstein B, Lischka G, Pietrzyk PM, Rakoski J, Richter G, Rueff F (1997) National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series. Population adjusted frequencies of sensitization (PAFS) in 40.000 patients from a multicenter study (IVDK). *Contact Dermatitis* 37:200-209
 22. Gerberick GF, Sikorski EE (1998) In vitro and in vivo testing techniques for allergic contact dermatitis. *Am J Contact Derm* 9:111-118
 23. Ziegler V, Richter C, Ziegler B, Haustein U-F (1989) INPRET - Database on Predictive Tests (Allergy). *Semin Dermatol* 8:80-2
 24. Becker D, Knop J (1996) In-vitro-Techniken zur Prädiktiven Testung von Kontaktallergenen. *Allergo J* 5:377-82
 25. Hostynek JJ, Magee PS, Maibach HI (1996) QSAR Predictive of Contact Allergy: Scope and Limitations. in: P Elsner, J M Lachapelle, J E Wahlberg, H I Maibach, Prevention of Contact Dermatitis (Current Problems in Dermatology, Vol 25), Karger, Basel:18-27
 26. Gealy R, Graham C, Sussman NB, Macina OT, Rosenkranz HS, Karol MH (1996) Evaluating clinical case report data for SAR modeling of allergic contact dermatitis. *Hum Exp Toxicol* 15:489-93
 27. Flyvholm M-A, Andersen KE, Baranski B, Sarlo (Eds.) K (1997) Criteria for classification of skin- and airway-sensitizing substances in the work and general environments - Report on a WHO Working Group, Copenhagen, Denmark, 17-20 January 1996, WHO Regional Office, Copenhagen
 28. Sato K, Kusaka Y, Zhang Q, Yanagihara M, Ueda K, Morihira H, Ishii Y (1996) Investigation of the association between mercury sensitization and HLA-DR6. *Contact Dermatitis* 34:295
 29. Menné T, Wilkinson JD (1995) Individual predisposition to contact dermatitis. in: RJG Rycroft, T Menné, PJ Frosch (Eds) Textbook of contact dermatitis, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York:123-130
 30. Schnuch A, Westphal GA, Müller MM, Schulz TG, Geier J, Brasch J, Merk HF, Kawakubo Y, Richter G, Koch P, Fuchs Th, Gutgesell C, Reich K, Gebhardt M, Becker D, Grabbe J, Szliska C, Lischka G, Aberer W, Hallier E (1998) Genotype and phenotype of N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism in patients with contact allergy. *Contact Dermatitis* 38:209-211
 31. Westphal GA, Reich K, Schulz TG, Neumann Ch, Hallier E, Schnuch A (2000) N-Acetyltransferases 1 and 2 polymorphisms in para-substituted arylamine-induced contact allergy. *Br J Dermatol* 142:1121-1127
 32. Westphal G-A, Schnuch A, Schulz T-G, Reich K, Aberer W, Brasch J, Koch P, Wessbecher R, Szliska C, Bauer A, Hallier E (2000) Homozygous gene deletions of the glutathione S-transferases M1 and T1 are associated with thimerosal sensitization. *Int Arch Occup Environ Health* 73:384-388
 33. Schnuch A (1994) Die Verbreitung des Kontaktekzems in der Allgemeinbevölkerung und in verschiedenen Berufen. E Fuchs, K-H Schulz, Manuale allergologicum, Dusterl-Verglag, München-Deisenhofen:V.16.2:1-42

I. Einleitung: Das allergische Kontaktekzem – eine kurze Übersicht

34. Hall (Ed.) IP (1996) Genetics of Asthma and Atopy, Monographs in Allergy (L.A. Hanson, F. Shakib Eds.) Vol 33
35. Sunderkötter C, Kalden H, Luger TA (1997) Aging and the skin immune system. Arch Dermatol 133:1256-1262
36. Kimber I (2002) Danger signals and skin sensitization. Br J Dermatol 147:613-614
37. Proksch E, Brasch J (1997) Influence of Epidermal Permeability Barrier Disruption and Langerhans' Cell Density on Allergic Contact Dermatitis. Acta Derm Venereol (Stockh) 77:102-4
38. Uter W, Gefeller O, Schwanitz HJ (1998) An epidemiological study of the influence of season (cold and dry air) on the occurrence of irritant skin changes of the hands. Br J Dermatol 138:266-272
39. Ingber A, Sasson A, David M (1998) The seasonal influence on patch test reactions is significant in Israel. Contact Dermatitis 39:318-319
40. Uter W, Geier J, Land M, Pfahlberg A, Gefeller O, Schnuch A (2001) Another look at seasonal variation in patch test results. A multifactorial analysis of surveillance data of the IVDK. Contact Dermatitis 44:146-152
41. Uter W (1999) Epidemiologie und Prävention von Handekzemen in Feuchtberufen am Beispiel des Friseurhandwerks, Universitätsverlag Rasch, Osnabrück
42. Veien NK (1995) Clinical Features. in: RJG Rycroft, T Menné, PJ Frosch (Eds) Textbook of contact dermatitis, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York:153-204
43. Goh ChL (1995) Noneczematous contact reactions. in: RJG Rycroft, T Menné, PJ Frosch (Eds) Textbook of contact dermatitis, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York:221-236
44. Johr R, Resnik KS, Kantor GR (1994) Allergic contact dermatitis mistaken for mycosis fungoides. J Am Acad Dermatol 30:290-291
45. Tennstedt D, Leroy B, Lachapelle J-M (1994) Dermatoses de contact aéroportées d'origine allergique. Ann Dermatol Venereol 121:850-4
46. Bonnekoh B, Merk HF (1991) Airborne allergic contact dermatitis from benzoyl peroxide as a bleaching agent of candle wax. Contact Dermatitis 24:367-368
47. Hausen BM (1994) Nagellack-Allergie - Nail Polish Allergy. Zschr Hautkr 69:252-62
48. Lidén C, Berg M, Färm G, Wrangsjö K (1993) Nail varnish allergy with far-reaching consequences. Br J Dermatol 128:57-62
49. Hernandez-Nunez A, Sanchez-Perez J, Pascual-Lopez M, Aragues M, Garcia-Diez A (2002) Allergic contact dermatitis from benzoyl peroxide transferred by a loving son. Contact Dermatitis 46:302
50. Klaschka F, Ring J (1990) Systemically Induced (Hematogenous) Contact Eczema. Sem Dermatol 9:210-5
51. Menne T, Veien N, Maibach HI (1996) Systemic Contact-Type Dermatitis. in: F N Marzulli, H I Maibach (Eds), Dermatotoxicology, Fifth Edition, Taylor & Francis, Washington DC:161-175
52. Boonk WJ, van Ketel WG (1979) Nickel dermatitis after swallowing a nickel coin (Dutch florin). Contact Dermatitis 5:341-2
53. Geier J, Struppek K (1995) Anamnese-Auxilium für die berufsdermatologische Untersuchung von Maurern, Betonbauern, Fliesenlegern und Angehörigen verwandter Berufe. Dermatosen 43:75-80
54. Schnuch A, Martin V (1997) Der Epikutantest. in: HC Korting, W Sterry (Hrsg), Diagnostische Verfahren in der Dermatologie, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin:99-116
55. Rajagopalan R, Kallal JE, Fowler JF, Sherertz EF (1996) A retrospective evaluation of patch testing in patients diagnosed with allergic contact dermatitis. Cutis 57:360-364
56. Rajagopalan R, Anderson R (1997) Impact of patch testing on dermatology-specific quality of life in patients with allergic contact dermatitis. Am J Contact Dermatitis 8:215-221
57. Schnuch A, Aberer W, Agathos M, Brasch J, Frosch PJ, Richter G (2001) Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) zur Durchführung des Epikutantests mit Kontakt-

I. Einleitung: Das allergische Kontaktekzem – eine kurze Übersicht

allergenen. *Hautarzt* 52:864-866

58. Fuchs E, Schadewaldt H (1995) Die Einführung des Lappchentests durch den Breslauer Dermatologen Josef Jadassohn im Jahr 1895. *Allergo J* 4:400-401
59. Elsner P (1998) Aktuelle Ekzemtherapie. *Akt Dermatol* 24:377-381
60. Wilkinson JD (1995) The management of contact dermatitis. in: RJG Rycroft, T Menné, PJ Frosch (Eds) *Textbook of contact dermatitis*, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York:659-692
61. Funk JO, Maibach HI (1994) Horizons in pharmacologic intervention in allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 31:999-1013
62. Saricaoglu H, Tunali S, Bülbül E, White IR, Palali Z (1998) Prevention of nickel-induced allergic contact reactions with pentoxifylline. *Contact Dermatitis* 39:244-247
63. Sharpe RJ, Chandrasekar A, Arndt KA, Wang Zh-Sh, Galli StJ (1992) Inhibition of cutaneous contact hypersensitivity in the mouse with systemic or topical spiperone: topical application of spiperone produces local immunosuppression without inducing systemic neuroleptic effects. *J Invest Dermatol* 99:594-600
64. Bondesson L, Nordlind K, Mutt V, Lidén S (1996) Inhibitory Effect of Vasoactive Intestinal Polypeptide and Ketanserine on Established Allergic Contact Dermatitis in Man. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 76:102-106
65. Dolle RE, Prouty CP, Prasad CVC, Cook E, Saha A, Morgan-Ross T, Salvino JM, Helazek CT, Ator MA (1996) First examples of peptidomimetic inhibitors of interleukin-1 β converting enzyme. *J med Chem* 39:2438-40
66. Tamraz S, Arrhenius Th, Chiem A, Forrest MJ, Gaeta FCA, He Y-B, Lei J, Maewal A, Phillips ML, Vollger LW, Elices MJ (1995) Treatment of delayed-type hypersensitivity with inhibitors of the VLA-4 integrin. *Springer Semin Immunopathol* 16:437-41
67. Göllner GP, Müller G, Knop J, Enk AH (1998) An antisense core peptide against T cell receptor alpha/beta (TCR-alpha/beta) chains inhibits the elicitation phase of contact sensitivity in vivo. *J Invest Dermatol* 110:476(Abs.23)
68. Dolhain RJEM, Elferink BG, Leow A, Witvliet MD, Vermeer BJ, Breedveld FC, De Vries RRP (1995) T-Cell Vaccination in Patients with Nickel Allergic Contact Dermatitis. *J Invest Dermatol* 105:143-144
69. Bagot M, Terki N, Bacha S, Moyse D, Suck C, Revuz J (1997) Désensibilisation per os dans l'eczéma de contact au nickel. étude clinico-biologique contrôlée en double insu contre placebo. *Ann Dermatol Venereol* 124 (Suppl 1):S16 (C22)
70. Enk AH (1996) Neuere therapeutische Ansätze zur Behandlung des allergischen Kontaktekzems. *Allergologie* 19:97
71. Wulfhorst B (1996) Schutzhandschuhe. in: H-J Schwanzitz, W Uter, B Wulfhorst *Neue Wege zur Prävention - Paradigma Friseur ekzem*, Universitätsverlag Rasch, Osnabrück:92-104
72. Uter W, Pfahlberg A, Gefeller O, Schwanzitz H-J (1998) Risk factor for hand dermatitis in hairdressing apprentices. Results of the "prevention of occupational skin disease in hairdressers" study. *Dermatosen* 46:151-158
73. Graves CJ, Edwards C, Marks R (1995) The effects of protective occlusive gloves on stratum corneum barrier properties. *Contact Dermatitis* 33:183-187
74. Baur X, Chen Z, Allmers H, Raulf-Heimsoth M (1998) Results of wearing test with two different latex gloves with and without the use of skin-protection cream. *Allergy* 53:441-444
75. Lachapelle JM (1996) Efficacy of Protective Creams and/or Gels. in: P Elsner, J M Lachapelle, J E Wahlberg, H I Maibach, *Prevention of Contact Dermatitis (Current Problems in Dermatology, Vol 25)*, Karger, Basel:182-192
76. Lachapelle J-M (1995) Principles of Prevention in Contact Dermatitis (With Special Reference to Occupational Dermatology). in RJG Rycroft, T Menné, PJ Frosch (Eds), *Textbook of Contact Dermatitis*, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York:695-702
77. Wigger-Alberti W, Elsner P (1998) Do barrier creams and gloves prevent or provoke contact

I. Einleitung: Das allergische Kontaktekzem – eine kurze Übersicht

- dermatitis?. *Am J Contact Derm* 9:100-106
78. Schnuch A (1991) Zur Epidemiologie des Kontaktekzems. in: J Ring (Hrsg), *Epidemiologie allergischer Erkrankungen*, MMV Verlag München :37-82
 79. Smit HA, Coenraads PJ (1993) *Epidemiology of Contact Dermatitis*. in: ML Burr (Ed), *Epidemiology of Clinical Allergy, Monogr Allergy*, Karger, Basel 31:29-48
 80. Menne T, Christophersen J, Maibach HI (1987) *Epidemiology of Allergic Contact Sensitization. Monogr Allergy*, Karger Basel 21:132-61
 81. Meding B (1990) *Epidemiology of Hand Eczema in an Industrial City. Acta Derm Venereol Stockh Suppl* 153:2-43
 82. Smit HA, Burdorf A, Coenraads PJ (1993) The prevalence of hand dermatitis in different occupations. *Int J Epidemiol* 22:288-93
 83. Lantinga H, Nater JP, Coenraads PJ (1984) Prevalence, incidence and course of eczema on the hands and forearms in a sample of the general population. *Contact Dermatitis* 10:135-9
 84. Hauner H (1998) Verbreitung des Diabetes mellitus in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 123:777-782
 85. Nielsen NH, Menné T (1992) Allergic contact sensitization in an unselected danish population - the Glostrup allergy study, Denmark. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 72:456-60
 86. Kunz B, Ring J, Braun-Falco O (1991) Nehmen Allergien wirklich zu?. *Fortschr Med* 109:353-6
 87. Rothe A, Bräunlich A (1991) Zur Epidemiologie der Berufsdermatosen in der ehemaligen DDR. in: J Ring (Hrsg), *Epidemiologie allergischer Erkrankungen*, MMV Medizin Verlag München:83-97
 88. Schnuch A, Butz M (1993) Kosten berufsbedingter Hauterkrankungen für die Berufsgenossenschaften - eine Argumentation zur Verhütung des Kontaktekzems. *Dermatosen* 41:10-19
 89. Zober A (2001) Das Berufskrankheitengeschehen 1999 im Unfallverhütungsbericht der Bundesregierung "Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit 1999". In: Coenen W, Kentner M, Schiele R, Valentin H, Zober A (Hrsg) *Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz aktuell*, Urban & Fischer, München, S 8.1:153-160
 90. Butz M (1997) Berufskrankheiten-Kostenerhebung (BK-Kost). *Leistungsfälle 1995 BK 5101*. Hauptverband der Gewerblichen Berufsgenossenschaften, Sankt Augustin
 91. Hogan DJ, Dannaker ChJ, Maibach HI (1990) *Contact Dermatitis: Prognosis, Risk Factors, and Rehabilitation. Semin Dermatol* 9:233-46
 92. Rajagopalan R, Anderson RT (1997) The profile of a patient with contact dermatitis and a suspicion of contact allergy (history, physical characteristics, and dermatology-specific quality of life). *Am J Contact Dermatitis* 8 (1):26-31
 93. Hindsen M, Bruze M, Christensen OB (1997) The significance of previous allergic contact dermatitis for elicitation of delayed hypersensitivity to nickel. *Contact Dermatitis* 37:101-106
 94. Kalimo K, Lammintausta K, Jalava J, Niskanen T (1997) Is it possible to improve the prognosis in nickel contact dermatitis?. *Contact Dermatitis* 37:121-124
 95. Lehman PA, Franz TJ, Guin JD (1994) Penetration of glutaraldehyde through glove material: Tactylon versus natural rubber latex. *Contact Dermatitis* 30:176-177
 96. Lembo G, Balato N, Patruno C, Pini D, Ayala F (1987) Lichenoid contact dermatitis due to aminoglycoside antibiotics. *Contact Dermatitis* 17:122-3
 97. Schnuch A, Preinfalk C, Fuchs Th, Uter W (1994) Nachbefragung von Patienten mit allergischem Kontaktekzem - Beeinflusst die ärztliche Aufklärung den Verlauf der Erkrankung?. *Dermatosen* 42:195-198
 98. Holness, L. D, Nethercott, R. J (1991) Is a worker's understanding of their diagnosis an important determinant of outcome in occupational contact dermatitis?. *Contact Dermatitis* 25:296-301
 99. Paul MA, Fleischer Jr AB, Sherertz EF (1995) Patients' Benefit From Contact Dermatitis Evaluation: Results of a Follow-up Study. *Am J Contact Derm* 6 (2):63-66
 100. Edman B (1988) The usefulness of detailed information to patients with contact allergy. *Contact*

I. Einleitung: Das allergische Kontaktekzem – eine kurze Übersicht

Dermatitis 19:43-7

101. Wilkinson DS (1985) Causes of unexpected persistence of an occupational dermatitis. in: WAD Griffiths, DS Wilkinson "Essentials of industrial dermatology", Blackwell Scientific Publications, Oxford:111-24
102. Valsecchi R, Rossi A, Bigardi A, Pigato PD (1991) The loss of contact sensitization in man. Contact Dermatitis 24:183-6
103. Krasteva M, Chabeau G, Nicolas JF, Thivolet J (1994) Négativation des patch-tests aux allergènes: extinction de l'allergie de contact?. Rev Fr Allergol 34:7-10
104. Agathos M, Bandmann H-J (1987 (2nd ed.)) The fate of compensated occupational dermatitis. in: H I Maibach (Ed), Occupational and Industrial Dermatology, Year Book Medical Publishers, Chicago London:142-4
105. Schwanitz H-J, Uter W, Wulfhorst B (1996) Neue Wege zur Prävention - Paradigma Friseur-ekzem, Universitätsverlag Rasch, Osnabrück
106. Hartmann F (1993) Im Labyrinth von gesund und krank. Med Klinik 88:322-6 + 335
107. Rusca C, Hinnen U, Elsner P (1997) 'Patient's Delay' - Analysis of the Preclinical Phase of Occupational Dermatoses. Dermatology 194:50-52
108. Meding B, Swanbeck G (1990) Consequences of having hand eczema. Contact Dermatitis 23:6-14
109. Schwanitz HJ (1986) Das atopische Palmoplantarekzem, Springer, Berlin Heidelberg New York
110. Bullinger M, Pöppel E (1988) Lebensqualität in der Medizin: Schlagwort oder Forschungsansatz. Dt Ärztebl 85:B-504-505
111. Faust HB, Mirowski GW, Chuang T-Y, Lewis CW, Gonin R, Melfi C, Farmer ER (1997) Outcomes research: an overview. J Am Acad Dermatol 36:999-1006
112. Iliiev D, Furrer L, Elsner P (1998) Zur Einschätzung der Lebensqualität von Patienten in der Dermatologie. Hautarzt 49:453-456
113. Anderson RT, Rajagopalan R (1997) Development and validation of a quality of life instrument for cutaneous diseases. J Am Acad Dermatol 37:41-50
114. Radnitzky G (1989) Definition. in: H Seiffert, G Radnitzky (Hrsg), Handlexikon zur Wissenschaftstheorie, Ehrenwirt Verlag München:27-33
115. Ackerman AB, Ragaz A (1982) A plea to expunge the word "eczema" from the lexicon of dermatology and dermatopathology. Am J Dermatopathol 4:315-26
116. Epstein WL, Stricker RB (1995) Immunomodulation by Allergic Contact Sensitization: The Dinitrochlorobenzene Story. Am J Contact Derm 6 (2):117-121

II. Methoden: Der IVDK als Instrument der Überwachung und Prävention des allergischen Kontaktekzems

Der IVDK - "Informationsverbund Dermatologischer Kliniken zur Erfassung und wissenschaftlichen Auswertung der Kontaktallergien" - ist ein multizentrisches Projekt, in dem im Jahre 2001 die Allergieabteilungen von 42 Hautkliniken Deutschlands, Österreichs und der Schweiz zusammenarbeiten (<http://www.ivdk.org>). Die Kooperation dient der Erfassung und zentralen Zusammenführung von Daten, die bei der klinischen Versorgung von Patienten mit einem Kontaktekzem generiert werden. Das Rationale, die Methoden und die generelle Fragestellung lassen sich am ehesten dem Konzept der 'klinisch-epidemiologischen Überwachung' zuordnen.

Modernere Konzepte der Überwachung⁷ beinhalten nicht nur die klassischen Bereiche der akuten, übertragbaren Krankheiten, sondern auch chronische ('Zivilisations'-)Krankheiten, von der Umwelt oder dem Beruf ausgehende Risiken, oder bestimmte Verhaltensweisen [1]. Von Überwachungssystemen wird erwartet, dass sie deskriptiv darüber informieren, wann und wo ein bestimmtes Problem auftritt, und wer davon betroffen ist [1]. "Surveillance is a continuous and systematic process of collection, analysis, interpretation, and dissemination of descriptive information for monitoring health problems. Surveillance systems are networks of people and activities that maintain this process and may function at a range of levels, from local to international" [1]. Diese Definition berücksichtigt, anders als die Public Health orientierte Überwachung [2], explizit auch klinische Fragestellungen.

Hinsichtlich der Datenquellen können unterschieden werden:

- 'aktive' oder 'passive' Überwachungssysteme: Beim passiven System wartet das System ("passiv") auf eingehende Meldungen, beim aktiven ruft das System ("aktiv") die Daten beim Beobachter ab. 'Passive' Meldesysteme wie die Spontanerfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder der Verdachtsfälle von Berufskrankheiten haben den großen Nachteil, dass sie, selbst wenn Meldepflicht besteht, von der Motivation der Melder abhängen, und deshalb große Lücken (*underreporting*) aufweisen [3, 4]
- 'Sentinel surveillance': Sentinel surveillance stützt sich auf eine im vorhinein gebildete Gruppe von Datenlieferanten zu einem oder mehreren vorher (oder im Verlaufe neu) definierten Ereignissen (Krankheiten) [5-9]

II. 1. DAS RATIONALE DES IVDK

Das Rationale gründet sich zunächst und vor allem auf den Auftrag, die Gesundheit zu erhalten (Prävention) [10]. Der Auftrag zur Prävention wird dann umso dringlicher, wenn die Kenntnisse der Pathogenese noch nicht ausreichen, um eine ursächlich wirksame und zugleich praktisch realisierbare Therapie zu entwickeln, und die therapeutischen Möglichkeiten deshalb auf symptomatische Bemühungen begrenzt sind.

⁷ Zur Geschichte der Überwachung, die in Venedig und Marseille ("Quarantaine") bei der Eindämmung der Pest begann, und über die Registrierung der Geschlechtskrankheiten, der Berufskrankheiten und der Arzneimittelnebenwirkungen ('Contergan') bis zum Chemikaliengesetz führt siehe [2, 25, 26, 27, 28]

Die Informationen, die für eine Prävention vorliegen müssen, sind aus der Aetiologie abzuleiten:

Es muss ein Stoff als Allergen identifiziert worden sein.

Es muss die Allergen-Exposition bekannt sein.

Es sollten weitere Ko-Faktoren bekannt sein.

Die Art, wie diese Informationen genutzt werden können, hängt von der Art der Prävention ab:

- **GENERELLE PRIMÄRPRÄVENTION:** Die präventive Intervention setzt an der Noxe, dem Allergen, an. Die Einsatzkonzentration eines Stoffes wird gesenkt, oder der allergene Stoff wird nicht mehr eingesetzt, sei es durch Verbot, sei es durch freiwillige Beschränkung der Hersteller.

- **INDIVIDUELLE PRIMÄRPRÄVENTION:** Die präventive Intervention setzt beim Individuum an, indem es durch Schutzmaßnahmen (z.B. Handschuhe) die Allergen-Exposition meidet. - der Primärprävention durch Einflussnahme oder Berücksichtigung von endogenen DISPOSITIONS- oder exogenen KOFAKTOREN kann in Abhängigkeit vom jeweiligen Allergen eine gewisse Bedeutung bei der Verhinderung einer Sensibilisierung zukommen, wenn z.B. besonders diejenigen Individuen, die durch eine Disposition gefährdet sind, allergene Stoffe meiden.

Die Effektivität nimmt bei dieser hierarchisch zu verstehenden Ordnung der präventiven Interventionen ab, die Praktikabilität und Durchsetzbarkeit nimmt zu. Es handelt sich also bei der Entscheidung für eine der Präventionsstrategien um eine pragmatische Entscheidung unter Abwägung des Aufwandes und des zu erwartenden Nutzens. Auf den zweifelhaften Nutzen individueller Präventivbemühungen⁸ wurde hingewiesen. Deshalb sollte, wenn eben möglich, die generelle Primärprävention erste Priorität erhalten. Obwohl aber alle für eine derartige Primärprävention nötigen Informationen im Rahmen der klinischen Einzelfallversorgung gewonnen werden, nämlich das Allergen, die ursächliche Exposition sowie einige mögliche Kofaktoren, reichen diese Informationen über Einzelfälle für Zwecke der Überwachung und vor allem als Entscheidungsgrundlage für zu treffende Präventionsstrategien nicht aus. Die Beobachtung einer Sensibilisierung gegen ein (neues) Allergen kann ein Einzelfall bleiben, oder Vorbote einer "Allergie-Epidemie" sein. Im ersten Fall stehen Maßnahmen der generellen Primärprävention nicht im Vordergrund, im zweiten Fall sind sie angezeigt, und zwar frühzeitig, da Verzögerungen zu weiteren Sensibilisierungen und Erkrankungen führen.

⁸ Obwohl sich individuelle und generelle Prävention nicht ausschließen, wurde kritisch angemerkt, daß sich die eigentlich für die Sicherheit von Produkten oder Arbeitsstoffen Zuständigen mit ihren Appellen zur individuellen Prävention "aus ihrer Verantwortung stehlen" würden [29].

II. Methoden: Der IVDK als Instrument der Überwachung

Die Zusammenführung der ohnehin in der klinischen Routineversorgung erfassten Daten zur Krankheitsursache (Allergen, Exposition und Kofaktoren) und ihre statistische Auswertung unter Berücksichtigung epidemiologischer Regeln und Voraussetzungen erweitert die qualitativ durch den Einzelfall gegebene Information zur Krankheitsursache um die quantitative Dimension.

II. 2. DIE METHODEN DES IVDK

An dieser Stelle sollen lediglich die Prinzipien der vom IVDK angewandten Methoden dargestellt werden. Auf weitere, ergänzende Einzelheiten wird ggf. in den einzelnen Abschnitten des Kapitels III eingegangen.

Die Untersuchungspopulation rekrutiert sich aus Patienten, bei denen die Indikation zur Epikutantestung gestellt wurde. In aller Regel wird diese Indikation begründet mit dem klinisch vorliegenden Verdacht auf ein allergisches Kontaktekzem [11].

Bei diesen Patienten werden verschiedene Anamnese-Daten (Tab. II.1) erhoben und registriert. Hierzu gehören Alter, Geschlecht, anamnestische Angaben zum Atopie-Status zum gegenwärtigen und einem weiteren, ggf. dermatologisch relevanten früheren Beruf, zur (von Arzt und Patient gemeinsam vermuteten) Allergenexposition ('Kontaktstoff-Kategorie') und zum Verdacht auf eine berufliche bzw. nicht-berufliche Verursachung der Dermatose.

Die Epikutantestung wird nach den Richtlinien der ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) [12] und der DKG (Deutsche Kontaktallergiegruppe) vorgenommen [13]. Für die statistische Auswertung wird überwiegend die 72 Std. Ableseung zugrunde gelegt. Die Relevanzbewertung und die dazugehörige Exposition können dokumentiert werden. Unter Berücksichtigung des Epikutantestergebnisses wird die klinische Abschlussdiagnose gestellt und ebenso dokumentiert wie die Lokalisation der Dermatose, die Anlass für die Epikutantestung war.



Abb.II.2.1.: Epikutantest



Abb.II.2.2.: „++“Epikutantestreaktion zum Ablesezeitpunkt 72h

II. Methoden: Der IVDK als Instrument der Überwachung

Diese Patientendaten werden in den Allergieabteilungen erhoben, die dem IVDK als Partner angehören, in den Jahren 1989/90 waren es acht, im Jahre 2001 über 40 Abteilungen (www.ivdk.org). Die Datenerfassung erfolgt mit einem eigens für das Projekt entwickelten Datenerfassungsprogramm, das allen Abteilungen zur Verfügung gestellt wurde [14]. Der Aufbau des Programmes folgt dem Prinzip einer relationalen Datenbank, für deren Erstellung ein kommerzielles Datenbankprogramm, INFORMIX SQL, eingesetzt wurde [15]. Mittlerweile wurde die Erfassung auf ein Windows basiertes System, das ebenfalls in Göttingen entwickelt wurde, umgestellt. Die anonymisierten Daten werden in halbjährlichen Abständen an die IVDK-Zentrale in Göttingen mittels elektronischem Datenträger als ASCII Datensatz übermittelt und dort mit Hilfe der Statistik-Software SASTM (Version 8.1, SAS Institute, Cary, NC, USA) ausgewertet. Einzelheiten der datentechnischen Prozessierung wurden an anderer Stelle ausführlich dargestellt [15].

Das multizentrische Projekt IVDK wurde in seiner Struktur und Arbeitsweise als 'Epidemiologisches Überwachungssystem' bereits vorgestellt [16]. Die wichtigen strukturellen Komponenten [2, 16, 17] dieses Systems lassen sich wie folgt charakterisieren⁹:

- Art der Datensammlung:

- a) 'ACTIVE SURVEILLANCE': die Falldaten werden 'aktiv' gesammelt, indem die Partner zur Datenübertragung aufgefordert und nötigenfalls erinnert werden¹⁰.
- b) 'SENTINEL SURVEILLANCE': sie stützt sich auf eine vorher festgelegte (begrenzte) Anzahl von Datenquellen, in diesem Fall Kliniken. Hierbei wird die Vollständigkeit (im Hinblick auf die Erfassung aller Krankheitsfälle in der Bevölkerung) zugunsten größerer Genauigkeit, Zeitersparnis und Kostenbegrenzung zurückgestellt.

- Datenanalyse:

- a) QUALITÄTSKONTROLLE: Nach Eingang der Datensätze und der Umsetzung in SAS-Dateien wird die Vollständigkeit der Daten überprüft, und die Datenliefernde Klinik auf fehlende Daten aufmerksam gemacht. Hier wird besonders auf systematisch fehlende Dateneinträge geachtet.
- b) UNTERSUCHUNSPOPULATIONEN: In der Regel werden Untersuchungspopulationen, die meist einem oder (seltener) mehreren Selektionskriterien folgend gebildet werden (z.B. Untersuchungszeitraum, Untersuchungsort, Persön-

⁹ Als weitere Strukturkomponenten werden genannt: Anreiz zur Mitarbeit im System, Art der Datenquelle, Schwierigkeitsgrad der Datenübertragung, die Aktualität der Datensammlung und -Auswertung, die Vollständigkeit der Patientenerfassung und die Nutzung der Daten.

¹⁰ Auf Grund der langjährigen Erfahrung läßt sich feststellen, daß über 90% der Partnerkliniken an der halbjährigen Datenübertragung teilnehmen.

II. Methoden: Der IVDK als Instrument der Überwachung

lichkeitsmerkmale, klinische Diagnosen), - z.B. 'im Jahre 1995 untersuchte weibliche Patienten mit der aktuellen Berufsangabe Friseur'.

Bei Auswertungen des nicht weiter eingegrenzten Gesamt- oder eines nur zeitlich begrenzten Teilkollektivs verwenden wir zur routinemäßigen Beschreibung den MOAHLFA Index [18], der den Anteil folgender Merkmale angibt: M (Men), O (Occupational Dermatitis), A (Atopic D.), H (Hand D.), L (Leg D.), F (Face D.) und A (Age > 40). Gelegentlich werden die untersuchten Kollektive durch ausführliche "Populationsbeschreibungen" unter Auswertung der Alters- und Geschlechtsverteilung, des Berufs, der Kontaktstoffkategorien, des Atopie-Status, der Diagnose, der Lokalisation der Dermatose analysiert (vgl. II.1) .

c) **UNTERSUCHTE VARIABLE:** (Meist) Häufigkeit der Sensibilisierungen gegen Allergene.

Als Sensibilisierung wird in der Regel eine + bis +++ im Epikutantest zum Ablesezeitpunkt 72 Std. kodierte Reaktion als allergisch interpretiert und fließt als solche in die Auswertung ein.

Zur näheren Charakterisierung dieser + bis +++ Reaktionen werden im IVDK zwei weitere innerhalb der DKG und des IVDK entwickelte Parameter bestimmt:

- Der REACTION INDEX (RI) [19, 20] beschreibt das Verhältnis der irritativen und fraglichen Reaktionen zu den + bis +++ Reaktionen, und reicht von -1 (keine allergischen Reaktionen) bis +1 (nur allergische Reaktionen).

- Die ' POSITIVITY RATIO' (PR) gibt den Anteil der ' +' Reaktionen an allen allergischen (+ bis +++) Reaktionen an [21].

Bei klassischen Allergenen ist der RI etwa 0.4, und die PR < 80%. Bei Allergenen, die häufig auf Grund eines irritativen Potentials zahlreiche fragliche und meist nur + Reaktionen hervorrufen, ist der RI < 0.0 und die PR >80%. Ein Teil der "allergischen" Reaktionen wird wahrscheinlich "falsch positiv/allergisch" sein.

d) **STANDARDISIERUNG:** Für Vergleiche von Sensibilisierungsraten in verschiedenen Kollektiven, z.B. für Trendanalysen gebildet nach dem Untersuchungszeitraum, ist eine Standardisierung nach Alter und Geschlecht erforderlich [22, 23], wie im Verlaufe des Projektes gezeigt wurde [24]. Diese wird seit 1995 grundsätzlich durchgeführt .

e) **STRATIFIZIERUNG:** Da bei der Standardisierung subgruppenspezifische Besonderheiten nicht mehr erkannt werden, werden gelegentlich die Daten für einzelne Subgruppen gesondert dargestellt.

f) **MULTIFAKTORIELLE ANALYSE:** Um den Einfluss Faktoren (z.B. Alter, Geschlecht, atopische Dermatitis, Beruf) zu kontrollieren wird gelegentlich eine Analyse unter Berücksichtigung der dieser Faktoren vorgenommen.

g) **TRENDS:** Diese werden mittels Cochran-Armitage Test auf Signifikanz geprüft.

II. Methoden: Der IVDK als Instrument der Überwachung

h) KONTROLLKOLLEKTIVE: Vergleiche von Sensibilisierungshäufigkeiten werden in aller Regel innerhalb des Patientenkollektivs durch Bildung von Subkollektiven vorgenommen, die sich durch das Fehlen bestimmter Merkmale (z.B. Beruf) auszeichnen.

i) VERGLEICH von Untersuchungs- und Kontrollkollektiv: Der Vergleich erfolgt zunächst deskriptiv; Unterschiede werden in der Regel statistisch geprüft, und zwar unadjustiert mit dem Chi-Quadrat oder Fisher's Exact Test. Bei Mehrfach-Vergleichen wird der ermittelte p-Wert alpha-adjustiert (z.B. nach Bonferroni). Adjustierte (z.B. für Alter und Geschlecht) Tests der Unterschiede zwischen zwei disjunkten Gruppen bei einem bestimmten Merkmal (z.B. Anteil positiver Testreaktionen auf ein bestimmtes Allergen) werden mittels logistischer Regressionsanalyse durchgeführt (p-Wert der Wald-Teststatistik des betreffenden Parameters).

II. 3. DIE FRAGESTELLUNGEN DES PROJEKTES

Vor dem Hintergrund der bestehenden Wissensdefizite zu Allergenen, zu Allergenexpositionen und zur individuellen Allergiedisposition einerseits, und angesichts der ungenügenden Präventiv-Aktionen im Bereich der Kontaktallergie andererseits sind die generellen Fragestellungen wie folgt zusammenzufassen:

1. Welche Allergene sind als bedeutsam für die Bevölkerung oder für bestimmte (beruflich bzw. privat definierte) Subkollektive im Beobachtungszeitraum 1995 bis 2001 erkannt worden ?
2. Welche Allergen-Expositionen (Berufe, Tätigkeiten, Produkte des täglichen Bedarfs u.a.) sind als Risikoexpositionen für die Induktion einer Sensibilisierung und/oder die Auslösung der Erkrankung identifiziert worden ?

Tab: II.1: FRAGEBOGEN BEI VERDACHT AUF EINE KONTAKTALLERGIE (IVDK und ESSCA¹¹)

Name:
Vorname:
Geburtsdatum:
Ggf. Geburtsname:
Straße:
PLZ: Ort:

Geschlecht: weiblich
 männlich

1. Untersuchungsdatum:

ANAMNESE

2.1. Atopische Dermatitis Ja Nein Unbekannt **3. Atopie-Score:** Punkte
2.2. Rhinitis allergica Ja Nein Unbekannt
2.3. Allergisches Asthma bronchiale Ja Nein Unbekannt

4.1. Derzeitiger Beruf
(bei mehreren der dermatologisch relevante(ste)):
 4.2. Ausgeübt seit: Hautveränderungen dabei? Ja Nein Unklar
E+ 1. Ggf. weiterer derzeitiger Beruf:
 Ausgeübt seit Jahren Monaten

4.3. Ggf. weiterer Beruf
(falls für die Hauterkrankung relevant):
 4.4. Ausgeübt von: bis: Hautveränderungen dabei? Ja Nein Unklar

4.5. In welchen Bereichen werden die Allergene vermutet? (Kontaktstoff-Kategorien)

| Kontaktstoff-Kategorie | Nr. | Kontaktstoff-Kategorie | Nr. |
|--|-----|--|-----|
| <input type="checkbox"/> Baustoffe (Zement, Fliesenkleber ...) | 18. | Med. Hilfsmaterial (Nahtmaterial, EKG-Gel ...) | 37. |
| <input type="checkbox"/> Büromaterial | 19. | Medikamente, innerlich | 34. |
| <input type="checkbox"/> Chemikalien (Sonstige) | 16. | Medikamente, äußerlich | 4. |
| <input type="checkbox"/> Desinfektionsmittel | 20. | Metalle (Verarbeitung, z.B. Dreher usw.) | 32. |
| <input type="checkbox"/> Farben, Lacke | 12. | Metalle (Sonstiges, z.B. Münzen) | 5. |
| <input type="checkbox"/> Fette, Öle (keine Kühlschmierstoffe) | 13. | Nagelkosmetika (Lack, künstliche Nägel ...) | 22. |
| <input type="checkbox"/> Friseurstoffe (Dauerwelle, Farbe, Gel ...) | 31. | Nahrungsmittel (-zusätze) | 3. |
| <input type="checkbox"/> Gummi (Sonstiges) | 11. | Parfüm, Deo, Rasierwasser ... | 21. |
| <input type="checkbox"/> Handschuhe (Leder, Gummi, Stoff ...) | 33. | Pestizide, Herbizide, Insektizide ... | 6. |
| <input type="checkbox"/> Hausstäube | 17. | Pflanzen (keine Nahrungsmittel) | 7. |
| <input type="checkbox"/> Hölzer | 29. | Putz-, Reinigungs-, Waschmittel | 15. |
| <input type="checkbox"/> Implantate, Osteosynthesematerialien (Metall) | 26. | Schmuck, Armbanduhr o.ä. (Metall) | 25. |
| <input type="checkbox"/> Kleber | 36. | Schuhe, Stiefel (Leder, Gummi, Stoff ...) | 24. |
| <input type="checkbox"/> Kleidung, Textilien | 1. | Seife, Duschgel, Shampoo, Zahncreme ... | 23. |
| <input type="checkbox"/> Kosmetika, Cremes, Lichtschutzmittel | 2. | Sonstiges | 99. |
| <input type="checkbox"/> Kunststoffe | 9. | Tierhaar, Felle, Pelze | 8. |
| <input type="checkbox"/> Kühlschmierstoffe | 30. | Werkzeug (Metall, Holz, Kunststoff ...) | 38. |
| <input type="checkbox"/> Leder (Sonstiges, z.B. Gürtel, Griffe ...) | 35. | Zahnfüllungsmaterialien (Amalgam usw. ...) | 28. |
| <input type="checkbox"/> Lösungsmittel, Benzin ... | 14. | Zahnprothesen, -brücken, -spangen | 27. |

Bitte mind. eine Nr. angeben!

5. Indikation zur Testung

| Nr. | Indikation | Nr. | Indikation |
|--------------------------|---|-----|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> | 1. Gutachten | 6. | Sonstiges |
| | 2. V. a. Berufsdermatose | 7. | V. a. Amalgam-Allergie |
| | 3. V. a. allergisches Kontaktekzem | 8. | V. a. Zahnprothesen-Allergie |
| | 4. Ausschluß allerg. Kontaktekzem | 9. | V. a. Arzneimittellexanthem |
| | 5. Berufseingangsuntersuchung | | |

¹¹ ESSCA: European Surveillance System on Contact Allergies (www.essca-dc.org). Der IVDK-Fragebogen wurde für die deutschen ESSCA-Partner um einige Abfragen erweitert.

ABSCHLUSSDOKUMENTATION

(Relevanzbeurteilung der Testreaktionen auf gesondertem Bogen)

| | | | Nr. Diagnose | | Nr. Lokalisation |
|---|---|--|--|--|-----------------------|
| ┌┐ | ┌┐ | 7.3.: 1. Lokalisation | 29. Arzneimittelunverträglichkeit | | 19. behaarte Kopfhaut |
| 7.1. Diagnose 1 | ┌┐ | 7.4.: 2. Lokalisation | 26. Ausschluß Amalgam-Allergie | | 18. Gehörgang |
| 7.2.: „Sonstiges“ | ┌┐ | 7.5.: 3. Lokalisation | 30. Ausschluß einer Sensibilisierung | | 11. Ohrläppchen |
| | | 7.6.: „Sonstiges“ | 27. Ausschluß Zahnprothesen-Allergie | | 9. Gesicht |
| | | | 21. Cheilitis, irritative | | 12. periokulär |
| ┌┐ | ┌┐ | 8.3.: 1. Lokalisation | 20. Cheilitis, kontaktallergische | | 25. perioral |
| 8.1. Diagnose 2 | ┌┐ | 8.4.: 2. Lokalisation | 22. Cheilitis ohne nähere Angaben | | 23. Lippen |
| 8.2.: „Sonstiges“ | ┌┐ | 8.5.: 3. Lokalisation | 38. Dermatitis, irritativ akut | | 24. Mundschleimhaut |
| | | 8.6.: „Sonstiges“ | 2. Dermatitis, irritativ chronisch | | 10. Hals |
| | | | 15. Ekzem, aerogenes (airborne dermatiti) | | 16. Axilla/Axillen |
| | | | 3. Ekzem, atopisches | | 5. Arm/Arme |
| | | | 16. Ekzem, atopisches Palmar- | | 15. Gelenkbeugen |
| | | | 17. Ekzem, dyshydrotisches | | 1. Hand/Hände |
| | | | 5. Ekzem, dysregulativ-mikrobielles (numm.) | | 2. Handinnenfläche(n) |
| | | | 24. Ekzem, Exsikkations- | | 4. Handrücken |
| | | | 1. Ekzem, kontaktallergisches | | 3. Fingerseiten |
| | | | 28. Ekzem, nicht klassifiziertes | | 14. Rumpf |
| | | | 4. Ekzem, seborrhoisches | | 17. Leiste(n) |
| | | | 6. Ekzem, Stauungs- / Ulcus cruris | | 13. anogenital |
| | | | 25. Exanthem (nicht urticariell) | | 21. anal |
| | | | 31. Glossodynie | | 22. genital |
| | | | 13. Kontakturticaria | | 8. Bein(e) |
| | | | 33. Lichen ruber | | 15. Gelenkbeugen |
| | | | 11. Mykose | | 6. Fuß/Füße |
| | | | 12. Parasitose | | 7. Fußsohle(n) |
| | | | 34. Periorale Dermatitis | | 20. generalisiert |
| | | | 7. Photoallergische Reaktion | | 99. Sonstiges |
| | | | 8. Phototoxische Reaktion | | |
| | | | 23. Proteinkontaktdermatitis | | |
| | | | 35. Prurigo | | |
| | | | 36. Pruritus sine materia | | |
| | | | 10. Psoriasis | | |
| | | | 37. Sensib. ohne assoz. aktuel. klin. Befund | | |
| | | | 99. Sonstiges | | |
| | | | 19. Stomatitis, irritative | | |
| | | | 18. Stomatitis, kontaktallergische | | |
| | | | 14. Urticaria | | |
| | | | 9. Verbrennung, Verätzung | | |
| E+ 2. Allergisches Kontaktekzem | <input type="checkbox"/> Ja, ausschließlich | <input type="checkbox"/> hauptsächlich | <input type="checkbox"/> beitragend | | |
| | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Unklar | | | |
| E+ 3. Irritatives Kontaktekzem | <input type="checkbox"/> Ja, ausschließlich | <input type="checkbox"/> hauptsächlich | <input type="checkbox"/> beitragend | | |
| | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Unklar | | | |
| E+ 4. Endogenes Ekzem | <input type="checkbox"/> Ja, ausschließlich | <input type="checkbox"/> hauptsächlich | <input type="checkbox"/> beitragend | | |
| | <input type="checkbox"/> Nein | <input type="checkbox"/> Unklar | | | |
| 9.1. Bestehen Kofaktoren zusätzlich zu o.g. Diagnose(n)? | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein | <input type="radio"/> Unbekannt | | |
| 9.2. Wenn ja, welche? | Nr. Kofaktor | Nr. Kofaktor | Nr. Kofaktor | | |
| ┌┐ | 1. Hitze | 6. Stäube | 10. Chronisch venöse Insuffizienz | | |
| | 2. Kälte | 7. Okklusives Milieu (Handschuhe, Stiefel) | 11. Chem. Irritation (z.B. Lösemittel) | | |
| | 3. Nässe | 8. Strahlung, Licht | 12. Mechanische Belastung | | |
| | 4. Trockenheit | 9. Klimaanlage | 99. Sonstiges | | |
| | 5. Bildschirmarbeit | | | | |
| 9.3. Bei „Sonstiges“: | | | | | |
| 10. Halten Sie außerberufliche Faktoren für wesentlich? | <input type="radio"/> Ja | <input type="checkbox"/> Ja, Freizeittätigkeit | <input type="checkbox"/> Ja, umweltbedingt | | |
| | <input type="radio"/> Nein | <input type="radio"/> Unbekannt | | | |
| 11. Ist die Dermato se möglicherweise berufsbedingt ? | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein | <input type="radio"/> Unbekannt | | |
| 12. Wird die Dermato se durch Heimwerkertätigkeit verursacht? | <input type="radio"/> Ja | <input type="radio"/> Nein | <input type="radio"/> Unbekannt | | |
| 13. Abschließende(r) Ärztin/Arzt: | | | | | |

Literatur

1. Buehler JW (1998) Surveillance. in: KJ Rothman, S Greenland, Modern Epidemiology Second Edition, Lippincott-Raven, Philadelphia:435-457
2. Declich S, Carter AO (1994) Public health surveillance: historical origins, methods and evaluation. Bull World Health Org 72:285-304
3. Bangha E, Fritze B, Yaguboglu R, Amon U (1999) Qualitätsmanagement im deutschen Gesundheitswesen. Hautarzt 50:330-337
4. Belton KJ, and-The-European-Pharmacovigilance-Research-Group (1997) Attitude survey of adverse drug-reaction reporting by health care professionals across the European Union. Eur J Clin Pharmacol 52:423-427
5. Vigan M (1997) Les nouveaux allergènes des cosmétiques. La cosmétovigilance. Ann Dermatol Venereol 124:571-575
6. Szecsenyi J, Uphoff H, Ley S, Brede HD (1995) Influenza surveillance: experiences from establishing a sentinel surveillance system in Germany. J Epidemiol Community Health 49 :9-13
7. Salje A, Schlaud M, Seidler A, Schwartz FW, Behrendt W, Schäfer Th, Schnuch A (1996) MORBUS - Beobachtungspraxen in Niedersachsen: Regionale Häufigkeiten des atopischen Ekzems bei Kindern. Kinderarzt 27:443-450
8. Baker (Ed.) EL (1989) Surveillance in occupational health and safety. Am J Public Health 79 (Suppl.)
9. Lushniak BD, Barnett M, DeBruyckere D, Halperin WE, Heumann MA, Kaufman JD, Migliozi AA, Ordin DL, Socie EM, Shields JW (1995) Surveillance of Occupational Dermatitis - SENSOR Dermatitis Analysis of Workers' Compensation Data in Three States. Am J Contact Dermatitis 6:58
10. Gross R, Löffler M (1997) Prinzipien der Medizin. Eine Übersicht ihrer Grundlagen und Methoden, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York
11. Schnuch A, Aberer W, Agathos M, Brasch J, Frosch PJ, Fuchs Th, Richter G (2001) Epikutantest. in: HC Korting, R Callies, M Reusch, M Schlaeger, E Schöpf, W Sterry (Hrsg), Dermatologische Qualitätssicherung: Leitlinien und Empfehlungen, 2 Aufl, W Zuckschwerdt Verlag München Bern Wien New York:187-192
12. Fregert S (1981/2nd edition) Manual of Contact Dermatitis. On behalf of the International Contact Dermatitis Research Group and the North American Contact Dermatitis Group, Munksgaard Publishers, Copenhagen
13. Schnuch A, Aberer W, Agathos M, Brasch J, Frosch PJ, Richter G (2001) Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) zur Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen. Hautarzt 52:864-866
14. Schnuch A, Uter W, Diepgen TL, Stüben O, Frosch PJ, Pietrzyk PM, Hillebrand O (1990) The "IVDK" in the Federal Republic of Germany, a multicenter project for computer-assisted, epidemiological analysis of patch tests. Contact Dermatitis 23:286
15. Uter W, Diepgen TL, Arnold R, Hillebrand O, Pietrzyk PM, O.Stüben, Schnuch A (1992) The Informational Network of Departments of Dermatology in Germany - a Multicenter Project for Computer-assisted Monitoring of Contact Allergy - Electronic Data Processing Aspects. Dermatosen 40:142-9
16. Schnuch A, Lehmacher W (1992) Epidemiologische Überwachung des Kontaktekzems - Darstellung des Projektes "Informationsverbund Dermatologischer Kliniken" (IVDK) in Anlehnung an die "Guidelines for Evaluating Surveillance Systems" des Center of Disease Control (CDC). Dermatosen 40:177-89
17. Klaucke DN, Buehler JW, Thacker StB, Parrish RG, Trowbridge FL, Berkelman RL et al. (1988) Guidelines for evaluating surveillance systems. MMWR 37 (Suppl 5):1-18
18. Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ, Lehmacher W, Aberer W, Agathos M, Arnold R, Fuchs

II. Methoden: Der IVDK als Instrument der Überwachung

- Th, Laubstein B, Lischka G, Pietrzyk PM, Rakoski J, Richter G, Rueff F (1997) National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series. Population adjusted frequencies of sensitization (PAFS) in 40.000 patients from a multicenter study (IVDK). *Contact Dermatitis* 37:200-209
19. Brasch J, Henseler T (1992) The reaction index: a parameter to assess the quality of patch test preparations. *Contact Dermatitis* 27:203-4
 20. Brasch J, Geier J, Henseler T (1995) Evaluation of patch test results by use of the reaction index - an analysis of data recorded by the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *Contact Dermatitis* 33:375-80
 21. Geier J, Uter W, Lessmann H, Schnuch A The positivity ratio - another parameter to assess the diagnostic quality of a patch test preparation. *Contact Dermatitis*:accepted
 22. Checkoway H, Pearce N, Crawford-Brown DJ (1989) *Research Methods in Occupational Epidemiology*, Monographs in Epidemiology and Biostatistics Vol. 13, Oxford University Press
 23. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H (1982) *Epidemiologic Research. Principles and Quantitative Methods*, Van Nostrand Reinhold, New York
 24. Schnuch A (1996) PAFS - Population adjusted frequency of sensitization (I) - Influence of sex and age. *Contact Dermatitis* 34:377-82
 25. Leidel J (1997) *Infektiöse Erkrankungen. Teil 1: Sexuell übertragbare Krankheiten*. in: PG Allhoff, J Leidel, G Ollenschläger, H-P Voigt, *Präventivmedizin Praxis - Methoden - Arbeitshilfen*, Springer Verlag Berlin Heidelberg:03.01: 1-23
 26. Kühl M, Klaschka F, (Hrsg.) (1990) *Berufsdermatosen*, Urban & Schwarzenberg, München
 27. Schmitz R (1984) *Historisches zum Nebenwirkungsproblem*. in: HP Kummerle, N Goossens, *Klinik und Therapie der Nebenwirkungen*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York:3-8
 28. Heinemeyer G, Fabricius W, Preussner K, Kayser D (1991) *Meldepflicht für Vergiftungen*. *Bundesgesundhbl* 34:13-7
 29. Wallack L, Winkleby M (1987) *Primary prevention: a new look at basic concepts*. *Soc Sci Med* 25:923-30

III. Ergebnisse und Diskussion

III. 1. Untersuchung zur Epidemiologie der Kontaktallergien – der CE-DUR Ansatz: Morbiditätsschätzung auf der Grundlage der klinischen Epidemiologie („CE“) und Methoden der Arzneimittelanwendungsforschung¹² („DUR“).

Epidemiologische Studien wurden sowohl zur Kontakt-Sensibilisierung als auch zu deren klinischer Manifestation, dem allergischen Kontaktekzem, durchgeführt (Über-sichten: 1-3). Diese Studien können zwei Kategorien zugeordnet werden: Bevölke-rungsbezogenen und Patienten-bezogenen Studien (4).

Studien mit Bevölkerungsbezug lieferten Ergebnisse zur Häufigkeit von Handekze-men verschiedenster Ursache in der Allgemeinbevölkerung (5, 6) oder in Untergrup-pen, die durch den Beruf definiert waren, zu Häufigkeiten von Kontaktekzemen all-gemein (7) und zur Häufigkeit des allergischen Kontaktekzems im besonderen (8). Auch die Häufigkeit der wichtigsten Sensibilisierungen in der Allgemeinbevölkerung wurde in letzter Zeit verschiedentlich untersucht (9-14).

Gleichwohl sind es beim allergischen Kontaktekzem und bei der Sensibilisierung Studien der klinischen Epidemiologie, d.h. Studien in Patienten-Populationen, die nach wie vor die Informationen zu den wichtigen Allergenen und zu besonderen Ri-siko-Populationen liefern (4, 15, 16).

Obwohl die klinischen Studien wertvolle Hinweise auf die Bedeutung von Allergenen geben, kann die klinische Epidemiologie für sich genommen keine quantitativen Aus-sagen zur Morbidität auf Bevölkerungsebene machen, hier konkret zur Zahl der Sen-sibilisierungen und der am allergischen Kontaktekzem Erkrankten in der Bevölkerung (17).

Seit einigen Jahren wird zunehmend versucht, aus den Daten, die mit Methoden der Arzneimittelanwendungsforschung (Drug utilization research (DUR)) erhoben werden, auch die Morbidität einer Krankheit zu schätzen. Die Arzneimittelanwendungsforschung wird von der WHO wie folgt definiert: Es ist "der Verkauf, die Verteilung, die Verschreibung und der Gebrauch eines Medikamentes in einer Gesellschaft" (18). Dabei kann die Zahl der Erkrankten auf der Basis des Verkaufs krankheitsspezifischer (!) Medikamente geschätzt werden. Die Daten können z.B. von Apotheken-Datenbanken stammen. Diese Methode ist verständlicherweise nur dann sinnvoll, wenn es sich bei den Medikamenten um solche handelt, die nur von einer ganz bestimmten Patientengruppe eingenommen werden, wie z.B. Anticonvulsiva zur Behandlung der Epilepsie (19) oder Adrenalin zur Behandlung des anaphylaktischen Schocks (20). Dieser Ansatz erschien auf die

¹² Drug Utilization Research („DUR“)

Frage der Morbiditätsschätzung des allergischen Kontaktekzems übertragbar, insofern, als auch die beim allergischen Kontaktekzem eingesetzten Allergietests (die Epikutantests) ausschließlich bei Patienten eingesetzt werden, bei denen der Verdacht auf ein allergisches Kontaktekzem besteht, dessen spezifische Ursache, das Allergen, mit dem Test ermittelt werden soll. Die Häufigkeit des Einsatzes dieser Tests sollte also Rückschlüsse auf die Zahl solcher Patienten ermöglichen.

Methoden

a) Verkaufszahlen

Die Zahl der jährlich verkauften Epikutantestzubereitungen der Standardserie (die bei mehr oder minder allen Patienten mit Verdacht auf allergisches Kontaktekzem getestet wird), erhielten wir von den beiden großen Herstellern in Deutschland (Hermal/Trolab, Reinbek und Hal/Brial, Greven). Im Jahr 1999 wurden von beiden Firmen insgesamt Testzubereitungen für 600.000 Standardtests verkauft. Diese Zahl war in den letzten Jahren bis 1999 stabil geblieben, in den Jahren 1990 bis 1994 aber höher gewesen (etwa 1 Million). Da für die früheren Jahre jedoch nicht auszuschließen ist, dass auch finanzielle Anreize zur medizinisch vielleicht nicht immer begründeten Testung beigetragen haben könnten, haben wir die weitere Berechnung auf die konservative Basis von 600.000 verkauften Test pro Jahr gestellt.

b) Epikutantestergebnisse

Zu den Methoden des IVDK siehe Kapitel II. Zur Ermittlung der Prävalenz¹³ der wichtigsten Sensibilisierungen (Allergene) werteten wir die Daten des IVDK der Jahre 1992 bis 2000 aus. Für die Ermittlung der kumulativen Inzidenz des allergischen Kontaktekzems werteten wir die Daten des Jahres 1999 aus. Das allergische Kontaktekzem war dabei folgendermaßen definiert: Abschlussdiagnose 'allergisches Kontaktekzem' (gestützt auf das klinische Bild und Nachweis einer Sensibilisierung), sowie eine mindestens '+' Reaktion auf eins der Standardallergene.

c) Modell-Faktoren und zugrundeliegende Annahmen

Zunächst muss angenommen werden, dass nicht alle verkauften Zubereitungen auch wirklich eingesetzt wurden. Sie können z.B. vor Gebrauch verfallen sein. Auf Grund

¹³ Mit der Prävalenz ist die Zahl der von einer Krankheit betroffenen zu einem Zeitpunkt oder in einem Zeitraum (Periodenprävalenz) gemeint. Bei der Sensibilisierung, einem latenten, aber bleibenden Zustand, ist nur die Ermittlung der Prävalenz sinnvoll. Hingegen kann bei der manifesten Erkrankung, dem allergischen Kontaktekzem, das ja in der Regel auch wieder abheilt, die Inzidenz berechnet werden, d.h. die Neu-Erkrankungsrate pro Beobachtungszeitraum. Um ein Bild zu benutzen: Die Zahl der Verkehrsunfälle pro Jahr ist eine Inzidenz, die Menge des sich am Jahresende angesammelten Schrotts auf dem Autofriedhof ist eine Prävalenz...

III.1. Epidemiologie der Kontaktallergien (das CE-DUR Modell)

der Angaben eines durchschnittlichen Allergielabors wie dem der Göttinger Hautklinik kann diese Quote auf 10-20% geschätzt werden.

Einige Patienten wurden, je nach Praxis oder Klinik, früher schon getestet, bis zu 38% in der Göttinger Klinik. So muss die tatsächliche Zahl der neu Getesteten nach unten korrigiert werden (Abb. III.1.1.).

Bei weitem nicht alle Patienten mit einem Ekzem suchen zur Diagnostik und Behandlung einen Dermatologen auf, der dann auch noch den Allergietest tatsächlich durchführt. Verschiedene Untersuchungen kommen zu dem Schluss, dass es nur etwa 15 bis 38% sind (21-23). Das bedeutet, dass die Zahl der wirklich Erkrankten wiederum erheblich höher liegt, als aus den Verkaufszahlen abzuleiten wäre (Abb. III.1.1.).

Nun ist das Kollektiv der Patienten, deren Daten im IVDK erfasst und ausgewertet werden, dadurch charakterisiert, dass bei ihnen wegen des Verdachts eines allergischen Kontaktekzems der Epikutantest indiziert ist und auch durchgeführt wird. Somit ist es das Ziel, die absolute Zahl derjenigen zu ermitteln, bei denen ebenfalls (wie in den Kliniken des IVDK) der Epikutantest indiziert und durchgeführt wurde. Den verschiedenen Annahmen folgend lassen sich drei Modelle entwickeln (Abb. III.1.1.). Im Modell I ("worst case scenario") wären es 3,24 Millionen, im Modell II („best case scenario“) 830.000, und im Modell III (ein gewissermaßen mittleres Szenario) wären es 1,36 Millionen. Die Größe der Bevölkerung Deutschlands zwischen 1992 und 2000 wurde mit 82 Millionen angenommen.

Zur Schätzung der *Inzidenz* des allergischen Kontaktekzems wurde der Anteil der Patienten mit der definierten Diagnose am Testkollektiv des IVDK des Jahres 1999 bezogen auf die Gesamtzahl aller Testungen pro 1 Jahr (jeweils für die drei Modelle) bestimmt.

Für die Schätzung der *Prävalenz* von Sensibilisierungen gegen mindestens eines der (häufigen) Allergene der Standardreihe wurde der Anteil der Patienten mit mindestens einer '+' Reaktion im Zeitraum 1992 bis 2000 bezogen auf die Gesamtzahl aller Testungen in einem Zeitraum von 9 Jahren, wiederum für die drei Modelle.

Für die Schätzung der Prävalenz von Sensibilisierungen gegen einzelne Allergene in diesem Zeitraum wurde entsprechend verfahren.

III.1. Epidemiologie der Kontaktallergien (das CE-DUR Modell)

Zahl der Individuen mit Verdacht auf allergisches Kontaktekzem und der Indikation zur Testung (Schätzung des Zählers)

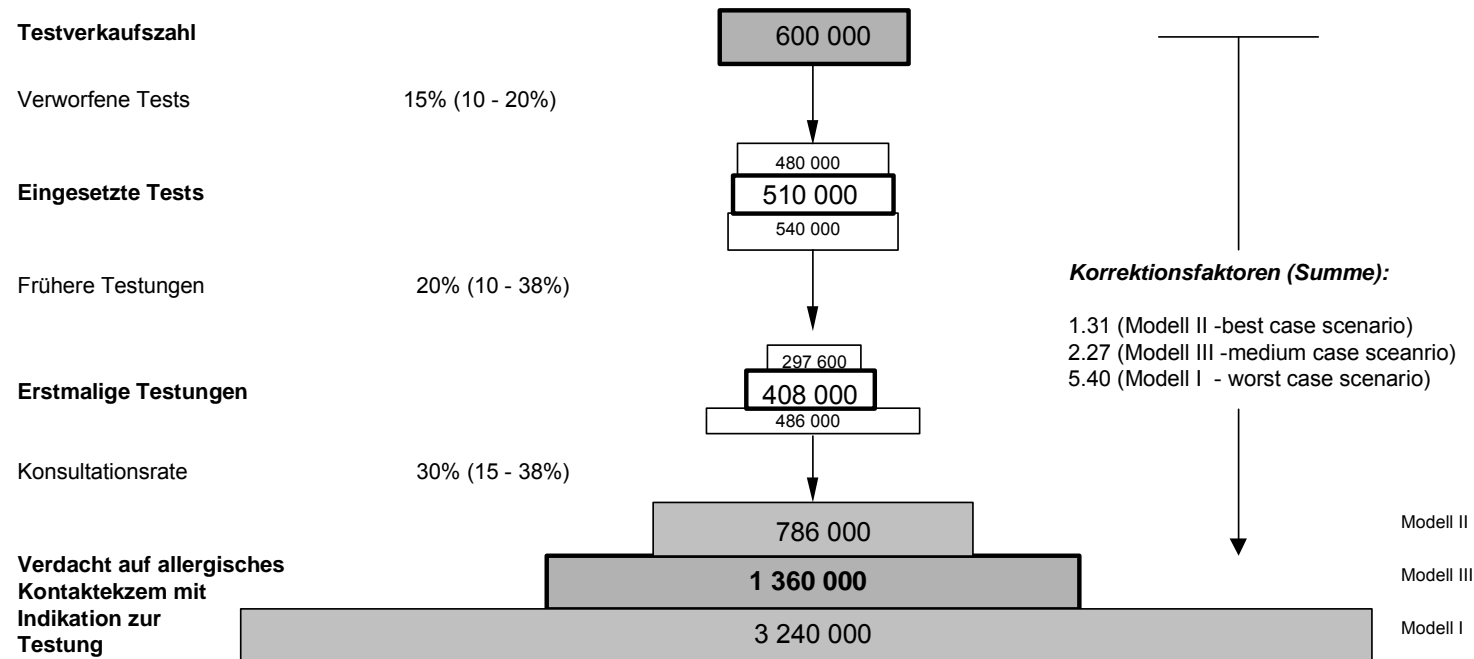


Abb. 3.1.1. Schrittweise Schätzung der Patienten mit dem Verdacht auf ein allergisches Kontaktekzem, bei denen eine Indikation zur Testung angenommen werden muß, auf der Grundlage der insgesamt pro Jahr in Deutschland verkauften Testzubereitungen, sowie bei den Korrekturfaktoren auf der Grundlage publizierter Erkenntnisse. Mit dem eher konservativen Schätzprozess des Modells III wäre die Zahl der Patienten 1,36 Millionen pro Jahr; bei dem Modell I („worst case scenario“) 3,24 Millionen pro Jahr.

Ergebnisse

Inzidenz des allergischen Kontaktekzems (Tab. III.1.1.)

Insgesamt waren im Jahre 1999 im IVDK 9.266 Patienten mit der Standardserie getestet worden. Bei 1.648 (17,8%) wurde die Abschlussdiagnose 'allergisches Kontaktekzem' gestellt. Die Inzidenz des allergischen Kontaktekzems wäre 7 pro 1000 pro Jahr ($600.000 \times 5,4 \times 0,178 \times 1000 / 82.000.000$) nach Modell I. Für Modell II ergäbe sich 1,8 und 3,0 für Modell III.

Prävalenz der Sensibilisierungen (Tab. III.1.1.)

Zwischen 1992 und 2000 waren insgesamt 78.067 Patienten im IVDK mit der Standardserie getestet worden. 36.552 (46,8%) zeigten eine mindestens '+' Reaktion auf eines der Standardallergene. In dem Zeitraum waren etwa 5,4 Millionen Testzubereitungen verkauft worden. Die Sensibilisierungsprävalenz beträgt (für diesen Zeitraum) nach Modell I 16,6% ($5.400.000 \times 5,4 \times 0,468 \times 100 / 82.000.000$), nach Modell II 4,3% und nach Modell III 7,0%

Die 9-Jahres-Prävalenz von Sensibilisierungen gegen einzelne Allergene wurde nach den Modellen I und III ermittelt, da diese ein "worst case" und "medium case" Szenario widerspiegeln. Die Ergebnisse sind in Tab. III.1.2.und III.1.3.dargestellt.

Tab. III.1.1.: Inzidenz des allergischen Kontaktekzems, sowie 9-Jahresprävalenz der Kontakt-Sensibilisierungen mit mindestens einer '+' (allergischen) Reaktion auf eins der Allergene der Standardreihe, entsprechend verschiedener Szenarien.

| Szenario | Inzidenz [pro 1000 pro Jahr] | 9-Jahres- Prävalenz I, + bis +++ Reaktionen [%] | Gesamtzahl der Fälle pro Jahr [n] |
|--------------|---------------------------------|---|--|
| "worst case" | 7 | 16.6 | 574.000 |
| "best case" | 1.8 | 4.3 | 147.600 |
| "medium" | 3.0 | 7.0 | 246.000 |

III.1. Epidemiologie der Kontaktallergien (das CE-DUR Modell)

Tab III.1.2.: Häufigkeit der Sensibilisierungen gegen Allergene der Standardreihe, die zwischen 1992 und 2000 im IVDK getestet worden waren (n=78067). Allergene, die zwischenzeitlich der Standardreihe hinzugefügt oder aus ihr entfernt worden waren, sind nicht berücksichtigt. Die Häufigkeit der Sensibilisierungen in der Allgemeinbevölkerung wurden auf der Grundlage des **Modells I**, wahrscheinlich einem ‚worst case scenario‘, geschätzt und auf die Bevölkerung Deutschlands (82.000.000) bezogen. Um eventuelle diagnostische Unsicherheiten der ‚+‘- Reaktionen auszuschließen, wurden außerdem nur die unzweifelhaften allergischen Reaktionen (‘++/+++’) berücksichtigt.

| Patienten | | | Bevölkerung (%) | | Bevölkerung (n) | |
|--------------------------------------|------------|-------------|--------------------------|-------------|-----------------|----------|
| Allergen/ Reaktionen | + / +++ | ++/+++ | + / +++ | ++/+++ | + / +++ | ++/+++ |
| Nickel Sulfat | 15.5 | 8.3 | 5,5 | 3.0 | 4.519800 | 2.420280 |
| Duftstoffmix | 11.7 | 4.0 | 4.2 | 1.4 | 3.411720 | 1.166400 |
| Perubalsam | 8.5 | 2.5 | 3.0 | 0.9 | 2.478600 | 729000 |
| p-Phenylendiamin | 4.6 | 2.0 | 1.6 | 0.7 | 1.341360 | 583200 |
| Kaliumdichromate | 4.2 | 1.6 | 1.5 | 0.6 | 1.224720 | 466560 |
| Kolophonium | 3.9 | 1.75 | 1.4 | 0.6 | 1.137240 | 510300 |
| “Lanolin” (Alkohole) | 3.8 | 0.9 | 1.4 | 0.4 | 1.108080 | 291601 |
| MDBGN/PE * | 2.0 4.2 | 0.75 1.2 | 0.4 0.7 | 0.15 0.2 | 868320 | 277020 |
| Thiuram-mix | 2.7 | 1.1 | 1.0 | 0.4 | 787320 | 320760 |
| Neomycin | 2.7 | 0.8 | 1.0 | 0.3 | 787320 | 233280 |
| CMI/MI | 2.5 | 0.8 | 0.9 | 0.3 | 729000 | 233280 |
| Formaldehyd | 2.0 | 0.5 | 0.7 | 0.2 | 583200 | 145800 |
| Terpentinöl | 2.0 | 0.5 | 0.7 | 0.2 | 583200 | 145800 |
| Benzocain | 1.6 | 0.65 | 0.6 | 0.2 | 466560 | 189540 |
| Paraben-mix | 1.5 | 0.3 | 0.5 | 0.1 | 437400 | 87480 |
| Epoxidharz | 1.2 | 0.6 | 0.4 | 0.2 | 349920 | 174960 |
| Cetearyl | 1.2 | 0.3 | 0.4 | 0.1 | 349920 | 87480 |
| p-tert.-Butylphenol-formaldehyd Harz | 1.0 | 0.4 | 0.36 | 0.1 | 291600 | 116640 |

* MDBGN/PE (Methyldibromoglutaronitril/Phenoxyethanol) war in zwei verschiedenen Konzentrationen (0.5 and 1.0%) getestet worden, von 1992-96 bzw. 1997-2000.

III.1. Epidemiologie der Kontaktallergien (das CE-DUR Modell)

Tab III.1.3.: Häufigkeit der Sensibilisierungen gegen Allergene der Standardreihe, die zwischen 1992 und 2000 im IVDK getestet worden waren (n=78.067). Allergene, die zwischenzeitlich der Standardreihe hinzugefügt oder aus ihr entfernt worden waren, sind nicht berücksichtigt. Die Häufigkeit der Sensibilisierungen in der Allgemeinbevölkerung wurden auf der Grundlage des **Modells III**, wahrscheinlich einem ‚*medium scenario*‘, geschätzt und auf die Bevölkerung Deutschlands (82.000.000) bezogen. Um eventuelle diagnostische Unsicherheiten der ‚+‘- Reaktionen auszuschließen, wurden außerdem nur die unzweifelhaften allergischen Reaktionen (++)/+++ berücksichtigt.

| Patienten | | | Bevölkerung (%) | | Bevölkerung (n) | |
|--------------------------------------|---------|--------|-----------------|--------|-----------------|----------|
| Allergene/Reaktionen | + / +++ | ++/+++ | + / +++ | ++/+++ | + to +++ | ++/+++ |
| Nickel Sulfat | 15.5 | 8.3 | 2.3 | 1.2 | 1.899990 | 1.017414 |
| Duftstoffmix | 11.7 | 4.0 | 1.8 | 0.6 | 1.434186 | 490320 |
| Perubalsam | 8.5 | 2.5 | 1.3 | 0.4 | 1.041930 | 306450 |
| p-Phenylendiamine | 4.6 | 2.0 | 0.7 | 0.3 | 563868 | 245160 |
| Kaliumdichromat | 4.2 | 1.6 | 0.6 | 0.2 | 514836 | 196128 |
| Kolophonium | 3.9 | 1.75 | 0.6 | 0.3 | 478062 | 214515 |
| “Lanolin” (Alkohole) | 3.8 | 0.9 | 0.6 | 0.1 | 465804 | 110322 |
| MDBGN/PE * | 2.0 | 0.75 | 0.2 | 0.06 | 365016 | 116451 |
| | 4.2 | 1.2 | 0.3 | 0.08 | | |
| Thiuram-mix | 2.7 | 1.1 | 0.4 | 0.2 | 330966 | 134838 |
| Neomycin | 2.7 | 0.8 | 0.4 | 0.1 | 330966 | 98064 |
| CMI/MI | 2.5 | 0.8 | 0.4 | 0.1 | 306450 | 98064 |
| Formaldehyd | 2.0 | 0.5 | 0.3 | 0.1 | 245160 | 61290 |
| Terpentinöl | 2.0 | 0.5 | 0.3 | 0.1 | 245160 | 61290 |
| Benzocain | 1.6 | 0.65 | 0.2 | 0.1 | 196128 | 79677 |
| Paraben-mix | 1.5 | 0.3 | 0.2 | 0.05 | 183870 | 36774 |
| Epoxid Harz | 1.2 | 0.6 | 0.2 | 0.1 | 147096 | 73548 |
| Cetearyl | 1.2 | 0.3 | 0.2 | 0.05 | 147096 | 36774 |
| p-tert.-Butylphenol-formaldehyd Harz | 1.0 | 0.4 | 0.15 | 0.06 | 122580 | 49032 |

- MDBGN/PE (Methyldibromoglutaronitril/Phenoxyethanol) war in zwei verschiedenen Konzentrationen (0.5 and 1.0%) getestet worden, von 1992-96 bzw. 1997-2000.

Diskussion

Diese epidemiologische Untersuchung stützte sich auf die Daten des IVDK und auf Verkaufszahlen der epikutanen Allergietests. Die Verkaufszahlen sind ein guter Indikator für die Häufigkeit, in der die Tests eingesetzt wurden, und damit für die Häufigkeit, mit der ein Verdacht auf das Vorliegen eines allergischen Kontaktekzems bestand. Die Extrapolation der (rohen) Verkaufszahlen auf die Zielgröße allergische Kontaktekzeme erfolgte unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren, deren jeweiliger Einfluss mit unterschiedlichen Gewichten in den drei Modellen berücksichtigt wurde. (Abb. III.1.1.). Beim Vergleich der Modelle untereinander erscheint das Modell III geeignet für weitere Analysen, da es extreme Annahmen vermeidet, und es unwahrscheinlich ist, dass das Zielereignis überschätzt wird, wie ein Vergleich mit anderen epidemiologischen Studien mit Bevölkerungsbezug zeigt (s.u.).

Diesem Modell folgend schätzen wir die Inzidenz des (manifesten) allergischen Kontaktekzems auf 3.0 pro 1000 pro Jahr, und die 9-Jahres-Prävalenz der Sensibilisierungen auf 7% (vgl. auch Tab. III.1.1. mit den höheren Schätzungen nach Modell I).

Zu Grunde liegende Annahmen

In diesem hier vorgestellten Ansatz wurde versucht, Methoden der klinischen Epidemiologie und der traditionellen Epidemiologie zu verbinden. Dabei sind einige Aspekte kritisch zu beleuchten. Ein wesentlicher Unsicherheitsfaktor ist die Zahl der Menschen, die auf Grund ihrer Symptomatik eigentlich einem Epikutantest unterzogen werden müssten, im Verhältnis zu der Zahl, die tatsächlich getestet wird. Verschiedene Studien ermittelten, dass die Konsultationsquote von Patienten mit aetiologisch noch nicht geklärten Kontaktekzemen zwischen 15% und 38% liegt (s.o.). Die Extremwerte flossen in die Modelle I und II ein, jedoch bevorzugen wir das Modell III mit einer durchschnittlichen Konsultationsquote von 30%. Mit einem Anteil von 70%, die trotz eines Kontaktekzems nicht den Arzt aufsuchen, steigt die Zahl der Patienten, die getestet werden müssten. Patienten, die schon früher getestet worden waren - als mittleren Wert legten wir 20% zu Grunde - vermindern wiederum dieses Kollektiv. Schließlich müssen von dem Rohwert der verkauften Test diejenigen abgezogen werden, die wegen Überschreitung des Verfallsdatums verworfen werden mussten (zwischen 10% und 20%).

Manifestes allergisches Kontaktekzem

Bei der Frage, welches der Modelle am besten mit den Resultaten anderer Studien übereinstimmt, kommen wir zu dem Schluss, dass dies bei dem Modell III der Fall ist.

III.1. Epidemiologie der Kontaktallergien (das CE-DUR Modell)

In diesem Modell ermittelten wir eine *Inzidenz* des (manifesten) allergischen Kontaktekzems von 3,0 pro 1000 pro Jahr. Studien zur Inzidenz des allergischen Kontaktekzems in der Allgemeinbevölkerung wurden bisher nicht durchgeführt. Für das aetiologisch nicht weiter definierte Kontaktekzem, also irritativer oder allergischer Genese, wurde eine Inzidenz von 7,9 pro 1000 Personenjahre beobachtet (24). Die bei ausgewählten Berufen ermittelten Inzidenzen liegen deutlich höher, können aber hier nicht zum Vergleich herangezogen werden (25-27). In einem aus Studenten zusammengesetzten Kollektiv einer universitären Hautarztambulanz wurde eine Inzidenz des allergischen Kontaktekzems von 28 pro 1000 pro Jahr ermittelt (28). In einer englischen Stadt lag der Anteil der von niedergelassenen Hautärzten an ein dafür eingerichtetes Zentrum zur Epikutantestung überwiesenen Patienten bei 0,14% (29). Mit Bezug auf die städtische Einzugsbevölkerung errechneten die britischen Kollegen eine Inzidenz von 0,6 pro 1000 pro Jahr. Wird diese Rate nun um die Faktoren des Modells III korrigiert, so liegt die Inzidenz bei 1,6/1000/Jahr.

In einer großen Studie aus Deutschland, dem 'Gesundheitssurvey 2000', wurden unausgewählte Patienten vom Hausarzt gefragt, ob irgendwann einmal bzw. im letzten Jahr von einem Arzt die Diagnose "allergisches Kontaktekzem" diagnostiziert worden sei. Danach war die Lebenszeitprävalenz etwa 15% und die Jahresprävalenz etwa 7% (8). Dänische Studien berichten über eine Lebenszeitprävalenz eines "Handekzems" von 17% (11), und schon bei Jugendlichen im Alter zwischen 12 und 16 Jahren lag die Quote bei 7% (12). In Schweden hatten in dem der Untersuchung vorangehenden Jahr 2% der Bevölkerung an einem allergischen Handekzem gelitten (5). Im Patientenkollektiv des IVDK beträgt die durchschnittliche Quote der Handekzeme im Verhältnis zu allen Kontaktekzemen etwa 30%, so dass sich eine Prävalenz aller allergischen Kontaktekzeme von 6%-7% in Schweden ergäbe.

Im Vergleich mit diesen verschiedenen Untersuchungen sehen wir die mit unserem Modell III gewonnenen Ergebnisse gestützt.

Sensibilisierungen (Einzelne Allergene)

Der Vorteil unseres Ansatzes besteht darin, dass auch die Sensibilisierungsprävalenzen von einzelnen Allergenen ermittelt werden können (Tab. III.1.2. und III.1.3.). Auf diese wird im Einzelnen im Kapitel III, 2 eingegangen. Bei bestimmten Allergenen wie Nickel liegen unsere Schätzungen nach dem Modell III erheblich unter denen der dänischen Studien (9-12). Ein Grund könnte darin liegen, dass die Konsultationsquote der ausschließlich gegen Nickel Sensibilisierten noch deutlich unter der von uns durchschnittlich angenommenen Quote von 30% liegt (wer um seine Modeschmuckunverträglichkeit weiß, geht deshalb nicht gleich zum Dermatologen, ein

III.1. Epidemiologie der Kontaktallergien (das CE-DUR Modell)

Epikutantest wird allein deshalb kaum durchgeführt). Die von uns ermittelte Quote der Duftstoff-Sensibilisierungen (1,8%) liegt in guter Übereinstimmung mit verschiedenen dänischen Ergebnissen (1,1%, 1,8% und 2,9%) (9, 11,12,). Gleichwohl gibt es Hinweise dafür, dass die Duftstoff-Allergie von uns eher unterschätzt wird, wenn man bedenkt, dass wiederum nach einer dänischen Studie 28,6% der Allgemeinbevölkerung angaben, mindestens einmal nach Gebrauch eines parfümierten Produktes einen Hautausschlag entwickelt zu haben (30). Und immerhin 10,6% gaben an, dass dieser Hautausschlag im letzten Jahr aufgetreten sei. Diese jeweiligen Häufigkeiten liegen deutlich über der von uns im Modell III angenommen jährlichen Quote von 1,7%. Es kann gefolgert werden, dass die Konsultationsquoten von Allergenen zu Allergenen schwanken, unsere Annahme von 30% eine Durchschnittsannahme ist, und dass für Nickel und Duftstoffe wahrscheinlich Modell I das passendere sein wird. Diese Annahme wird z.B. gestützt durch Ergebnisse der in Deutschland durchgeführten KORA-Allergie-Studie, die in einem Alterssegment von 25- bis 74-Jährigen eine Prävalenz der Duftstoff-Allergie von 11,4% ermittelte, wobei allerdings die auf Grund eines Selektions- und mglw. Informationsbias diese Ergebnisse kritisch betrachtet werden müssen (13).

Gesamt-Sensibilisierungsprävalenz in der Bevölkerung

Die Prävalenzen einzelner Sensibilisierungen erlauben auch die Ermittlung der „Gesamt-Sensibilisierungsprävalenz“: Wie häufig liegt eine Sensibilisierung gegen mindestens eines der Standardallergene vor? Hierfür ist die 9-Jahresprävalenz sicher nur ein Ausschnitt, denn für die Gesamtprävalenz hätten sich alle Patienten innerhalb der 9- Jahre irgendwann einmal beim Arzt wegen eines manifesten Kontaktekzems vorstellen müssen. Bei einer relevanten Sensibilisierung wäre die Wahrscheinlichkeit dafür aber groß, bei einer latent bleibenden sehr unwahrscheinlich. Als Beispiel für eine Sensibilisierung meist ohne klinischer Relevanz sei die Thiomersal-Allergie genannt (III.2.25.), die eher zufällig bei der Testung mit erfasst wird. Insofern spiegeln die von uns ermittelten Sensibilisierungsprävalenzen zwar noch nicht vollständig den Sensibilisierungsstatus der Bevölkerung wider, wohl aber die Sensibilisierungen, denen auch ein Krankheitswert zukommt (klinische Relevanz). Es sind aber gerade diese Fälle, die auch die (medizinische und sozio-ökonomische) Bedeutung der Kontaktallergie ausmachen.

Auf der Basis der Gesamt-Untersuchungspopulation von 78.067 betragen die Sensibilisierungsprävalenzen (mindestens eines der Allergene „positiv“) 16,6% (Modell I), 4,3% (Modell II) und 7,0% (Modell III). In den Jahren 1990/91 testeten Nielsen und Menné ein repräsentativ zusammengesetztes Kollektiv von gesunden Individuen (n=567), die im Rahmen der „Glostrup Allergy Study“ in Dänemark rekrutiert worden

III.1. Epidemiologie der Kontaktallergien (das CE-DUR Modell)

waren (9). 15,2% der Population waren gegen mindestens eines der Standardallergene sensibilisiert. Die Studie wurde 1998 mit den gleichen Methoden wiederholt, und man fand eine Prävalenz von 18,6% (10). Der Anstieg der Kosmetika-assoziierten Allergene (z.B. Duftstoffe und Konservierungsmittel) war signifikant (OR:2.44; 95% CI: 1.04-5.73). Zwei weiteren Studien aus Dänemark kommen auf 16,2% und 20,3%, wenn die Ergebnisse nach der Geschlechtsverteilung des IVDK-Kollektivs adjustiert werden (11,12).. Es sei aber darauf hingewiesen, dass bei den dänischen Studien ein sehr großer Anteil auf die Nickel-Sensibilisierungen zurück zu führen ist. Für die Bewertung unserer Modelle würde das bedeuten, dass Modell I (mit einer angenommenen Arzt-Konsultationsrate von 15%) auch latente Sensibilisierungen erfasst, also dem Gesamt-Sensibilisierungsstatus der Bevölkerung nahe kommt, das konservative Modell III hingegen eher die klinisch relevant werdenden Sensibilisierungen.

Es spricht also viel dafür, dass die Gesamt-Sensibilisierungsprävalenz in einer mitteleuropäischen Population zwischen 15% und 20% liegt.

Plausibilität des CE-DUR-Ansatzes

Abschließend sollte die Frage gestellt werden, ob die Annahme begründet ist, dass niedergelassene Hautärzte, also die überwiegende Mehrheit der den Epikutantest einsetzenden Ärzte, in gleicher Weise die Indikation zur Testung stellen, wie die Kliniken des IVDK. In einer großen multizentrischen Praxis-Studie aus Deutschland konnte eine eher restriktivere Neigung zur Testung beobachtet werden (31), d.h. dass Verkauf und Einsatz wesentlich nicht von unmedizinischen (z.B. ökonomischen) Gesichtspunkten der Ärzte geleitet war, also nicht übertrieben oft getestet wurde. In der bereits oben erwähnten britischen Studie wurde eine Indikationsrate für den Epikutantest von mindestens 138 pro Hautarzt pro Jahr ermittelt (29). Wird diese Zahl bezogen auf die Zahl der deutschen Dermatologen (n=4519), dann betrüge die minimale Indikationsrate 623.622 pro Jahr in Deutschland, wiederum ein Wert, der der Verkaufszahl von 600.000 pro Jahr sehr gut entspricht. Es spricht also einiges dafür, dass die Extrapolation von Kliniken auf Praxen gerechtfertigt ist, und dass die Modelle nicht durch unterschiedlichen (übertriebenen) Einsatz des Epikutantests zu einer Überschätzung führen.

Somit bleibt festzuhalten, dass sich unsere Ergebnisse, die sich in guter Übereinstimmung mit den Studien aus Dänemark befinden (9-12), sowohl die Sensibilisierung als auch das allergische Kontaktekzem als sehr häufige Erkrankungen der Allgemeinbevölkerung ausweisen. Die klinische Epidemiologie (z.B. des IVDK) erweist

III.1. Epidemiologie der Kontaktallergien (das CE-DUR Modell)

sich dabei, anders als die Studien der unmittelbar bevölkerungsbezogenen Epidemiologie, welche ihrerseits im Falle der Kontaktallergien bestimmte Nachteile haben (Tab. III.1.4.), als *ein Instrument, das geeignet ist, die Bedeutung dieser Erkrankungen für die öffentliche Gesundheit kontinuierlich zu überwachen.*

Tab. III.1.4.: Vergleich von klinischer und bevölkerungsbezogener Epidemiologie, angewandt auf das allergische Kontaktekzem bzw. spezifische Kontaktsensibilisierungen.

| | Epidemiologische Grundlage | |
|---|--------------------------------------|---|
| | <i>Bevölkerungsbezogen</i> | <i>klinisch</i> |
| Bezugspopulation | Definiert | Nicht definiert |
| Response (Teilnahme an Epikutantest) | Gering bis mäßig | Hoch |
| Zu erwartende Prävalenz | (sehr) gering, weit überwiegend < 1% | Relativ hoch, da morbiditäts-gesteuert selektiertes Kollektiv |
| Positiver prädiktiver Wert | Gering | Mäßig bis hoch |
| Anteil falsch-positiver epikutaner Testergebnisse | Hoch | Niedrig bis mittel |

Literatur

1. Menne T, Christophersen J, Maibach HI (1987) Epidemiology of Allergic Contact Sensitization. Monogr Allergy, Karger Basel 21:132-61
2. Smit HA, Coenraads PJ (1993) Epidemiology of Contact Dermatitis. in: ML Burr (Ed), Epidemiology of Clinical Allergy, Monogr Allergy, Karger, Basel 31:29-48
3. Schnuch A (1994) Die Verbreitung des Kontaktekzems in der Allgemeinbevölkerung und in verschiedenen Berufen. E Fuchs, K-H Schulz, Manuale allergologicum, Dustri-Verlag, München-Deisenhofen:V.16.2:1-42
4. Schnuch A (2000) Evaluating surveillance systems in contact dermatitis. in: DA Schwindt, HI Maibach (Eds), Cutaneous Biometrics, Kluwer Academic, Plenum Publishers, New York:243-255
5. Meding B (1990) Epidemiology of Hand Eczema in an Industrial City. Acta Derm Venereol Stockh Suppl 153:2-43
6. Meding B, Järvholm B (2002) Hand eczema in Swedish adults - Changes in prevalence between 1983 and 1996. J Invest Dermatol 118:719-723
7. Johnson M-LT, Roberts J (1978) Skin conditions and related need for medical care among persons 1-74 years. United States 1971-74. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics Vital Health Stat Series 11 (No 212):1-72

III.1. Epidemiologie der Kontaktallergien (das CE-DUR Modell)

8. Hermann-Kunz E (2000) Allergische Krankheiten in Deutschland. Ergebnisse einer repräsentativen Studie. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 43:400-406
9. Nielsen NH, Menné T (1992) Allergic contact sensitization in an unselected danish population - the Glostrup allergy study, Denmark. Acta Derm Venereol (Stockh) 72:456-60
10. Nielsen NH, Linneberg A, Menne T, Maden F, Frolund L, Dirksen A, Jorgensen T (2001) Allergic contact sensitization in an adult Danish population: two cross-sectional surveys eight years apart (The Copenhagen Allergy Study). Acta Derm Venereol 81:31-34
11. Bryld LE (2000) A genetic-epidemiological study of hand eczema in young adult twins, University of Copenhagen
12. Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE (2001) Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis. Brit J Dermatol 144:523-532
13. Uter W, Ludwig A, Balda B-R, Schnuch A, Schäfer T, Wichmann HE, Ring J (2001) Prävalenz von Kontaktsensibilisierungen gegen Allergene der "Standardreihe" - Vergleich von KORA-Studiendaten mit dem IVDK-Register. Allergo J 10:326-328
14. Schäfer T, Bohler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Filipiak B, Wichmann HE, Ring J (2001) Epidemiology of contact allergy in adults. Allergy 56:1192-1196
15. Schnuch A, Uter W (2000) The role of clinical epidemiology in the study of occupational contact dermatitis. in: L Kanerva, P Elsner, JE Wahlberg, HI Maibach (Eds), Handbook of Occupational Dermatology, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York:17-26
16. Geier J, Schnuch A (1995) A comparison of contact allergies among construction and nonconstruction workers attending contact dermatitis clinics in Germany - results of the Information Network of Departments of Dermatology from november 1989 to july 1993. Am J Contact Dermatits 6:86-94
17. Prystowsky StD, Allen AM, Smith RW, Nonomura JH, Odom RB, Akers WA (1979) Allergic Contact Hypersensitivity to Nickel, Neomycin, Ethylendiamin, and Benzocaine - Relationships between Age, Sex, History of Exposure, and Reactivity to Standard Patch Tests and Use Tests in a General Population. Arch Dermatol 115:959-62
18. Lunde PKM, Andrew M, Baksaas I (1987) Drug utilization studies - an instrument in drug research. in: H Kewitz, I Roots, K Voigt (Eds), Epidemiological concepts in clinical pharmacology, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York:57-72
19. Shackleton DP, Westendorp RG, Kasteleijn-Nolst-Trenite DG, deBoer A, Herings RM (1997) Dispensing epilepsy medication: a method of determining the frequency of symptomatic individuals with seizures. J Clin Epidemiol 50:1061-1068
20. Simons FE, Peterson S, Black CD (220) Epinephrine dispensing patterns for an out-of-hospital population: a novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 110:647-651
21. Smit HA, Burdorf A, Coenraads PJ (1993) The prevalence of hand dermatitis in different occupations. Int J Epidemiol 22:288-93
22. Wallenhammar L-M, Örtengren U, Andreasson H, Barregard L, Björkner B, Karlsson S, Wrangsjö K, Meding B (2000) Contact allergy and hand eczema in Swedish dentists. Contact Dermatitis 43:192-199
23. Schlesinger T, Revermann K, Schwanitz HJ (2001) Dermatosen bei Auszubildenden des Friseurhandwerks in Niedersachsen. Ein Vergleich zwischen 1989, 1994 und 1999. Dermatol Beruf Umwelt 49:185-192
24. Lantinga H, Nater JP, Coenraads PJ (1984) Prevalence, incidence and course of eczema on the hands and forearms in a sample of the general population. Contact Dermatitis 10:135-9
25. Smit HA, Coenraads PJ (1993) A retrospective cohort study on the incidence of hand dermatitis in nurses. Int Arch Occup Environ Health 64:541-4
26. Smit HA, van Rijssen A, Vandenbroucke JP, Coenraads PJ (1992) Individual susceptibility and the incidence of hand dermatitis in a cohort of apprentice hairdressers and nurses. in: HA Smit, Work related hand dermatitis - Epidemiological studies in occupational dermatology, Proefschrift

III.1. Epidemiologie der Kontaktallergien (das CE-DUR Modell)

Rijksuniversiteit Groningen:97-120

27. Uter W (1999) Epidemiologie und Prävention von Handekzemen in Feuchtberufen am Beispiel des Friseurhandwerks, Universitätsverlag Rasch, Osnabrück
28. Shenefelt PD (1996) Dermatology clinic utilization incidence and prevalence of contact dermatitis in a university student population. *Am J Contact Derm* 7 (1):62 (Nr. 12)
29. Bhushan M, Beck MH (1999) An audit to identify the optimum referral rate to a contact dermatitis investigation unit. *Br J Dermatol* 141:570-572
30. Johansen JD, Andersen TF, Thomsen LK, Kjoller M, Menne T (2000) Rash related to use of scented products. A questionnaire study in the Danish population. Is the problem increasing?. *Contact Dermatitis* 42:222-226
31. Scheuer B, Rüther T, v.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 - Eine praxisorientierte Multicenterstudie. *Akt Dermatol* 18:44-9

III. 2. Die wichtigsten Kontaktallergene

III. 2. 1. Übersicht

Die Häufigkeit, mit der ein Stoff im Epikutantest als Kontaktallergen identifiziert wird, ist aus mehreren Gründen interessant:

- Stoffe, die häufig Sensibilisierungen hervorrufen, sollten Gegenstand der Prävention und Intervention sein. Sensibilisierungsquoten bis 1% werden als noch "akzeptabel" erachtet, ab etwa 2% besteht Grund zur "Besorgnis", bei über 3% ein veritables "Problem" [1].
- Wird bei einem Allergen im Vergleich verschiedener Auswertezwischenräume ein wesentlicher Anstieg der Sensibilisierungsquoten festgestellt, so ist dies als Warnhinweis ('sentinel health event') zu verstehen, der Anlass zu erhöhter Aufmerksamkeit oder präventiver Intervention geben soll [2].
- Übersteigt im Patientenkollektiv der routinemäßig epikutan Getesteten die Quote der Sensibilisierungen 1%, so sollte die Substanz in die 'Standardreihe' aufgenommen werden. Sensibilisierungsquoten unter 1% zeigen eine nachlassende Bedeutung des Allergens an. Es kann aus der Standardreihe entfernt werden, und statt dessen in eine Spezialreihe (z. B. Kosmetika-Reihe) aufgenommen werden.

Die beiden ersten Aspekte betreffen allgemein das Aufgabengebiet der öffentlichen Gesundheitsfürsorge ('Public Health'), den Verbraucherschutz und den Arbeits- und Umweltschutz [3], der letzte Aspekt die diagnostische Qualitätssicherung des Epikutantests [4]. Die Auswahl der Allergene, die routinemäßig getestet werden ("Standardreihe"), ist nämlich nicht von der jeweiligen Anamnese eines Patienten geleitet, sondern von der 'Statistik der Allergene'. Auch bei "leerer Anamnese" zeigt die Standardreihe Sensibilisierungen an, die eine Nacherhebung angeraten sein lassen, mit der dann oftmals die Relevanz einer Sensibilisierung ermittelt wird [5].

Auf der Basis der von den IVDK-Kliniken erfassten Daten werden halbjährlich Statistiken zur Häufigkeit von Sensibilisierungen, die sog. Allergen-Hitlisten, erstellt. Gelegentlich wurde darüber auch berichtet [5-8]. Gegenstand dieses Berichtsteils ist die Auswertung der Daten des Zeitraums 1995 bis 2001. Besonderes Augenmerk gilt Veränderungen von Sensibilisierungshäufigkeiten im zeitlichen Vergleich.

Methoden

Die Methoden werden in Teil II, 2 dargestellt. Dieser Auswertung wurden Daten von 36 der insgesamt 42 IVDK-Partnerkliniken zu Grunde gelegt. Kurz zusammengefasst ist das Vorgehen wie folgt: Die in den einzelnen Allergieabteilungen des IVDK im Rahmen der Allergiediagnostik anfallenden Daten (Ergebnisse der Epikutanteste, anamnestische und klinische Daten) werden elektronisch gespeichert und in anonymisierter Form halbjährlich der IVDK-Zentrale in Göttingen übermittelt. Bei der Durchführung des Epikutantests sind die Regelungen der ICDRG [9] und der DKG [10] verbindlich. Zur Durchführung des Epikutantest mit der Standardreihe und zusätzlicher Reihen der DKG werden kommerzielle Testzubereitungen verwendet.

Auswertung

Für die hier vorliegende Fragestellung werteten wir die Daten der zwischen 1995 und 2001 mit Verdacht auf allergisches Kontaktekzem epikutan getesteten Patienten aus (n=67.322, Frauen: 42.755, Männer: 24567). Dieses Untersuchungskollektiv ist mit dem MOAHLFA-Index (7) wie folgt zu beschreiben: Männer (M): 36,5%; Berufsdermatose (O): 14,1%; Atopische Dermatitis (A): 17,0%; Hand-Dermatitis (H): 26,9%; Bein-Dermatitis (L): 9,3%; Gesichts-Dermatitis (F): 14,3%; Alter > 40 (A): 60,4%.

Eine Darstellung der erfassten Daten mit Angaben zum Beruf, zur Atopie (atopische Dermatitis, Rhinitis allergica, Asthma bronchiale), zum aktuellem und früheren Beruf, zu Hautveränderungen im Beruf, zu den Kontaktstoffkategorien zur dermatologischen Diagnose und Lokalisation der Dermatose, und zu verursachenden Kofaktoren finden sich Tab. II.1.

Stratifiziert für 2 Altersklassen (> 40 und < 40) des Gesamtkollektivs wurden für die Frauen und Männer die Sensibilisierungsquoten ermittelt, und zwar für den Gesamtzeitraum (Tab. III.2.1.1 und 2) und jahresweise (Abb. bei den Einzelbesprechungen im Kapitel III.2) und Anhang (IV.1.) Für das Gesamtkollektiv der im Jahre 2001 (Tab. III.2.1.3.) und in den Jahren 1995-2001 (Tab. III.2.1.4) untersuchten Patienten erfolgte eine Standardisierung nach Alter und Geschlecht, wobei die Standardpopulation wie folgt definiert ist: Frauen <40 (32,5%), Frauen > 40 (32,5%), Männer < 40 (17,5%), Männer > 40 (17,5%). Zu sämtlichen Prävalenzen wurden die 95% Konfidenzintervalle (KI) angegeben, und zwar exakte KI bei rohen Quoten und asymptotische KI bei standardisierten Quoten [11]. Als "allergisch/positiv" ging in die Untersuchung jeder Fall mit mindestens einer '+' positiven Reaktion zum Test-Ablesezeitpunkt 72h ein. In die Darstellung wurden die nach ihrer Häufigkeit (% der Getesteten)

III.2.1. Die wichtigsten Kontaktallergene (Übersicht)

geordneten ersten 30 Allergene aufgenommen, unabhängig davon, ob sie mit der Standardreihe, oder mit Spezialreihen getestet worden waren.

Die statistischen Auswertungen wurden mit dem Statistikprogramm SAS 8.2 (SAS Institute, Cary, N.C., USA) vorgenommen..

In Ergänzung hierzu sollen Daten aus anderen Zeiträumen teilweise zum Vergleich herangezogen werden, sofern ihre Darstellung eine nachträgliche Standardisierung ermöglicht (Tab. III.2.1.5).

Ergebnisse

Die Sensibilisierungsquoten des Zeitraum 1995 bis 2001 der nach Alter und Geschlecht gebildeten vier Subgruppen sind in den Tabellen III.2.1.1 und III.2.1.2 wiedergegeben.

Die Tabellen III.2.1.3 und III.2.1.4 geben die Sensibilisierungsprävalenz des Jahres 2001 und der Jahre 1995-2001 mit den nach Alter und Geschlecht standardisierten Werten wieder.

Für ausgewählte Allergene wurden die Trends der Sensibilisierungsraten 1995 bis 2001 graphisch dargestellt (Abb. bei den Einzeldarstellungen des Kapitel III.2.). Tabelle III.2.1.5. zeigt die historische und geographische Entwicklung der Sensibilisierungsprävalenzen.

III.2.1. Die wichtigsten Kontaktallergene (Übersicht)

Tab III.2.1.1.: Sensibilisierungsquoten der 30 häufigsten Allergene bei **Frauen und Männern mit Lebensalter > 40 Jahren** (IVDK 1995-2001) CI: 95% Konfidenzintervall. Die im Vergleich der Geschlechter signifikant höher liegenden Werte sind kursiv gesetzt

| SUBSTANZ | Frauen > 40 | | | | | Männer > 40 | | | | |
|-------------------------------------|-------------|-------|-------------|------|------|-------------|-------|-------------|------|------|
| | TEST-ZAHL | n pos | % pos | CI | | Test-Zahl | n pos | % pos | CI | |
| Allergene der STANDARDREIHE | | | | | | | | | | |
| Duftstoff-Mix | 23063 | 3331 | 14.4 | 14.0 | 14.9 | 13626 | 1602 | 11.8 | 11.2 | 12.3 |
| Perubalsam | 23077 | 3040 | 13.2 | 12.7 | 13.6 | 13627 | 1558 | 11.4 | 10.9 | 12.0 |
| Nickel (II)-sulfat | 23293 | 3065 | 13.2 | 12.7 | 13.6 | 13689 | 625 | 4.6 | 4.2 | 4.9 |
| Wollwachsalkohole | 22941 | 1380 | 6.0 | 5.7 | 6.3 | 13546 | 636 | 4.7 | 4.3 | 5.1 |
| Kolophonium | 23082 | 1136 | 4.9 | 4.6 | 5.2 | 13621 | 555 | 4.1 | 3.7 | 4.4 |
| p-Phenylendiamin | 23092 | 1066 | 4.6 | 4.3 | 4.9 | 13621 | 618 | 4.5 | 4.2 | 4.9 |
| Kobalt (II)-chlorid, | 23331 | 1011 | 4.3 | 4.1 | 4.6 | 13679 | 430 | 3.1 | 2.9 | 3.4 |
| MDBGN/ PE ¹ | 22279 | 867 | 3.9 | 3.6 | 4.2 | 13088 | 630 | 4.8 | 4.5 | 5.2 |
| Kaliumdichromat | 23361 | 889 | 3.8 | 3.6 | 4.1 | 13675 | 671 | 4.9 | 4.6 | 5.3 |
| Thiomersal | 23026 | 853 | 3.7 | 3.5 | 4.0 | 13571 | 485 | 3.6 | 3.3 | 3.9 |
| Neomycinsulfat | 22960 | 833 | 3.6 | 3.4 | 3.9 | 13563 | 433 | 3.2 | 2.9 | 3.5 |
| Propolis | 15542 | 503 | 3.2 | 3.0 | 3.5 | 9297 | 253 | 2.7 | 2.4 | 3.1 |
| Terpentin | 22726 | 699 | 3.1 | 2.9 | 3.3 | 13385 | 357 | 2.7 | 2.4 | 3.0 |
| Thiuram Mix | 23096 | 636 | 2.8 | 2.5 | 3.0 | 13614 | 410 | 3.0 | 2.7 | 3.3 |
| CMI/MI ² | 22827 | 582 | 2.5 | 2.3 | 2.8 | 13487 | 383 | 2.8 | 2.6 | 3.1 |
| Benzocain | 22986 | 539 | 2.3 | 2.2 | 2.5 | 13569 | 247 | 1.8 | 1.6 | 2.1 |
| Quecksilber-amid-Cl | 23216 | 522 | 2.2 | 2.1 | 2.4 | 13617 | 305 | 2.2 | 2.0 | 2.5 |
| Formaldehyd | 23135 | 447 | 1.9 | 1.8 | 2.1 | 13649 | 287 | 2.1 | 1.9 | 2.4 |
| Paraben-Mix | 22962 | 410 | 1.8 | 1.6 | 2.0 | 13558 | 240 | 1.8 | 1.6 | 2.0 |
| Epoxidharz | 23110 | 206 | 0.9 | 0.8 | 1.0 | 13633 | 271 | 2.0 | 1.8 | 2.2 |
| Allergene anderer Testreihen | | | | | | | | | | |
| Eichenmoos absolue | 3941 | 314 | 8.0 | 7.1 | 8.9 | 2025 | 197 | 9.7 | 8.5 | 11.1 |
| Benzoylperoxid | 4670 | 372 | 8.0 | 7.2 | 8.8 | 2822 | 233 | 8.3 | 7.3 | 9.3 |
| Phenylquecksilberacetat | 16166 | 1249 | 7.7 | 7.3 | 8.1 | 9196 | 552 | 6.0 | 5.5 | 6.5 |
| Amerchol L-101 | 15485 | 1178 | 7.6 | 7.2 | 8.0 | 9161 | 544 | 5.9 | 5.5 | 6.4 |
| Palladiumchlorid | 4755 | 301 | 6.3 | 5.7 | 7.1 | 2744 | 43 | 1.6 | 1.1 | 2.1 |
| Dibromdicyanobutan | 11484 | 667 | 5.8 | 5.4 | 6.3 | 7372 | 521 | 7.1 | 6.5 | 7.7 |
| Octylgallat | 14889 | 526 | 3.5 | 3.2 | 3.8 | 8692 | 318 | 3.7 | 3.3 | 4.1 |
| tert.-Butylhydrochinon | 15201 | 382 | 2.5 | 2.3 | 2.8 | 8876 | 198 | 2.2 | 1.9 | 2.6 |
| Propylenglycol | 15708 | 362 | 2.3 | 2.1 | 2.6 | 9162 | 226 | 2.5 | 2.2 | 2.8 |
| Cocamidopropylbetain | 15436 | 281 | 1.8 | 1.6 | 2.0 | 8785 | 255 | 2.9 | 2.6 | 3.3 |

¹ MDBGN= Methylidibromoglutaronitril (INCI), PE= Phenoxyethanol (INCI)

² CMI/MI: CMI: Chlormethylisothiazolinon (INCI), MI: Methylisothiazolinon (INCI)

III.2.1. Die wichtigsten Kontaktallergene (Übersicht)

Tab III.2.1.2.: Sensibilisierungsquoten der 30 häufigsten Allergene bei **Frauen und Männern mit Lebensalter < 40 Jahren** (IVDK 1995-2001) CI: 95% Konfidenzintervall. Die im Vergleich der Geschlechter signifikant höher liegenden Werte sind kursiv gesetzt

| SUBSTANZ | Frauen < 40 | | | | | Männer < 40 | | | | |
|-------------------------------------|-------------|-------|-------------|------|------|-------------|-------|------------|-----|------|
| | Test-Zahl | n pos | % pos | CI | | Test-Zahl | n pos | % pos | CI | |
| Allergene der STANDARDREIHE | | | | | | | | | | |
| Nickel (II)-sulfat | 15195 | 4931 | 32.5 | 31.7 | 33.2 | 8883 | 554 | 6.2 | 5.7 | 6.8 |
| Thiomersal | 15203 | 1833 | 12.1 | 11.5 | 12.6 | 8808 | 873 | 9.9 | 9.3 | 10.6 |
| Duftstoff-Mix | 15307 | 1511 | 9.9 | 9.4 | 10.4 | 8864 | 528 | 6.0 | 5.5 | 6.5 |
| Kobalt (II)-chlorid, | 15313 | 1326 | 8.7 | 8.2 | 9.1 | 8874 | 305 | 3.4 | 3.1 | 3.8 |
| Perubalsam | 15308 | 691 | 4.5 | 4.2 | 4.9 | 8874 | 382 | 4.3 | 3.9 | 4.7 |
| p-Phenylendiamin | 15301 | 682 | 4.5 | 4.1 | 4.8 | 8860 | 216 | 2.4 | 2.1 | 2.8 |
| Kolophonium | 15313 | 546 | 3.6 | 3.3 | 3.9 | 8872 | 227 | 2.6 | 2.2 | 2.9 |
| Kaliumdichromat | 15371 | 504 | 3.3 | 3.0 | 3.6 | 8878 | 396 | 4.5 | 4.0 | 4.9 |
| Wollwachsalkohole | 15205 | 395 | 2.6 | 2.4 | 2.9 | 8814 | 173 | 2.0 | 1.7 | 2.3 |
| Thiuram Mix | 15294 | 386 | 2.5 | 2.3 | 2.8 | 8864 | 130 | 1.5 | 1.2 | 1.7 |
| Quecksilber -amid-Cl | 15293 | 385 | 2.5 | 2.3 | 2.8 | 8835 | 223 | 2.5 | 2.2 | 2.9 |
| MDBGN/PE ¹ | 14706 | 352 | 2.4 | 2.2 | 2.7 | 8492 | 203 | 2.4 | 2.1 | 2.7 |
| Terpentin | 15095 | 318 | 2.1 | 1.9 | 2.3 | 8767 | 112 | 1.3 | 1.1 | 1.5 |
| CMI/MI ² | 15104 | 296 | 2.0 | 1.7 | 2.2 | 8770 | 143 | 1.6 | 1.4 | 1.9 |
| Formaldehyd | 15368 | 257 | 1.7 | 1.5 | 1.9 | 8886 | 118 | 1.3 | 1.1 | 1.6 |
| Propolis | 9350 | 144 | 1.5 | 1.3 | 1.8 | 5619 | 84 | 1.5 | 1.2 | 1.8 |
| Neomycinsulfat | 15214 | 195 | 1.3 | 1.1 | 1.5 | 8818 | 71 | 0.8 | 0.6 | 1.0 |
| Benzocain | 15236 | 118 | 0.8 | 0.6 | 0.9 | 8821 | 45 | 0.5 | 0.4 | 0.7 |
| Epoxidharz | 15314 | 107 | 0.7 | 0.6 | 0.8 | 8869 | 149 | 1.7 | 1.4 | 2.0 |
| Paraben-Mix | 15207 | 95 | 0.6 | 0.5 | 0.8 | 8818 | 96 | 1.1 | 0.9 | 1.3 |
| Allergene anderer Testreihen | | | | | | | | | | |
| Palladiumchlorid | 2502 | 391 | 15.6 | 14.2 | 17.1 | 1836 | 59 | 3.2 | 2.5 | 4.1 |
| Benzoylperoxid | 2545 | 257 | 10.1 | 9.0 | 11.3 | 1934 | 138 | 7.1 | 6.0 | 8.4 |
| Phenylquecksilberacetat | 10069 | 709 | 7.0 | 6.5 | 7.6 | 5185 | 272 | 5.2 | 4.7 | 5.9 |
| Eichenmoos absolue | 2877 | 135 | 4.7 | 3.9 | 5.5 | 1250 | 42 | 3.4 | 2.4 | 4.5 |
| Dibromdicyanobutan | 7320 | 230 | 3.1 | 2.8 | 3.6 | 4798 | 145 | 3.0 | 2.6 | 3.5 |
| Amerchol L-101 | 9707 | 303 | 3.1 | 2.8 | 3.5 | 5182 | 118 | 2.3 | 1.9 | 2.7 |
| Cocamidopropylbetain | 9933 | 204 | 2.1 | 1.8 | 2.4 | 4974 | 125 | 2.5 | 2.1 | 3.0 |
| Octylgallat | 9298 | 184 | 2.0 | 1.7 | 2.3 | 4895 | 113 | 2.3 | 1.9 | 2.8 |
| Propylenglycol | 9829 | 177 | 1.8 | 1.5 | 2.1 | 5160 | 113 | 2.2 | 1.8 | 2.6 |
| tert.-Butylhydrochinon | 9486 | 114 | 1.2 | 1.0 | 1.4 | 4940 | 45 | 0.9 | 0.7 | 1.2 |

¹ MDBGN= Methylidibromoglutaronitril (INCI), PE= Phenoxyethanol (INCI)

² CMI/MI: CMI: Chlormethylisothiazolinon (INCI), MI: Methylisothiazolinon (INCI)

III.2.1. Die wichtigsten Kontaktallergene (Übersicht)

Tab III.2.1.3.: **Aktuelle Sensibilisierungsquoten im Jahre 2001** der 30 häufigsten Allergene im Gesamtkollektiv IVDK. Die nicht adjustierten Prävalenzen (% pos/roh) wurden nach Alter und Geschlecht standardisiert (% pos / stand.). CI: 95% Konfidenzintervall

| SUBSTANZ | TEST-ZAHL | n pos | % pos (roh) | % pos (stand) | CI | |
|-------------------------------------|-----------|-------|-------------|---------------|------|------|
| Allergene der STANDARDREIHE | | | | | | |
| Nickel (II)-sulfat | 8391 | 1164 | 13.9 | 15.9 | 15.1 | 16.8 |
| Duftstoff-Mix | 8414 | 874 | 10.4 | 9.8 | 9.1 | 10.4 |
| Perubalsam ¹ | 8433 | 867 | 10.3 | 9.1 | 8.5 | 9.7 |
| Thiomersal | 8400 | 534 | 6.4 | 7.5 | 6.9 | 8.1 |
| Kobalt (II)-chlorid, | 8430 | 447 | 5.3 | 5.8 | 5.2 | 6.3 |
| Kaliumdichromat | 8446 | 398 | 4.7 | 4.5 | 4.1 | 5.0 |
| Kolophonium | 8427 | 390 | 4.6 | 4.4 | 4.0 | 4.9 |
| Wollwachsalkohole | 8437 | 390 | 4.6 | 4.2 | 3.8 | 4.6 |
| MDBGN/PE ² | 8098 | 349 | 4.3 | 4.0 | 3.6 | 4.5 |
| p-Phenylendiamin | 8426 | 341 | 4.0 | 4.0 | 3.5 | 4.4 |
| Kompositen-Mix | 8059 | 311 | 3.9 | 3.7 | 3.3 | 4.1 |
| Thiuram Mix | 8426 | 226 | 2.7 | 2.6 | 2.3 | 3.0 |
| Quecksilber -amid-Cl | 8468 | 196 | 2.3 | 2.5 | 2.1 | 2.8 |
| CMI/MI ³ | 8439 | 190 | 2.3 | 2.2 | 1.9 | 2.5 |
| Neomycinsulfat | 8440 | 196 | 2.3 | 2.1 | 1.8 | 2.4 |
| Propolis | 8440 | 188 | 2.2 | 2.1 | 1.8 | 2.4 |
| Terpentin | 8431 | 182 | 2.2 | 2.0 | 1.7 | 2.3 |
| Formaldehyd | 8460 | 153 | 1.8 | 1.8 | 1.5 | 2.1 |
| Bufexamac | 8437 | 134 | 1.6 | 1.6 | 1.3 | 1.9 |
| Cetylstearylalkohol ⁴ | 8466 | 136 | 1.6 | 1.4 | 1.2 | 1.7 |
| Benzocain | 8443 | 134 | 1.6 | 1.4 | 1.1 | 1.6 |
| Paraben-Mix | 8454 | 119 | 1.4 | 1.3 | 1.0 | 1.5 |
| Allergene anderer Testreihen | | | | | | |
| Arnikablüten-Extrakt | 1705 | 176 | 10.3 | 9.8 | 8.3 | 11.4 |
| Benzoylperoxid | 1526 | 121 | 7.9 | 7.5 | 6.0 | 8.9 |
| Phenylquecksilberacetat | 5948 | 420 | 7.1 | 7.0 | 6.3 | 7.7 |
| Amerchol L-101 | 5896 | 328 | 5.6 | 5.0 | 4.5 | 5.6 |
| p-Aminoazobenzol | 2706 | 133 | 4.9 | 4.9 | 4.0 | 5.7 |
| Octylgallat | 5623 | 194 | 3.5 | 3.3 | 2.8 | 3.7 |
| Cocamidopropylbetain | 5747 | 131 | 2.3 | 2.2 | 1.8 | 2.6 |
| tert.-Butylhydrochinon | 5717 | 117 | 2.0 | 1.9 | 1.5 | 2.2 |

¹ Perubalsam= *Myroxylon Pereirae* (INCI)

² MDBGN= Methylidibromoglutaronitrile (INCI), PE= Phenoxyethanol (INCI)

³ CMI= Chlormethylisothiazolinon (INCI), MI= Methylisothiazolinon (INCI)

⁴ Cetylstearylalkohol= Cetearyl Alcohol (INCI)

III.2.1. Die wichtigsten Kontaktallergene (Übersicht)

Tab III.2.1.4.: Sensibilisierungsquoten der Jahre **1995-2001** der 30 häufigsten Allergene im Kollektiv des IVDK. Die nicht adjustierten Prävalenzen (% pos/roh) wurden nach Alter und Geschlecht standardisiert (% pos / stand.). CI: 95% Konfidenzintervall

| SUBSTANZ | TEST-ZAHL | n pos | % pos (roh) | % pos (stand.) | CI | |
|-------------------------------------|-----------|-------|-------------|----------------|------|------|
| Allergene der Standardreihe | | | | | | |
| Nickel (II)-sulfat | 61060 | 9175 | 15.0 | 16.7 | 16.4 | 17.0 |
| Duftstoff-Mix | 60860 | 6972 | 11.5 | 11.0 | 10.8 | 11.3 |
| Perubalsam ¹ | 60886 | 5671 | 9.3 | 8.5 | 8.3 | 8.7 |
| Thiomersal | 60608 | 4044 | 6.7 | 7.5 | 7.3 | 7.7 |
| Kobalt (II)-chlorid, | 61197 | 3072 | 5.0 | 5.4 | 5.2 | 5.6 |
| Wollwachsalkohole | 60506 | 2584 | 4.3 | 4.0 | 3.8 | 4.1 |
| p-Phenylendiamin | 60874 | 2582 | 4.2 | 4.2 | 4.0 | 4.3 |
| Kolophonium | 60888 | 2464 | 4.0 | 3.9 | 3.8 | 4.1 |
| Kaliumdichromat | 61285 | 2460 | 4.0 | 3.9 | 3.8 | 4.1 |
| DBDCB/PE ² | 58565 | 2052 | 3.5 | 3.3 | 3.2 | 3.4 |
| Thiuram Mix | 60868 | 1562 | 2.6 | 2.5 | 2.4 | 2.6 |
| Neomycinsulfat | 60555 | 1532 | 2.5 | 2.3 | 2.2 | 2.4 |
| Terpentin | 59973 | 1486 | 2.5 | 2.4 | 2.3 | 2.5 |
| Propolis | 39808 | 984 | 2.5 | 2.3 | 2.1 | 2.4 |
| Quecksilber (II)-amid-chlorid | 60961 | 1435 | 2.4 | 2.4 | 2.3 | 2.5 |
| CMI/MI ³ | 60188 | 1404 | 2.3 | 2.2 | 2.1 | 2.4 |
| Formaldehyd | 61038 | 1109 | 1.8 | 1.8 | 1.7 | 1.9 |
| Benzocain | 60612 | 949 | 1.6 | 1.4 | 1.3 | 1.5 |
| Paraben-Mix | 60545 | 841 | 1.4 | 1.3 | 1.2 | 1.4 |
| Epoxidharz | 60926 | 733 | 1.2 | 1.2 | 1.1 | 1.2 |
| Allergene anderer Testreihen | | | | | | |
| Benzoylperoxid | 11971 | 1000 | 8.4 | 8.6 | 8.0 | 9.1 |
| Phenylquecksilberacetat | 40616 | 2782 | 6.8 | 6.8 | 6.5 | 7.0 |
| Eichenmoos absolue | 10093 | 688 | 6.8 | 6.4 | 5.9 | 6.9 |
| Palladiumchlorid | 11837 | 794 | 6.7 | 8.0 | 7.4 | 8.5 |
| Amerchol L-101 | 39535 | 2143 | 5.4 | 4.9 | 4.7 | 5.1 |
| Dibromdicyanobutan | 30974 | 1563 | 5.0 | 4.7 | 4.4 | 4.9 |
| Octylgallat | 37774 | 1141 | 3.0 | 2.8 | 2.7 | 3.0 |
| Cocamidopropylbetain | 39128 | 865 | 2.2 | 2.2 | 2.1 | 2.4 |
| Propylenglycol | 39859 | 878 | 2.2 | 2.1 | 2.0 | 2.3 |
| tert.-Butylhydrochinon | 38503 | 739 | 1.9 | 1.8 | 1.6 | 1.9 |

¹ Perubalsam= *Myroxylon Pereirae* (INCI)

² MDBGN= Methyl dibromoglutaronitril (INCI), PE= Phenoxyethanol (INCI)

³ CMI= Chlormethylisothiazolinon (INCI), MI= Methylisothiazolinon (INCI)

III.2.1. Die wichtigsten Kontaktallergene (Übersicht)

Tab. III.2.1.5.:SENSIBILISIERUNGSQUOTEN IM NATIONALEN UND INTERNATIONALEN VERGLEICH

| Studie | ICDRG | München | NACDG | DKG | Köln | IVDK | IVDK |
|--------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|-----------|
| Zeitraum | 1967/68 | 1977/83 | 1985/89 | 1988/89 | 1988/91 | 1990/91 | 1995/2001 |
| n | 4825 | 12026 | 4055 | 3389 | 1629 | 4140 | 67322 |
| Nickel-(II)-Sulfat | 7,2 | 9,3 | 12,5 | 16,0 | 16,4 | 17,3 | 16,7 |
| Duftstoff-Mix | n.t. | 7,7 | n.t. | 6,7 | 9,0 | 7,6 | 11,0 |
| Perubalsam | 6,5 | 6,9 | 5,2 | 5,5 | 6,8 | 6,6 | 8,5 |
| Kobalt-Chlorid | 6,9 | 4,7 | n.t. | (5,5)* | 7,9 | 7,3 | 5,4 |
| p-Phenylendiamin | 4,9 | 3,7 | 7,0 | 4,9 | 4,6 | 5,1 | 4,2 |
| Wollwachsalkohole | 2,7 | 4,2 | 1,4 | 2,8 | 3,4 | 3,2 | 4,0 |
| Kalium-Dichromat | 6,1 | 3,5 | 2,1 | 3,7 | 5,0 | 6,5 | 3,9 |
| Kolophonium | 3,3 | 2,7 | 2,6 | 3,3 | 2,8 | 3,5 | 3,9 |
| CMI/MI | n.t. | n.t. | n.t. | 5,3 | 1,9 | 3,5 | 2,2 |
| Neomycin | 3,7 | 3,3 | 7,1 | 3,7 | 5,3 | 3,9 | 2,3 |
| Thiuram-Mix | 2,1 | 2,2 | 5,3 | 2,1 | 2,4 | 2,8 | 2,5 |
| Formaldehyd | 3,6 | 3,1 | 6,6 | 2,4 | 4,7 | 2,4 | 1,8 |
| Paraben-Mix | 2,0 | 2,1 | n.t. | 3,5 | 0,8 | 2,0 | 1,3 |
| Benzocain | 4,1 | 3,0 | 1,9 | 1,8 | 3,0 | 2,4 | 1,4 |
| Epoxidharz | n.t. | 0,7 | n.t. | 0,6 | 0,9 | 1,1 | 1,2 |
| Terpentinöl | 6,0 | 0,9 | n.t. | 0,1 | 0,9 | 0,7 | 2,4 |

- *Kobalt-Sulfat
- ICDRG: International Contact Dermatitis Research Group.
- NACDG: North American Contact Dermatitis Group
- DKG: Deutsche Kontaktallergie Gruppe

III.2.1. Die wichtigsten Kontaktallergene (Übersicht)

Tab III.2.1.5.: Sensibilisierungsquoten der ICDRG [17], der NACDG [21], der DKG [18], des IVDK (1990/91) [5] auf Grundlage der veröffentlichte Daten lediglich nach dem Geschlecht (35% Männer, 65% Frauen) standardisiert, sowie der nach Alter *und* Geschlecht auf Grundlage der Veröffentlichungen standardisierten Daten der Kliniken aus München (LMU) [19] und Köln [66] im Vergleich zu den Daten des IVDK 1995-2001. Unmittelbar vergleichbar sind die Daten der beiden Kliniken München und Köln mit denen des IVDK 1995-2001, wengleich ein klinikspezifischer Selektionsbias nicht auszuschließen ist. Trotz der nicht gleichen Verteilung des Alters – bei der ICDRG und der NACDG waren die Kollektive jünger (Patienten unter 40 Lebensjahre (ICDRG 46%, NACDG: 47,7%), bei der DKG fehlte die Angabe zur Verteilung – sind säkulare Trends der Kontaktallergie erkennbar. Die Sensibilisierungen gegenüber Nickel nahmen bis zu den 90er Jahren zu, die gegenüber den Duftstoffen besonders in den 90er Jahren, die Sensibilisierungen gegenüber Kaliumdichromat, Formaldehyd und CMI/MI nahmen mit der Zeit eher ab. Der Trend von Terpentinöl nahm von einem hohen Ausgangsniveau in den 60er Jahren zunächst drastisch ab, erlebte aber Mitte der 90er Jahre einen plötzlichen und starken Anstieg.

Diskussion

BONNEVIE sowie ROSTENBERG und SULZBERGER gehören wohl zu den ersten, die Statistiken zur Häufigkeit von Kontakt-Sensibilisierungen aufgestellt haben, Mitte der 30er Jahre [12, 13]. Im Zentrum stand dabei aber nicht eine epidemiologische Sicht mit dem Ziel der "Überwachung" von Allergenen, sondern ausschließlich die Bestrebung, die wichtigsten Allergene zu einer Standardreihe zusammenzufassen. Über viele Jahre wurden dann aus verschiedenen Ländern unzählige solcher Hitlisten veröffentlicht [5, 7, 14-30], dabei aber seltener im Zeitvergleich zur Beschreibung von Trends eingesetzt [30-37]. Im Unterschied zu allen Veröffentlichungen dieser Art haben wir eine Standardisierung („PAFS“ - Population adjusted frequencies of sensitization) vorgenommen [38]. Diese nivelliert jedoch subgruppen-spezifische Besonderheiten [5, 7, 39]. Deshalb wurden zusätzlich (alters- und geschlechts-)spezifische Auswertungen vorgenommen (Stratifizierung).

Die allgemein wichtigsten Allergene:

Die Frage nach den bedeutendsten Allergenen beantworten die Tab III.2.1.(1-5): Nickel und die eine Duftstoffallergie anzeigenden Duftstoff-Mix und Perubalsam sind ohne Zweifel, wie schon in früheren Dekaden (Tab. III.2.1.5.), die bei weitem wichtigsten Allergene auch der Jahre 1995 bis 2001. Dies gilt nicht nur für die hier vorgestellten klinischen Kollektive, sondern auch für die Allgemeinbevölkerung: Wohl über 10 Millionen Menschen der Bevölkerung der Bundesrepublik sind allein gegen diese Allergene sensibilisiert [40, 41,].

Die übrigen Allergene der Tab III.2.1.(1-4) mit Sensibilisierungsraten über 2% bilden quasi das Mittelfeld bedeutender Allergene, für die nach wie vor ein Bedarf an weite-

III.2.1. Die wichtigsten Kontaktallergene (Übersicht)

rer Aufklärung der Expositionsbedingungen und präventiver Schritte besteht. Hierzu sind zu zählen: Die Wollwachsalkohole und ihr Derivat Amerchol L-101 [42], sowie das Aminoglykosid-Antibiotikum Neomycin [43], jeweils mit bedenklich hohen Raten bei älteren Patienten (Tab III.2.1.1), der (im Zusammenhang mit z.B. Haarfarben- oder Textilfarballergien wichtige) Indikator-Farbstoff p-Phenylendiamin [44], Kolo-phonium [45], Kaliumdichromat [46, 47], das (vor allem in Kosmetika eingesetzte) Konservierungsmittel Methyldibromoglutaronitril/Phenoxyethanol [48], der eine Gummi-Allergie anzeigende Thiuram-Mix [49], die (heute) eher eine "alternative" Kosmetika- bzw. Heilmittel-Exposition anzeigenden Allergene Terpentinöl [50] und Propolis [51], sowie das (in industriellen und nicht-industriellen Bereichen eingesetzte) Konservierungsmittel (Chlor)methylisothiazolinon (CMI/MI) [52, 53]. Besondere Erwähnung verdient die relativ hohe Sensibilisierungsquote des in Ekzemtherapeutika eingesetzten Antiphlogistikums Bufexamac (Tab. III.2.1.3), die Anlass für eine kritische Bewertung durch verordnende Ärzte oder durch die Zulassungsbehörde sein sollte [54, 55]. Formaldehyd [56], das Lokalanaestheticum Benzocain [57] die zur Kosmetika-Konservierung eingesetzten Parabene [58] sowie die Epoxidharze [59, 60] spielen eine bedeutende Rolle eher in spezifischen (beruflichen oder nicht-beruflichen) Expositionsszenarien. Die übrigen hier nicht genannten Allergene verdanken ihre Position in der Hitliste einem eher hohen irritativen Potential (mit falsch positiven Reaktionen), z.B. Benzoylperoxid, Octylgallat oder Cocamidopropylbetain, der selektiven Testung (mit naturgemäß höheren Sensibilisierungsquoten), z.B. tert. Butylhydrochinon, oder Kreuz- bzw. Gruppenreaktionen (Strukturkopplungen oder Expositionskopplungen) mit einem anderen Leit-Allergen (z.B. die Nickel-assoziierten Allergene Palladium oder Kobalt). Gleichwohl verdienen die Quoten (Tab. III.2.1.3) von z.B. Arnikablüten-Extrakt einer weiteren aufmerksamen Beachtung. Vor allem aber die Quoten von Eichemoos absolut bei Patienten mit LA > 40 (Tab. III.2.1.1) machen einen äußerst restriktiven Einsatz dieses Duftstoffes durch die Hersteller von Kosmetika erforderlich. Die hohen Thiomersal-Quoten, insbesondere in den jüngeren Altersgruppen, sind fast immer klinisch ohne Relevanz, und werden auf eine Sensibilisierung durch Impfstoffe, die mit Thiomersal konserviert wurden, zurückgeführt [61, 62]. So manches Allergen, das früher wohl bedeutend gewesen sein mag, wie Arsen [13], oder das Sulfonamid Mafenid [63] spielen heute gar keine Rolle mehr, andere, wie z.B. MDBGN, CMI/MI, Terpentinöl oder Bufexamac (s.o.) geraten als bedeutend gewordene Allergene ins Blickfeld. Daraus ist generell zu folgern, dass die Epidemiologie der Allergene einer ständigen Überprüfung und Aktualisierung bedarf.

III.2.1. Die wichtigsten Kontaktallergene (Übersicht)

Die regelmäßig oder von Zeit zu Zeit vorgenommenen Auswertungen zur Häufigkeit von Kontaktallergenen (Hitlisten) sind eine Methode zur Abschätzung eines bestehenden, eines neu aufgetretenen und vor allem eines deutlich größer gewordenen Risikos [64]. Sicherheitsbewertungen auf der Grundlage von (tierexperimentellen) Studien, auf die sich die Kosmetik-Industrie vor allem stützt, bevor sie ein neu formuliertes Produkt auf den Markt bringt, können bezogen auf die Anwendung und das Risiko beim Menschen falsch sein, mit der Folge unerwarteter und hoher Erkrankungszahlen, worauf Menné et al am Beispiel des Methyl-dibromoglutaronitril überzeugend hingewiesen haben [65]. Insofern gibt es sowohl für die staatlichen Überwachungsbehörden als auch für die (verantwortungsbewussten) Hersteller von solchen Produkten, die allergene Stoffe enthalten, keine Alternative zur klinisch-epidemiologischen ("post-marketing") Überwachung, für die in Deutschland und Österreich der IVDK als Beispiel dienen kann [3].

Literatur

1. Wilkinson JD, Shaw S, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, Camarasa JM, Diepgen TL, Ducombs G, Frosch PJ, Goossens A, Lachappelle JM, Lahti A, Menne T, Seidenari S, Tosti A, Wahlberg JE (2002) Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe. *Contact Dermatitis* 46:207-210
2. Schnuch A, Lehmacher W (1992) Epidemiologische Überwachung des Kontaktekzems - Darstellung des Projektes "Informationsverbund Dermatologischer Kliniken" (IVDK) in Anlehnung an die "Guidelines for Evaluating Surveillance Systems" des Center of Disease Control (CDC). *Dermatosen* 40:177-89
3. Schnuch A, Geier J, Uter W (2001) Der Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK). Klinische Epidemiologie zur Prävention des Allergischen Kontaktekzems. *Hautarzt* 52:582-585
4. Schnuch A, Martin V (1997) Der Epikutantest. in: HC Korting, W Sterry (Hrsg), *Diagnostische Verfahren in der Dermatologie*, Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin:99-116
5. Schnuch A, Uter W, Lehmacher W, Fuchs Th, Enders F, Arnold R, Bahmer F, Brasch J, Diepgen TL, Frosch PJ, Henseler T, Müller St, Peters K-P, Schulze-Dirks A, Stary A, Zimmermann J (1993) Epikutantestung mit der Standardserie - Erste Ergebnisse des Projektes "Informationsverbund Dermatologischer Kliniken" (IVDK). *Dermatosen* 41:60-70
6. Schnuch A, Geier J (1995) Die häufigsten Kontaktallergene im Jahre 1994. Auswertungen aus den Kliniken des IVDK in Zusammenarbeit mit der Deutschen Kontaktallergiegruppe. *Dermatosen* 43:275-278
7. Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ, Lehmacher W, Aberer W, Agathos M, Arnold R, Fuchs Th, Laubstein B, Lischka G, Pietrzyk PM, Rakoski J, Richter G, Rueff F (1997) National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series. Population adjusted frequencies of sensitization (PAFS) in 40.000 patients from a multicenter study (IVDK). *Contact Dermatitis* 37:200-209
8. Brasch J, Geier J, Schnuch A (1998) Differenzierte Kontaktallergenlisten dienen der Qualitätsverbesserung. *Hautarzt* 49:184-191
9. Fregert S (1981/2nd edition) *Manual of Contact Dermatitis*. On behalf of the International Contact Dermatitis Research Group and the North American Contact Dermatitis Group, Munksgaard Publishers, Copenhagen

III.2.1. Die wichtigsten Kontaktallergene (Übersicht)

10. Schnuch A, Aberer W, Agathos M, Brasch J, Frosch PJ, Fuchs Th, Richter G (2002) Durchführung des Epikutantestes mit Kontakt-Allergenen. Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI). *Allergo J* 11:242-245
11. Rothman KJ, Greenland S (1998) *Modern Epidemiology*. Second Edition, Lippincott-Raven, Philadelphia
12. Bonnevie P (1939) *Aetiologie und Pathogenese der Ekzemkrankheiten*, Johann Ambrosius Barth, Leipzig
13. Rostenberg-Jr A, Sulzberger BB (1937) Some results of patch tests: compilation and discussion of cutaneous reactions to about 500 different substances as elicited by over 10.000 tests in approximately 1.000 patients. *Arch Dermatol Syph* 35:433-454
14. Schubert H, Berova N, Hegyi E, Jirasek L, Kalensky J, Korossy S, Michailov P, Nebenführer L, Prater E, Rothe A, Rudzki E, Temesvari E, Ziegler V, Zschunke E (1982) Das allergische Kontaktekzem. Analyse einer Stichprobe in fünf sozialistischen Ländern Europas. *Dermatol Monatsschr* 168:613-23
15. Camarasa JMG (1979) First Epidemiological Study of Contact Dermatitis in Spain - 1977. *Acta Dermatovener* 59:33-37
16. Christophersen J, Menne T, Tanghoj P, Andersen KE, Brandrup F, Kaaber K, Osmundsen PE, Thestrup Pedersen K, Veien NK (1989) Clinical patch test data evaluated by multivariate analysis. Danish Contact Dermatitis Group. *Contact Dermatitis* 21:291-9
17. Fregert S, Hjorth N, Magnusson B, Bandmann H-J, Calnan CD, Cronin E, Malten K, Meneghini CL, Pirilä V, Wilkinson DS (1969) Epidemiology of contact dermatitis. *Transactions St John's Hospital Derm Soc* 55:17-35
18. Frosch PJ (1990) Aktuelle Kontaktallergene. *Hautarzt* 41 (Suppl. 10):129-33
19. Enders F, Przybilla B, Ring J, Burg G, Braun-Falco O (1988) Epikutantestung mit einer Standardreihe - Ergebnisse bei 12026 Patienten. *Hautarzt* 39:779-86
20. Scheuer B, Rütger T, v.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 - Eine praxisorientierte Multicenterstudie. *Akt Dermatol* 18:44-9
21. Nethercott JR, Holness DL, Adams RM, Belsito DV, De Leo VA, Emmett EA, Fowler J, Fisher AA, Larsen W, Maibach H, Marks J, Rietschel R, Rosenthal L, Schorr W, Storrs F, Taylor J (1991) Patch Testing With a Routine Screening Tray in North America, 1985 Through 1989: I. Frequency of Response. *Am J Contact Dermatitis* 2:122-9
22. Aberer W, Reiter E, Ziegler V, Wechdorn D (1991) Kontaktekzem und "Standardtest" - Entsprechen "Internationale Standardreihen" den österreichischen Gegebenheiten?. *Wien Klin Wochenschr* 103:375-80
23. Aberer W, Reiter E (1991) Kontaktekzem und Epikutantest - Allergenverteilung und Wandel des Spektrums in Wien. *Wien Klin Wochenschr* 103:263-7
24. Richter G (1993) Vergleich epidermaler Allergiequoten in alten und neuen deutschen Bundesländern - IVDK 1990/91 versus Sachsen 1991. *Dermatosen* 41:217-20
25. Abdulaziz-Al-Sheikh O, Osman-Gad-El-Rab M (1996) Allergic contact dermatitis: Clinical features and profile of sensitizing allergens in Ryadh, Saudi Arabia. *Int J Dermatol* 35 (7):493-497
26. Marks JG, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF, Fransway AF, Maibach HI, Mathias CGT, Pratt MD, Rietschel RL, Sherertz EF, Storrs FJ, Taylor JS (2000) North American Contact Dermatitis Group Patch-Test Results, 1996-1998. *Arch Dermatol* 136:272-273
27. Singhal V, Siva-Nagi-Reddy B (2000) Common contact sensitizers in Dehli. *J Dermatol (Tokyo)* 27:440-445
28. Liu YQ, Zhao B, Zhuang LH, Fan WX (1997) Patch test reactions to the Chinese Standard Screening Allergens in 1,135 patients investigated for allergic contact dermatitis. *Am J Contact Dermatitis* 8:141-143

III.2.1. Die wichtigsten Kontaktallergene (Übersicht)

29. Hussain I, Rani Z, Rashid T, Haroon TS (2002) Suitability of the European standard series of patch test allergens in Pakistani patients. *Contact Dermatitis* 46:50-51
30. Giorgini S, Francalanci S, Sertoli A, Angelini G, Ayala F, Balato N, Berardesca E, Danese P, Deledda S, Goitre M, Kokelj F, Lisi P, Lodi A, Pigatto P, Rafanelli A, Santucci B, Saccabusi S, Schena D, Hermes Valsecchi R (2001) GIRDCA (Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali) epidemiological survey on contact dermatitis in Italy (1984-1998): data on the aetiology of cosmetic allergic contact dermatitis. *Ann Ital Dermatol Allergol Clin Sper* 55:76-87
31. Baer RL, Lipkin G, Kanof NB, Biondi E (1964) Changing patterns of sensitivity to common contact allergens. *Arch Derm* 89:3-8
32. Edman B, Möller H (1982) Trends and forecasts for standard allergens in a 12-year patch test material. *Contact Dermatitis* 8:95-104
33. Enders F, Przybilla B, Ring J, Gollhausen R (1989) Patch test results in 1987 compared to trends from the period 1977-1983. *Contact Dermatitis* 20:230-2
34. Hammershoy O (1980) Standard patch test results in 3,225 consecutive Danish patients from 1973 to 1977. *Contact Dermatitis* 6:263-8
35. Katsarou A, Kalogeromitros D, Armenaka M, Koufou V, Davou E, Koumantaki E (1997) Trends in the results of patch testing to standard allergens over the period 1984-1995. *Contact Dermatitis* 37:245-246
36. Bangha E, Elsner P (1996) Sensitizations to allergens of the European standard series at the Department of Dermatology in Zurich 1990-1994. *Dermatology* 193:17-21
37. Johansen JD, Menne T, Christophersen J, Kaaber K, Veien N (2000) Changes in the pattern of sensitization to common contact allergens in Denmark between 1985-86 and 1997-98, with a special view to the effect of preventive strategies. *Brit J Dermatol* 142:490-495
38. Schnuch A (1996) PAFS - Population adjusted frequency of sensitization (I) - Influence of sex and age. *Contact Dermatitis* 34:377-82
39. Kwangstokstith C, Maibach HI (1995) Effect of age and sex on the induction and elicitation of allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 33:289-298
40. Schäfer T, Bohler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Filipiak B, Wichmann HE, Ring J (2001) Epidemiology of contact allergy in adults. *Allergy* 56:1192-1196
41. Schnuch A, Uter W, Geier J, Gefeller O (2002) Epidemiology of contact allergy: an estimation of morbidity employing the clinical epidemiology and drug utilisation research (CE-DUR) approach. *Contact Dermatitis* 47:32-39
42. Schnuch A, Arnold R, Bahmer F, Brasch J, Diepgen TL, Enders F, Frosch PJ, Fuchs Th, Geier J, Henseler T, Müller St, Peters K-P, Schulze-Dirks A, Stary A, Uter W, Zimmermann J (1993) Epikutantestung mit der Salbengrundlagenreihe - Ergebnisse des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK). *Dermatosen* 41:176-83
43. Geier J, Schnuch A (1995) Kreuzreaktionen zwischen topisch angewandten Aminoglykosid-Antibiotika. *Dermatosen* 43:266-269
44. Uter W, Lessmann H, Geier J, Becker D, Fuchs Th, Richter G (2002) Die Epikutantestung mit "Parastoffen". *Dermatol Beruf Umwelt* 50:97-104
45. Geier J, Hausen BM (2000) Epikutantestung mit chemisch modifiziertem Kolophonium. Ergebnisse einer Studie der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) und des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK). *Dermatosen* 48:43-47
46. Geier J, Schnuch A (1995) A comparison of contact allergies among construction and nonconstruction workers attending contact dermatitis clinics in Germany - results of the Information Network of Departments of Dermatology from November 1989 to July 1993. *Am J Contact Dermatitis* 6:86-94
47. Geier J, Schnuch A, Frosch PJ (2000) Contact allergy to dichromate in women. *Dermatosen* 48:4-10
48. Geier J, Schnuch A, Brasch J, Gefeller O (2000) Patch testing with methyl-dibromoglutaronitril. *Am J Contact Dermatitis* 11:207-212 (editorial:226-7)

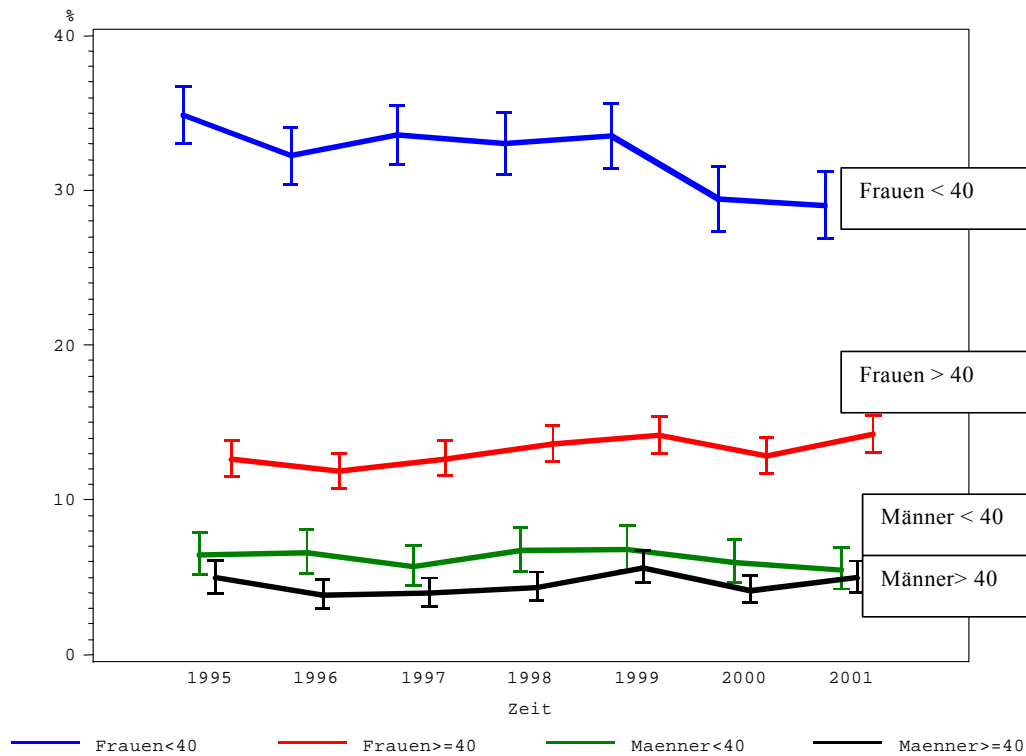
III.2.1. Die wichtigsten Kontaktallergene (Übersicht)

49. Geier J, Frosch PJ, Schnuch A, Agathos M, Bauer A, Brasch J, Gaber G, Gottlober P, Grabbe J, Hartmann M, Jappe UT, Kaatz M, Lubbe D, Pirker C, Gefeller O (2002) Patch tests with thiram at 0.25% pet. and 1% pet. are of equal diagnostic value. *Contact Dermatitis* 46:258-261
50. Treudler R, Richter G, Geier J, Schnuch A, Orfanos CE, Tebbe B (2000) Increase of sensitization to oil of turpentine: Recent data from a multicenter study on 45005 patients from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *Contact Dermatitis* 42:68-73
51. Agathos M (1996) "Öko"-Substanzen in den Standard?! - Epikutantesterfahrungen mit einem "Öko"-Block. *Allergologie* 19:92
52. Menné T, Frosch PJ, Veien NK, Hannuksela M, Björkner B, Lachapelle J-M, White IR, Veilgaard G, Schubert HJ, Andersen KE, Dooms-Goossens A, Shaw S, Wilkinson JD, Camarasa JG, Wahlberg JE, Brandrup F, Brandao FM, der Walle HBvan, Angelini G, Thestrup-Pedersen K, Burrows D, Ducombs G, Tosti A (1991) Contact sensitization to 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one and 2-methyl-4-isothiazolin-3-one (CMI/MI) - A European multicentre study. *Contact Dermatitis* 24:334-341
53. Schnuch A, Uter W, Geier J, Lessmann H, Hillen U (2002) Kontaktallergien gegen Dispersionsfarben. Epidemiologische Überwachung durch den IVDK, Intervention des Umweltbundesamtes und erfolgreiche Primärprävention. *Allergo J* 11:39-47
54. Kränke B, Szolar-Platzer C, Komericki P, Derhaschnig J, Aberer W (1997) Epidemiological significance of bufexamac as a frequent and relevant contact sensitizer. *Contact Dermatitis* 36:212-215
55. Arzneimittelkommission-der-deutschen-Ärzeschaft (2000) Bufexamac: Ein Ekzemtherapeutikum, das selbst häufig allergische Kontaktekzeme hervorruft. *Dtsch Ärztebl* 97:B2703
56. Schnuch A, Geier J (1997) Formaldehyd-Allergie: Aktuelle Trends im internationalen Vergleich. Auswertungen der IVDK-Daten der Jahre 1992-1995. *Allergologie* 20:205-214
57. John SM, Geier J (1998) Unterschenkelektzem bei chronisch-venöser Insuffizienz. Aktuelle allergologische Aspekte. Allergenspektrum bei "Beinpatienten" im IVDK 1994-1995. *Zschr Dermatol* 184:16-23
58. Uter W, Schnuch A, Geier J, Agathos M (2002) Epikutantest-Reaktionen auf Paraben-Mixe und ihre Aufschlüsselungen. Studien der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) und des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK), 1990-2000. *Allergologie* 25:194-202
59. Geier J, Uter W, Schnuch A (2002) Diagnostik von Epoxidharz-Allergien. *Dermatol Beruf Umwelt* 50:57-58
60. Geier J, Uter W, Lessmann H, Hillen U, Goergens U, Kersting K, Fuchs Th, Schnuch A (2003) Kontaktallergien gegen Epoxidharze - ein unterdiagnostiziertes Problem. *Allergo J*:im Druck
61. Aberer W, Reiter E, Ziegler V, Gailhofer G (1991) The Importance of Including Thimerosal, an Increasingly Frequent Allergen in Europe, in Standard Screening Series for Allergic Contact Dermatitis. *Am J Contact Dermatitis* 2:110-2
62. Schäfer T, Enders F, Przybilla B (1995) Sensitization to thimerosal and previous vaccination. *Contact Dermatitis* 32:114-5
63. Breit R, Seifert P (1989) Mafenide - Still an allergen of importance ?. in: PJ Frosch, A Dooms-Goossens, JM Lachapelle, RJG Rycroft, RJ Scheper (Rds), *Current Topics in Contact Dermatitis*, Springer Verlag Berlin:222-225
64. Mougeolle JM (1996) Ainsi vont les allergènes! (Editorial). *Ann Dermatol Venerol* 123:438-42
65. Menne T, Wahlberg JE (2002) Risk assessment failures of chemicals commonly used in consumer products. *Contact Dermatitis* 46:189-190
66. Dickel H (1996) Implementierung eines relationalen Datenbanksystems in der Universitäts-Hautklinik Köln mit Auswertung einer bikontinentalen Multizenterstudie - BAER-Studie - zur Frage der Allergenhäufigkeit bei Kontaktallergien, Dissertation, RWTH Aachen

III. 2. 2. Nickel ¹⁾

Die Nickelallergie ist seit Jahren und länderübergreifend die häufigste Kontaktallergie (Tab. III.2.1.5.), auch in unserer aktuellen Auswertung wird diese Stellung erkennbar (Tab III.2.1.(1-4)). Im Jahre 2001 waren 15,9% (alters- und geschlechtstandardisiert) der getesteten Patienten gegen Nickel-Sulfat sensibilisiert. Ein sich leicht abschwächender Trend bei den Frauen mit Lebensalter unter 40 deutet sich in den letzten Jahren an (Abb. III.2.2.1.). Wegen der besonderen Bedeutung dieses Allergens wurde eine besondere Auswertung und Darstellung des Problems vorgenommen.

Abb. III.2.2.1.: Nickel-Sensibilisierung 1995-2001



¹⁾ Nickel ist ein hartes, silbriges Metall, das wegen seiner günstigen metallurgischen Eigenschaften in großen Mengen vor allem zur Galvanisierung und zur Herstellung von unterschiedlichen Legierungen (z.B. Edelstähle) eingesetzt wird. Das eigentliche Allergen (Hapten) ist nicht metallisches, sondern ionisiertes Nickel. Aus diesem Grund wird mit Nickelsalzen getestet, z.B. Nickel(II)-sulfat (CAS 10101-91-0). Sensibilisierungsfähige Nickel-Ionen sind nicht nur in Lösungen von Nickel-Salzen enthalten, sondern werden auch relativ leicht aus reinem Nickel (z.B. von vernickelten Oberflächen) und auch aus manchen nickelhaltigen Metalllegierungen freigesetzt, was z.B. bei 27% der Werkzeuggriffe aus einer Stichprobe von 565 Geräten auf dem schwedischen Markt gefunden wurde [94]. Das Ausmaß der Nickel-Freisetzung hängt nicht nur von metallurgischen Faktoren ab, sondern auch von Ko-Faktoren wie Temperatur (eine höhere Temperatur fördert die Freisetzung [152]), der Anwesenheit von Detergenzien [153] oder Dauerwellflüssigkeiten [154], die die Nickel-Freisetzung verstärken können, oder dem Kontakt mit menschlichem Plasma, das in vitro stärker liberierend wirkte als z.B. synthetischer Schweiß, wodurch das besonders starke Sensibilisierungsrisiko durch Ohrstecker (mit erklärbar wäre [155]). Darüber hinaus kommt Nickel in Spuren im Boden, in Nahrungsmitteln und im Trinkwasser vor, deren allergologische Bedeutung jedoch für die große Mehrheit der Nickel-Allergiker wahrscheinlich gering ist.

Die Nickelallergie und die behördliche Nickelregulation

"Das häufige Vorkommen der Nickel-Überempfindlichkeit fesselte unsere Aufmerksamkeit, als wir Oberschenkelektzeme, verursacht durch vernickelte Strumpfhalterschnallen, wahrzunehmen begannen. Nur bei 7 von den 58 nickelidiosynkratischen Frauen konnte dieses Phänomen... nicht festgestellt werden". Von dieser Beobachtung berichtete BONNEVIE in den 30-er Jahren [1; S. 290]. Anfang der 50-er Jahre registrierte CALNAN sogar bei 95% von 400 Nickel-allergischen Frauen ein Strumpfhalter-Ekzem [2]. Mittlerweile übt die Nickelallergie nicht mehr diese Attraktion aus, sie ist als Phänomen allgemein, auch in der Bevölkerung, bekannt. In den Statistiken der häufigen Sensibilisierungen ('Allergen-Hitlisten') ist Nickel über Jahrzehnte und weltweit das führende Allergen geblieben [3-9]. Mit den Moden änderten sich jedoch die Arten des Nickel-Kontakts - heute werden Strumpfhalter oder Mieder nur noch von Exzentrikern geschätzt, dafür aber wurden dem Metall mit Jeansknopf [10, 11] und Modeschmuck [12-15], neue Wege zur Sensibilisierung eröffnet. War mit 'Modeschmuck' zunächst das Nickel-haltige Ohrgehänge gemeint, so machte später, in den 90-er Jahren, die Neigung zur "Selbst-Verstümmelung" mit Nickel-haltigem Modeschmuck ('body-piercing') auch vor anderen Körperregionen nicht halt [16-18]. Zumindest in bestimmten Kreisen und Altersgruppen, allseits sichtbar, aber auch von Kleidern bedeckt, wurde die Nickel-Exposition und damit auch die Nickel-Allergie quasi endemisch: In Dänemark zeigten sich im Jahre 1992 in einer bevölkerungsbezogenen Studie (der 'Glostrup Allergy Study') fast 20% der jungen Frauen sensibilisiert, die Piercing-Quote in dieser Altersgruppe betrug 91,5% [19, 20]. Wenn das Ergebnis mit den Variablen Geschlecht und Alter adjustiert wurde, erwies sich das Risiko einer Nickel-Allergie durch Ohrstecker mit der OR: 4.47 (CI 1.54-13.0) als deutlich erhöht [20]. In einer Ende der 80-er Jahre in Deutschland durchgeführten Studie zeigten sich bereits 7,1% der erst 5-6-jährigen Kinder als Nickel-allergisch [21]. Von 960 schwedischen Schulmädchen im Alter zwischen 8 und 15 Jahren hatten 72% ihre Ohrläppchen durchstochen. Die Nickelsensibilisierung lag in der Altersgruppe der 8-jährigen Mädchen bereits bei 16%, in der vergleichbaren Gruppe ohne durchstochene Ohrläppchen bei nur 1% [13]. In Finnland lagen die Zahlen bei 20% und 2% [22]. (Übersicht zur Epidemiologie der Nickel-Allergie: [23]).

Nun war der über die Jahre immer wieder bestätigte [20, 24, 25] Zusammenhang zwischen Modeschmuck, Piercing und Nickel-Allergie damals schon so eindeutig [13, 22, 26], dass in den Jahren 1991/2 auch die Gesundheits- und Verbraucherschutzbehörden aufmerksam und tätig wurden, zunächst in Dänemark [27], dann auch in Deutschland, und zwar mit einer ab 1. Juli 1993 wirkenden Verordnung, die

III.2.2. NICKEL

für Ohrstecker Nickel verbot und weiterhin vorschrieb, dass ein Produkt, das längere Zeit in Kontakt mit der Haut bleibt, nicht mehr als 0,5 Mikrogramm/ cm²/ Woche freisetzen darf. Ansonsten musste das Produkt den Hinweis "ist nickelhaltig" führen [28]. Dass derartige Deklarationen nicht unbedingt und unmittelbar zu einem veränderten Verbraucherverhalten führen, mag beispielhaft die Beobachtung zeigen, dass 90% einer Gruppe weiblicher Patienten, die um ihre Nickel-Allergie sehr wohl wussten, mindestens noch ein nickelfreisetzendes Schmuckstück trugen, was (nach Meinung der Autoren) wiederum bei 60% wahrscheinlich zur Persistenz eines Handekzems beitrug [29]. Andererseits befürchtet die Industrie eine verkaufsschädigende Wirkung von "Schadstoff"-Deklarationen auf Produkten, so dass schon auf Grund dieser frühen Regulierungen die betroffenen Hersteller ein Interesse haben mussten, die Menge freigesetzten Nickels in ihren Produkten zu vermindern. Diese Entwicklung wurde durch eine europäische, an alle Mitgliedsstaaten gerichtete Richtlinie aus dem Jahre 1994 forciert, die den Einsatz von Nickel in Konsumgütern noch umfassender regelte [30, 31]. Das Überschreiten des o.g. Grenzwertes zur Freisetzung von Nickel wurde nicht mehr nur mit einer Deklaration geahndet, sondern der Verkauf der den Grenzwert überschreitenden Produkte wurde für die Zeit ab 1996 untersagt. (Mittlerweile wurde diese Richtlinie auch in einer Verordnung in Deutschland umgesetzt [32]). Zwar mussten noch im Jahre 1994 mehrere städtische Untersuchungsämter in Deutschland feststellen, dass die überwiegende Mehrzahl der Ohrstecker nicht den gesetzlichen Vorgaben genügten [33]. Doch gegen Ende der 90-er Jahre waren (in Dänemark) kaum noch oder deutlich weniger (als in den 80-er Jahren) Nickel-freisetzende Exemplare von Modeschmuck auf dem Markt [34, 35].

Nun gibt es kaum einen Hinweis dafür, dass sich das Verbraucherverhalten bezüglich Modeschmuck und Piercing geändert hätte (was im Falle einer Abkehr von dieser Mode als "Verhaltensprävention" zu verstehen wäre), aber es gibt durchaus Belege dafür, dass es eine Allergenreduktion gegeben hat. Diese "Verhältnisprävention" als primäre, an der Noxe selbst ansetzende Prävention ist im Bereich der Kontaktallergie das Mittel der Wahl [35, 36]. Dieser Ansatz wird erneut bestätigt durch Untersuchungen aus Dänemark [34]. In einer Untersuchung an Schülerinnen konnte bei denjenigen, die ein Ohrläppchen-Piercing nach der Nickelverordnung 1992 hatten durchführen lassen eine signifikant niedrigere Rate der Nickelsensibilisierung festgestellt werden [34].

Wir fragten uns deshalb, ob die Reduktion der Nickel-Exposition, die nach den entsprechenden Regulierungen durch die Behörden etwa Mitte der 90-iger Jahre auch für den deutschen Markt anzunehmen ist, sich in veränderten Nickel-Sensibili-

sierungsprävalenzen (im Kollektiv der epikutan getesteten Patienten) widerspiegelt. Dazu werteten wir die Ergebnisse der Epikutantests aus, die in den Kliniken des IVDK zwischen den Jahren 1992 und 2001 erfasst worden waren.

Wir erwarten, dass von 1992 bis 2001 die Quote der Nickelsensibilisierung im Kollektiv der jüngeren Patienten (30 Jahre oder jünger) rückläufig ist, insbesondere bei den Frauen.

Methoden

Für die hier vorliegende Fragestellung werteten wir zusätzlich die Daten eines größeren Zeitraums aus, nämlich der zwischen 1992 und 2001 mit Verdacht auf allergisches Kontaktekzem untersuchten Patienten, die mit Nickelsulfat (5% in Vas.) epikutan getestet worden waren (n= 82.991, Frauen: 52.709, Männer: 30282). Für 4 Altersklassen ("bis einschließlich 30 Jahre", "31 bis 43", "44 bis 58" sowie "59 Jahre und älter", welche etwa den Quartilen der Altersverteilung im Testkollektiv entsprechen), sowie nochmals unterteilt nach Geschlecht wurden die Sensibilisierungshäufigkeiten gegen Nickel ermittelt, und zwar für die Jahre 1992 bis 2001 nach Jahren getrennt. Als "Nickel-positiv" ging in die Untersuchung jeder Fall mit mindestens einer '+' positiven Reaktion zum Test-Ablesezeitpunkt 72h ein. Die Sensibilisierungsquoten der einzelnen Jahre wurden auf einen etwa vorhandenen Trend mittels Cochran-Armitage-Trend-Test geprüft, p-Werte < 0,05 bei zweiseitiger Testung wurden als signifikant angesehen.

Darüber hinaus wurde zur Quantifizierung des Risikos über die Jahre in dem Kollektiv der Frauen bis 30 Jahre, adjustiert für potentielle Confounder [37], eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Das Risiko in Bezug auf das Referenzjahr 1992 wurde mittels Odds Ratio (OR) mit dazugehörigem 95% Konfidenzintervall (CI) angegeben.

Die statistischen Auswertungen wurden mit dem Statistikprogramm SAS 8.2 (SAS Institute, Cary, N.C., USA) vorgenommen.

Ergebnisse

a) Gesamtkollektiv.

Zwischen 1992 und 2001 gingen die Quoten der Nickelsensibilisierung in der jüngsten Altersklasse (AK) von 28,0 % auf 17,5 % (signifikant) zurück, in der zweiten und dritten AK zeigten sie jeweils einen leichten, aber signifikant ansteigenden Trend, und in der vierten AK war bei über die Jahre hin stabilen Quoten kein Trend erkennbar. Lagen in den ersten Beobachtungsjahren die Quoten der 1. AK (der jüngsten) noch über denen der 2 AK, so übertrafen die

III.2.2. NICKEL

Quoten der 2. AK die der 1 AK in den letzten Beobachtungsjahren deutlich. Bei den älteren Jahrgängen (AK 3 und AK 4) waren durchweg deutlich niedrigere Quoten zu verzeichnen. Die Ergebnisse sind in Tabelle III.2.2.1 im einzelnen dargestellt.

b) Frauen

Zwischen 1992 und 2001 gingen die Quoten der Nickelsensibilisierung in der ersten Altersklasse der Frauen von 36,7 % auf 25,8 % (signifikant) zurück (mit dem niedrigsten Wert von 24,0 % im Jahre 2000), in der zweiten AK (von 27,9 % auf 33,2 %) und dritten AK (von 13,9 % auf 17,5 %) zeigten sie jeweils einen signifikant ansteigenden Trend, und in der vierten AK war bei über die Jahre hin stabilen Quoten kein Trend erkennbar. Lagen in den ersten Beobachtungsjahren die Quoten der 1. AK (der jüngsten) noch über denen der 2 AK, so übertrafen die Quoten der 2. AK die der 1 AK in den letzten Beobachtungsjahren deutlich. Bei den älteren Jahrgängen (AK3 und AK4) waren durchweg deutlich niedrigere Quoten zu verzeichnen. Die Ergebnisse sind in Tabelle III.2.2.2. im einzelnen dargestellt. Außerdem wurden die gegensätzlichen Trends der 1. und 2. AK in einer Graphik (Abb. III.2.2.1.) veranschaulicht.

Angeregt durch diese Trend-Darstellung wurde die Nickel-Sensibilisierung der Jahre 1992-94 und 1995-2001 im Kollektiv junger Mädchen (11-16 Jahre) verglichen. Im 1. Zeitraum betrug bei n=233 die Quote 26,2%, im 2. bei n=851 nur noch 19,0% (OR: 1.51, KI: 1.08 - 2.12).

c) Männer

Zwischen 1992 und 2001 gingen die Quoten der Nickelsensibilisierung in der ersten AK der Männer von 8,9 % auf 5,2 % (signifikant) zurück (mit dem niedrigsten Wert von 4,3 % im Jahre 2000), in der dritten AK (von 4,0 % auf 5,3 %) zeigten sie einen leicht (aber signifikant) ansteigenden Trend, und in der zweiten und vierten AK waren die Quoten über die Jahre hin stabil. Bei einem Vergleich der AK zeigen sich lediglich deutlich niedrigere Raten in den beiden letzten AK. Die Ergebnisse sind in Tabelle III.2.2.3. im einzelnen dargestellt.

d) logistische Regressionsanalyse (Frauen mit Alter < 31)

Die OR sinkt in diesem Kollektiv vom Jahre 1992 (Referenz) bis zum Jahre 2000 auf den Wert OR=0.60 (CI: 0.50 - 0.72); im letzten Jahr (2001) war der Risikoschätzer geringfügig höher. Die Ergebnisse sind in Tab III.2.2.4. im einzelnen wiedergegeben.

Trend der Nickelsensibilisierung bei Frauen unterschiedlicher Altersgruppen (1992 - 2001)

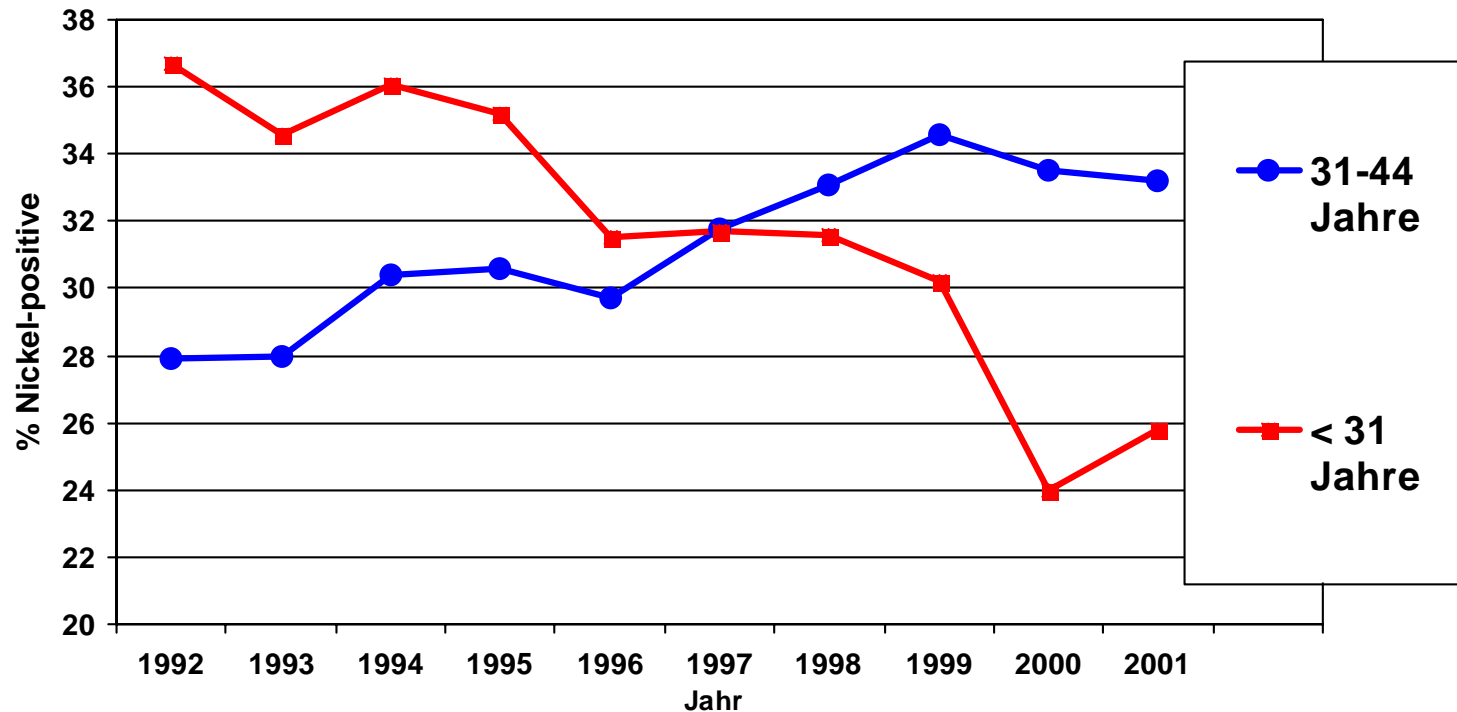


Abb. III.2.2.2.: Trend der Nickelsensibilisierung bei Frauen der Altersgruppe bis 30 - Jahre und der Altersgruppe 31-44 Jahre. In der jüngeren Altersgruppe ist ein signifikanter Rückgang, in der älteren Altersgruppe ein signifikanter Anstieg in den Sensibilisierungsraten festzustellen. Der gegenläufige Trend ist erklärbar durch den wahrscheinlich anzunehmenden Zeitpunkt der Sensibilisierung der zweiten Altersgruppe in den 70-er und 80-er Jahren, als noch keine Beschränkung der Nickerexposition in Kraft war, so dass dieser Trend den Anstieg der Sensibilisierungen in der damals jungen Altersgruppe widerspiegelt .

Tab. III.2.2.1.: Trend der Nickelsensibilisierungen 1992-2001 in 4 Altersklassen des Gesamtkollektivs

| Ak ¹⁾ | < 31 | | 31 - 44 | | 45 – 58 | | > 58 | |
|--------------------------------|--|----------|--|----------|--|----------|--|----------|
| Jahr | <u>n²⁾ (pos)</u> N ³⁾ | pos % | <u>n²⁾ (pos)</u> N ³⁾ | pos % | <u>n²⁾ (pos)</u> N ³⁾ | pos % | <u>n²⁾ (pos)</u> N ³⁾ | pos % |
| 1992 | <u>496</u> 1716 | 28,9 | <u>272</u> 1334 | 20,4 | <u>139</u> 1369 | 10,2 | <u>74</u> 1203 | 6,2 |
| 1993 | <u>546</u> 2121 | 25,7 | <u>344</u> 1710 | 20,1 | <u>241</u> 2080 | 11,6 | <u>105</u> 1678 | 6,3 |
| 1994 | <u>662</u> 2482 | 26,7 | <u>450</u> 2124 | 21,2 | <u>221</u> 2351 | 9,4 | <u>141</u> 2017 | 7,0 |
| 1995 | <u>674</u> 2525 | 26,7 | <u>457</u> 2152 | 21,2 | <u>231</u> 2270 | 10,2 | <u>134</u> 2054 | 6,5 |
| 1996 | <u>568</u> 2383 | 23,8 | <u>442</u> 2158 | 20,5 | <u>222</u> 2199 | 10,1 | <u>127</u> 2142 | 5,9 |
| 1997 | <u>532</u> 2330 | 22,8 | <u>446</u> 2048 | 21,8 | <u>257</u> 2220 | 11,6 | <u>118</u> 2232 | 5,3 |
| 1998 | <u>455</u> 2017 | 22,6 | <u>477</u> 2093 | 22,8 | <u>262</u> 2236 | 11,2 | <u>146</u> 2468 | 5,9 |
| 1999 | <u>405</u> 1886 | 21,5 | <u>460</u> 1994 | 23,1 | <u>281</u> 2111 | 13,3 | <u>187</u> 2634 | 7,1 |
| 2000 | <u>283</u> 1731 | 16,4 | <u>457</u> 2016 | 22,7 | <u>231</u> 2095 | 11,0 | <u>161</u> 2707 | 6,0 |
| 2001 | <u>298</u> 1705 | 17,5 | <u>401</u> 1853 | 21,6 | <u>252</u> 1995 | 12,6 | <u>169</u> 2552 | 6,6 |
| 1992-2001 | <u>4919</u> 20896 | | <u>4206</u> 19482 | | <u>2337</u> 20926 | | <u>1363</u> 21687 | |
| Cochran-Armitage Trend Test | | | | | | | | |
| p (2-seitig) | < 0.0001 | | 0.0112 | | 0.0005 | | 0.9608 | |

1) Ak = Altersklasse

2) n = positiv (+ bis +++)

3) N = Zahl der Getesteten

III.2.2. NICKEL

Tab. III.2.2.2.: Trend der Nickelsensibilisierungen 1992-2001 in 4 Altersklassen bei Frauen

| Ak ¹⁾ | < 31 | | 31 - 44 | | 45 - 58 | | > 58 | |
|--------------------------------|------------------------------|-------|------------------------------|-------|------------------------------|-------|------------------------------|-------|
| Jahr | $\frac{n^{2)} (pos)}{N^{3)}$ | pos % | $\frac{n^{2)} (pos)}{N^{3)}$ | pos % | $\frac{n^{2)} (pos)}{N^{3)}$ | pos % | $\frac{n^{2)} (pos)}{N^{3)}$ | pos % |
| 1992 | $\frac{453}{1235}$ | 36,7 | $\frac{238}{853}$ | 27,9 | $\frac{118}{849}$ | 13,9 | $\frac{62}{774}$ | 8,0 |
| 1993 | $\frac{493}{1424}$ | 34,6 | $\frac{302}{1078}$ | 28,0 | $\frac{207}{1312}$ | 15,8 | $\frac{81}{1093}$ | 7,4 |
| 1994 | $\frac{609}{1688}$ | 36,1 | $\frac{405}{1333}$ | 30,4 | $\frac{184}{1455}$ | 12,7 | $\frac{108}{1273}$ | 8,5 |
| 1995 | $\frac{613}{1744}$ | 35,2 | $\frac{418}{1368}$ | 30,6 | $\frac{192}{1454}$ | 13,2 | $\frac{105}{1386}$ | 7,6 |
| 1996 | $\frac{511}{1620}$ | 31,5 | $\frac{402}{1352}$ | 29,7 | $\frac{192}{1366}$ | 14,1 | $\frac{98}{1385}$ | 7,1 |
| 1997 | $\frac{488}{1539}$ | 31,7 | $\frac{405}{1274}$ | 31,8 | $\frac{214}{1383}$ | 15,5 | $\frac{96}{1463}$ | 6,6 |
| 1998 | $\frac{412}{1305}$ | 31,6 | $\frac{419}{1266}$ | 33,1 | $\frac{216}{1387}$ | 15,6 | $\frac{122}{1602}$ | 7,6 |
| 1999 | $\frac{355}{1177}$ | 30,2 | $\frac{408}{1181}$ | 34,6 | $\frac{231}{1275}$ | 18,1 | $\frac{137}{1646}$ | 8,3 |
| 2000 | $\frac{254}{1060}$ | 24,0 | $\frac{397}{1184}$ | 33,5 | $\frac{186}{1245}$ | 14,9 | $\frac{134}{1720}$ | 7,8 |
| 2001 | $\frac{262}{1017}$ | 25,8 | $\frac{357}{1076}$ | 33,2 | $\frac{210}{1203}$ | 17,5 | $\frac{125}{1664}$ | 7,5 |
| 1992-2001 | $\frac{4450}{13809}$ | | $\frac{3751}{11965}$ | | $\frac{1950}{12929}$ | | $\frac{1068}{14006}$ | |
| Cochran-Armitage Trend Test | | | | | | | | |
| p (2-seitig) | <0.0001 | | <0.0001 | | 0.0006 | | 0.9490 | |

1) Ak = Altersklasse

2) n = positiv (+ bis +++)

3) N = Zahl der Getesteten

III.2.2. NICKEL

Tab. III.2.2.3.: Trend der Nickelsensibilisierungen 1992-2001 in 4 Altersklassen bei Männern

| Ak ¹⁾ | < 31 | | 31 - 44 | | 45 - 58 | | > 58 | |
|-----------------------------|---------------------------|-------|---------------------------|-------|---------------------------|-------|---------------------------|-------|
| Jahr | $\frac{n^2) (pos)}{N^3)}$ | pos % | $\frac{n^2) (pos)}{N^3)}$ | pos % | $\frac{n^2) (pos)}{N^3)}$ | pos % | $\frac{n^2) (pos)}{N^3)}$ | pos % |
| 1992 | $\frac{43}{481}$ | 8,9 | $\frac{34}{481}$ | 7,1 | $\frac{21}{520}$ | 4,0 | $\frac{12}{429}$ | 2,8 |
| 1993 | $\frac{53}{697}$ | 7,6 | $\frac{42}{632}$ | 6,6 | $\frac{34}{768}$ | 4,4 | $\frac{24}{585}$ | 4,1 |
| 1994 | $\frac{53}{794}$ | 6,7 | $\frac{45}{791}$ | 5,7 | $\frac{37}{896}$ | 4,1 | $\frac{33}{744}$ | 4,4 |
| 1995 | $\frac{61}{781}$ | 7,8 | $\frac{39}{784}$ | 5,0 | $\frac{39}{816}$ | 4,8 | $\frac{29}{668}$ | 4,3 |
| 1996 | $\frac{57}{763}$ | 7,5 | $\frac{40}{806}$ | 5,0 | $\frac{30}{833}$ | 3,6 | $\frac{30}{757}$ | 4,0 |
| 1997 | $\frac{44}{791}$ | 5,6 | $\frac{41}{774}$ | 5,3 | $\frac{43}{837}$ | 5,1 | $\frac{22}{769}$ | 2,9 |
| 1998 | $\frac{43}{712}$ | 6,0 | $\frac{58}{827}$ | 7,0 | $\frac{46}{849}$ | 5,4 | $\frac{24}{866}$ | 2,8 |
| 1999 | $\frac{50}{709}$ | 7,1 | $\frac{52}{813}$ | 6,4 | $\frac{50}{836}$ | 6,0 | $\frac{50}{988}$ | 5,1 |
| 2000 | $\frac{29}{671}$ | 4,3 | $\frac{60}{832}$ | 7,2 | $\frac{45}{850}$ | 5,3 | $\frac{27}{987}$ | 2,7 |
| 2001 | $\frac{36}{688}$ | 5,2 | $\frac{44}{777}$ | 5,7 | $\frac{42}{792}$ | 5,3 | $\frac{44}{888}$ | 5,0 |
| 1992-2001 | $\frac{469}{7087}$ | | $\frac{455}{7517}$ | | $\frac{387}{7997}$ | | $\frac{295}{7681}$ | |
| Cochran-Armitage Trend Test | | | | | | | | |
| p (2-seitig) | 0.0008 | | 0.6571 | | 0.0314 | | 0.7125 | |

1) Ak = Altersklasse

2) n = positiv (+ bis +++)

3) N = Zahl der Getesteten

III.2.2. NICKEL

Tab. III.2.2.4.: Nickelkontaktallergische Reaktionen zwischen 1992 und 2001 bei Frauen bis zum 30. Lebensjahr: Logistische Regressionsanalyse (Odds Ratio (OR) mit 95%-Konfidenzintervall (CI)), adjustiert für Beruf, Ekzemlokalisierung, und atopische Dermatitis.

| | Zahl der Getesteten | Rohquote (%) | OR | 95% CI |
|------|---------------------|--------------|-------|-------------|
| 1992 | 1235 | 36.7 | 1 | (Referenz) |
| 1993 | 1424 | 34.6 | 0.91 | 0.78 - 1.08 |
| 1994 | 1688 | 36.1 | 1.01 | 0.86 - 1.18 |
| 1995 | 1744 | 35.2 | 0.95 | 0.81 - 1.11 |
| 1996 | 1620 | 31.5 | *0.84 | 0.72 - 0.99 |
| 1997 | 1539 | 31.7 | *0.82 | 0.70 - 0.96 |
| 1998 | 1305 | 31.6 | *0.83 | 0.70 - 0.98 |
| 1999 | 1177 | 30.2 | *0.79 | 0.66 - 0.94 |
| 2000 | 1060 | 24.0 | *0.60 | 0.50 - 0.72 |
| 2001 | 1017 | 25.8 | *0.64 | 0.53 - 0.77 |

* signifikant ($p < 0,05$)

Diskussion

Die Nickelallergie ist bei Epikutantest-Patientinnen jüngerer Alters, sowohl in der Altersklasse bis 30, als auch in der von 11-16 Jahre, seit 1995 deutlich rückläufig. Die Entwicklung wird nicht nur belegt durch den einfachen Vergleich der Sensibilisierungsquoten, sondern auch in einer logistischen Regressionsanalyse mit der Adjustierung für mögliche Confounder (Tab. III.2.2.4.). Dieser Rückgang nur in der jüngeren Altersgruppe wurde auch in Dänemark beobachtet [38, 35]. Er ist sehr wahrscheinlich auf eine verminderte Nickelexposition durch Modeschmuck (Piercing) zurückzuführen, ohne dass es Hinweise dafür gäbe, dass Piercing an sich an Attraktivität verloren hätte. Die Verminderung der Nickelexposition durch Modeschmuck ist durch Verordnungen der Behörden (Deutschland 1992, EU 1994) erzwungen worden. Insofern bestätigt der Nachweis eines Rückgangs der Nickel-Allergien die Richtigkeit und Wirksamkeit der regulativen Entscheidungen. Gleichwohl sind die Sensibilisierungsraten in der Gruppe der jungen Frauen im Jahre 2000 und 2001 mit über 20% immer noch sehr hoch, so dass entweder ein Teil der Frauen in jungen Jahren, vor Wirksamwerden der Verordnungen, sensibilisiert wurde, oder nach wie vor eine bedeutsame Nickelexposition durch Nickel-haltigen Modeschmuck besteht (wobei ggf. an Importware oder an partielle Nichteinhaltung der Verordnung zu denken wäre). Die Nickelallergie durch Modeschmuck wird aber

in der Regel in der Kindheit [21,22, 39] und in der frühen Jugend [13, 22] erworben, so dass viel für die erste Erklärung sprechen würde. Dies würde außerdem den zunächst widersprüchlich erscheinenden, ansteigenden Trend bei den Frauen mittleren Alters (31-44) erklären (Abb. III.2.2.1), der ebenfalls in den erwähnten dänischen Studien beobachtet wurden [35, 40]. Der Trend dieser Altersgruppe spiegelt im Grunde die Sensibilisierungs- und Expositionsergebnisse der 70-er und 80-er Jahre wieder. Die Trendkurve endet ungefähr auf dem Niveau, auf dem die Kurve der jüngeren Gruppe anfängt, d.h. dass es im Laufe der 80-er Jahre [41] oder wahrscheinlich noch früher [42] (vgl. auch Altersgruppe III (Tab III.2.2.2)) einen Anstieg der Nickelsensibilisierung bei jungen Frauen gegeben haben muss. Diese Deutung impliziert außerdem, dass die heute erfassten Nickelsensibilisierungen z.T. als "Alt-Sensibilisierungen" zu interpretieren sind, die im Rahmen der Diagnostik eines Kontaktekzems quasi zufällig, ohne aktuelle klinische Relevanz, gefunden werden.

Nickel-Allergie bei Männern

Die Nickel-Allergie wird notorisch bei Frauen beobachtet. Dabei gerät dieses Phänomen bei den Männern leicht aus dem Blick. Es ist aber bemerkenswert, dass 1992 die Sensibilisierungsquoten bei den jungen Männern bei immerhin 8,9% lag (Tab III.2.2.3). Würde es sich bei der Nickel-Allergie der Männer um eine beruflich erworbene Sensibilisierung handeln - wie früher öfter vermutet [43, S 848] (s.u.), dann müsste sie in den mittleren Altersgruppen mit gleicher oder höherer Intensität zu beobachten sein [44]. Dies ist nicht der Fall. In der Altersgruppe 3 (45-58) lag die Sensibilisierungsrate im Jahre 1992 nur bei 4,0%. Es ist aber bekannt (und überall sichtbar), dass zunehmend auch Männer dem Piercing zugetan waren und sind [18, 25]. Auch bei den Männern wurde der Zusammenhang zwischen Piercing und Nickelallergie bestätigt [18, 45, 46]. Nach den behördlichen Interventionen ist also bei jungen Männern ebenfalls ein rückläufiger Trend zu erwarten. Wir sehen mit den Ergebnissen der Tab. III.2.2.3 diese Erwartung mit einem signifikanten Rückgang der Nickel-Allergie bestätigt. Diese Entwicklung stützt auch die Vermutung, nach der ein großer Teil der Nickel-Allergie bei den Männern nicht beruflich, sondern privat erworben wurde (denn die Intervention betraf im wesentlichen Verbrauchsgüter).

Die höheren Quoten bei den Frauen - schon in der Allergen-Hitliste von BONNEVIE (1934-1936) fiel das deutliche Überwiegen der Nickelallergie bei Frauen (8%) gegenüber Männern (1%) auf [1] - mögen zunächst erklärt werden mit der unterschiedlichen Exposition: In der Altersgruppe der 12-16-Jährigen hatten in neueren Untersuchungen (aus den Jahren 1995-1997) mehr Mädchen (81,5%) als Jungen (20,7%) ihre Ohrläppchen durchstochen [25]. In der Altersgruppe der 15-34-Jährigen

war (im Jahre 1991) das Verhältnis 91,5% zu 30,5% % [20]. Außerdem tragen Jungen häufiger nur einseitig Ohrschmuck, das Risiko der Nickel-Allergie soll aber mit der Zahl der Piercings größer werden [13, 18, 22, 46, vgl. jedoch 25].

Der Einfluss der Disposition

Es ist gelegentlich die Frage gestellt worden, warum Männer, die durch Piercing nickel-exponiert waren, trotzdem seltener als Frauen eine Nickel-Allergie erwerben [22, 25, 45, 47 48]. Hier würde ja die Erklärung über die unterschiedliche Exposition entfallen, und der Grund wäre in einer geschlechtsspezifischen Disposition zu suchen, die bei Frauen die Nickelsensibilisierung und/oder die Allergie-Auslösung (Elizitation) erleichtern müsste. Hierfür gibt es in der Tat einige Anhaltspunkte [49-54]. Bei der weiten ("ubiquitären") Verbreitung von Nickel muss man sich allerdings die prinzipielle Frage stellen, warum nicht alle exponierten Personen auch gegen Nickel sensibilisiert werden.

Hinzu kommt, dass es nach klinischen Untersuchungen unterschiedliche Schweregrade der Nickelallergie zu geben scheint: Viele Patienten reagieren nur auf die üblicherweise verwendete Testkonzentration von 5% im Epikutantest positiv, relativ wenige zeigen bereits auf 10 bis 50 ppm positive Testreaktionen und in diesem Fall meist auch eindeutig positive Testreaktionen auf Nickelplättchen [55]; im offenen Epikutantest mit Nickelchlorid in wässriger Lösung treten eindeutig positive Reaktionen ab 1000 ppm auf. Follikuläre (möglicherweise als allergisch zu interpretierende) Reaktionen sind jedoch ab etwa 1 bis 10 ppm beobachtet worden [56].

Alle diese klinischen und epidemiologischen Hinweise auf eine Disposition für eine Nickelallergie waren Anlass für eine Reihe von Studien zur Genetik der Nickel-Allergie, wobei Familienstudien, Zwillingsstudien und die Untersuchungen von verschiedenen immuno-genetischen Markern (z.B. im HLA-System) einen gewissen Einfluss konstitutioneller Faktoren für die Nickelsensibilisierung sehr wahrscheinlich machen [57-59]. Für Verwandte 1.Grades eines Nickel-Allergikers wurde ein erhöhtes Risiko ermittelt (RR= 2.83) [59]. Demgegenüber ist wohl der konstitutionelle Einfluss einer bestehenden oder früheren atopischen Dermatitis lange überschätzt worden. So galt die Metall-Unverträglichkeit (als anamnestisches Surrogat für die Nickelallergie) sogar als 'Minorzeichen' einer atopischen Dermatitis [60, 61]. Andererseits sei "eindeutig entschieden, dass Kontaktallergien bei Neurodermitis-Patienten seltener" seien [62], und spätere Studien ließen vermuten, dass mit zunehmendem Schweregrad der atopischen Dermatitis die Nickelallergie zahlenmäßig zurücktritt [63-65]. Neuere epidemiologische Studien sehen jedoch keine Beziehung zwischen atopischer Dermatitis und Nickel-Allergie [20, 66-68.], In

einer multifaktoriellen Analyse klinisch-epidemiologischer Daten, in der u.a. die Einflussfaktoren Alter, Geschlecht und Beruf adjustiert waren, konnten wir angesichts einer "Prevalence Ratio" (PR) von 0,94 (95% KI: 0.90 - 0.98) einen risikosteigernden Effekt bei Kontaktallergie-Patienten sicher nicht bestätigen [37]. Da aber auch immer wieder Studien zu dem Ergebnis eines (im Vergleich zu hautgesunden Kontrollen) erhöhten Nickel-Sensibilisierungs-Risikos bei atopischer Dermatitis kamen [69-72], und immunologische Untersuchungen eine solche Beziehung weiter plausibel machten [73, 74], bleibt der Ausspruch von Rajka aus dem Jahre 1989 wohl immer noch gültig: "Im Augenblick bleibt der wahre Grund für diese Korrelation im Dunkeln" [61, S.123], welche auch immer gerade gemeint sein mag.

Der Einfluss der Exposition

Obwohl Nickel-Ionen als eher schwache Allergene gelten [75-77], und obwohl bisher keine quantitativ bedeutsamen konstitutionellen Faktoren mit durchschlagendem Einfluss gefunden wurden, ist die Nickel-Allergie sehr häufig. Dies muss also mit der hohen Exposition erklärt werden. Zwar ist für die primäre Sensibilisierung schon in jungen Jahren der Faktor Piercing/ Modeschmuck überwältigend, bei dem ja ein intensiver und lang dauernder Hautkontakt mit Nickel-haltigen Legierungen gegeben ist. Hinzu kommen aber zahlreiche private und berufliche (s.u.) Möglichkeiten des Kontaktes zu Nickel-haltigen Gegenständen, die hier aufzuzählen unmöglich ist (Siehe [43], Tabelle 35.11). "Nickel is with you and does things for you from the time you get up in the morning until you go to sleep at night" ('The Romance of Nickel' zit. bei [43, S. 847]), dazu auch verborgen oder dem Patienten nicht bewusst (Beispiele: [78-93]). Bei Werkzeug konnte in 27% der 565 überprüften Produkte eine nennenswerte Nickel-Liberation nachgewiesen werden [94], wohingegen die früher oft angeschuldigten Haushaltsreinigungsmittel Metalle in nennenswerter Konzentration nicht enthalten [95]. Die Sensibilisierungsgefahr durch Haushaltsprodukte wird als sehr gering angesehen [96].

Die Frage, ob *Nickel-haltige Münzen* eine gewisse Gefährdung der Gesundheit darstellen, gewann mit der Einführung des Euro neue Aktualität [97-100]. Es kann grundsätzlich festgestellt werden, dass der (häufige) Kontakt zu nickelhaltigen Münzen ein allergisches Kontaktekzem provozieren kann. Wohl eher selten induziert Nickel aus Münzen eine Sensibilisierung, wie z.B. bei einer Bankangestellten vermutet wurde, die "nie Modeschmuck getragen" haben soll [101]. Schon eher denkbar ist die Auslösung (oder Verschlechterung) eines Ekzems bei anderweitig erworbener Sensibilisierung [102], wobei besonders Berufsgruppen betroffen sein können, die mit großen Mengen von Münzen zu hantieren haben [97, 101, 103-107]. Bezüglich der Häufigkeit der durch Münzen, auch der Euro-Münzen, hervorgerufenen

III.2.2. NICKEL

kontaktallergischen Reaktionen besteht eine gewisse Unsicherheit, aber eindeutige Fälle einer Sensibilisierung, oder einer Ekzem-Auslösung durch Euro-Münzen sind bisher nicht belegt. So ist wahrscheinlich das Risiko für die Allgemeinbevölkerung gering, vor allem dann, wenn in Zukunft die Häufigkeit der Nickel-Sensibilisierung weiter zurück geht [108].

Wie bei kaum einem anderen Allergen liegt jedoch bei der Nickel-Allergie eine Dissoziation zwischen der Sensibilisierungs-Exposition (vor allem Piercing) und der Elizitations-Exposition, also der Exposition, die das Ekzem auslöst, vor. Letztere ist sehr heterogen: zahllose Nickel-haltige Gegenstände, sogar Nickel in der Nahrung oder im Leitungswasser [43]. Interessanterweise scheint jedoch eine primäre orale (durch Zahnsparren [25]) oder primäre inhalative Exposition (durch Umweltverschmutzung [109]) einen protektiven bzw. tolerogenen Effekt zu haben. Auch die klinische Manifestation der Nickel-Allergie ist sehr heterogen: Nicht nur an der primären Hautkontaktstelle führt Nickel, wie ja die meisten Allergene auch, zum Ekzem, sondern sowohl Hautkontakt (an beliebiger Stelle) als auch orale Aufnahme mit der Nahrung sollen ein chronisches Handekzem unterhalten, den Verlauf der atopischen Dermatitis ungünstig beeinflussen, oder zu einem generalisiertem Ekzem führen können [25, 43, 48, 110, 111]. Eine Nickelsensibilisierung soll mit einer erniedrigten Resistenz gegenüber Hautirritantien einhergehen [112], oder gehäuft bei Individuen mit 'sensibler Haut' vorkommen [113]. Ungewöhnlich ist ein generalisiertes Ekzem nach Einatmen von Nickel-haltigem Aerosol [92] oder die (methodisch kritisierte [114]) Behauptung einer Assoziation mit einem 'Chronic fatigue syndrome' [115]. Die Vermutung, dass die Nickel-Sensibilisierung nicht immer von klinischer Relevanz ist und wahrscheinlich eher selten alleine Anlass für eine allergologische Diagnostik ist, zeigen auch die deutlich unterschiedlichen Sensibilisierungs-Prävalenzen in einer bevölkerungsbezogenen [19] und einer klinisch-epidemiologischen Studie [116]. Die Schätzung der Prävalenz der Nickel-Sensibilisierung auf der Basis einer ärztlichen Konsultation und allergologischen Diagnostik liegen um den Faktor 3-5 niedriger als in der Allgemeinbevölkerung.

Nickel als Berufsallergen

Eine einmal in der Kindheit oder Jugend erworbene Nickelallergie kann Jahre oder Jahrzehnte später berufliche Relevanz erlangen, denn bis zu 40% der Patienten mit Nickelallergie sollen später ein Handekzem entwickeln [117, 118]. Die Frage aber, unter welchen Bedingungen Nickel als ein Berufsallergen im engeren Sinne angesehen werden kann [107, 119-121.], die berufliche Tätigkeit also die primäre Sensibilisierung hervorruft, ist angesichts der großen Sensibilisierungsmöglichkeiten im privaten Bereich schwer zu beantworten. Lediglich gut dokumentierte Kasuistiken,

III.2.2. NICKEL

wie z.B. bei Schneidern [122, 123], Schankwirten [124], Musikern [125-129], oder Kassierern (s.o.) mögen in Einzelfällen als beruflich bedingte Nickel-Allergie anzuerkennen sein.

In jedem Fall muss - wegen der entsprechenden Konsequenzen besonders sorgfältig im gewerbedermatologischen Bereich [120, 130] - versucht werden, die individuell tatsächlich allergologisch relevante Nickelexposition zu identifizieren. Hierzu ist als orientierende, auch vom Patienten selbst durchzuführende Methode der Nickelnachweis durch den Dimethylglyoxim-Test geeignet, der auch kommerziell erhältlich ist. Allerdings können falsch-positive (durch Eisensalze [131]) und falsch-negative [132] Resultate vorkommen und die Nachweisgrenze liegt bei etwa 0,5 µg/cm²/Woche [131]. Dieser einfache Test kann somit eine relevante Exposition durch geringere Mengen von Nickel-Ionen, wie z.B. durch stärker schwefelhaltige Edelstähle, abhängig auch von Oberflächengüte und korrosionsfördernden Bedingungen [133], nicht sicher ausschließen [133]. Eine gute Möglichkeit, die Nickelexposition der Hände semi-quantitativ im Sinne eines Biomonitoring zu überwachen, bietet die Bestimmung des Nickelgehalts in Fingernägeln [134]. Eine zuverlässige, aber aufwendige Nachweismethode ist die Flammen-Atomabsorptionsspektrometrie.

Im beruflichen Bereich kann nicht nur Kontakt zu Legierungen oder vernickelten Gegenständen vorkommen (als Werkstück oder als Werkzeug [-griff]), sondern u.U. auch zu Lösungen von Nickelsalzen (vgl. Listen in [43] und [135]): Batterie-Herstellung, Metalloberflächenvergoldung, z.B. Galvanik, aber auch bei "kalt-imprägniertem" Aluminium [136], Katalysatoren bei der Fett- und Kunststoff-Verarbeitung, Herstellung von Pigmenten (z.B. für die Keramik) und Druckfarben, Textilveredelung, Elektronik, Magnet-Herstellung, Insektizide, als Kontamination (bis 280 µg/g Gesamtnickel) in Dünger [87].

Wir haben in einer rezenten multifaktoriellen Studie unter Einschluss der Variablen, Alter, Geschlecht, Atopie, Ekzemlokalisierung und Beruf bei Metalloberflächenbearbeitern, Galvanisierern (PR 1.75 bzw. 1.69) [107, 119], Verpackern, Kellnern/ Gastwirten, Reinigungskräften, Verkäufern, und Textilarbeitern (PR zwischen 1.32 und 1.21), nicht aber z.B. bei Kassierern den Beruf als signifikantes Risiko für eine Nickel-Sensibilisierung gefunden [37]. Da allerdings in dieser Analyse die Angaben zum Piercing fehlten, ist der Bezug zum Beruf nicht in jedem Fall notwendig gegeben, insbesondere, wenn sich die Vorliebe für das Piercing, der Hauptursache der Nickel-Allergie, nicht gleich über die Berufe verteilt, d.h. dieser Faktor ein sogenannter Confounder ist. Hierfür gibt es Hinweise ('Soziologie der Nickel-Allergie').

Zur Soziologie der Nickel-Allergie

Die Frage nach der "Soziologie einer Kontaktallergie" ist bisher kaum thematisiert worden [9, 137, 138], obwohl die Exposition gegenüber Kontaktallergenen allzu häufig vom freiwilligen Modetrend-Verhalten ('life-style') geleitet wird. Damit können sozial-psychologische Faktoren zum dominanten Faktor der Allergen-Exposition werden, hinter dem die bisher so intensiv erforschten beruflichen Faktoren [107, 119, 121] erheblich zurücktreten können. Als Beispiel sei der Trend zur Anwendung "alternativer" Naturprodukte genannt [139, 140], der für den rasanten Anstieg der Terpen-Allergien [141] oder für die gehäuften Propolis -Allergien [142, 143] verantwortlich gemacht wurde. Privatpatienten könnten häufiger von Kosmetika-Allergien betroffen sein [144], und teure Parfüms enthalten häufiger als billige Produkte die potenten allergenen Duftstoffe [145].

Die Nickelallergie kann als eine sozial determinierte Allergie par excellence betrachtet werden, die einzige, die auch soziologisch untersucht wurde [137]. In Malmö, einer Stadt mit 230.000 Einwohnern und einer ungleichen Verteilung sozialer Gruppen auf die 6 Stadtbezirke, wurde die Häufigkeit der Nickel-Allergie ermittelt. Hohe Nickelallergie-Prävalenzen wurden beobachtet in Bezirken, in denen überdurchschnittlich viele 1-Personen-Haushalte, Ausländer, Arbeitslose, und Sozialhilfeempfänger lebten [137]. Die fehlende Adjustierung für Confounder, wie eine berufliche oder private Nickel-Exposition, schränkt das Ergebnis allerdings etwas ein. Auch die Beobachtung, dass 26% der jungen weiblichen Friseur-Lehrlinge, aber nur 12 % der gleichaltrigen Krankenschwesternschülerinnen vor (!) Antritt der Ausbildung gegenüber Nickel sensibilisiert waren [146], spricht für die Hypothese einer sozialen Determinante der Nickel-Allergie. Weitere Hinweise könnten sich z.B. aus unseren eigenen Auswertungen ergeben, wonach die altersstandardisierte Nickelrate der Sprechstundenhilfen am höchsten (29,3%), und die der Ärztinnen am niedrigsten (16,4%) war, sozialen Gruppen im Spektrum medizinischer Berufe, die wahrscheinlich die Sozialstatus-Extreme besetzen [138].

Die bisherige Darstellung hat gezeigt, dass es neben dem durchgeführten oder unterlassenen Piercing eine Reihe von Faktoren zu berücksichtigen gilt, wenn die Epidemiologie der Nickel-Allergie untersucht wird. Dazu gehören Alter, Geschlecht, atopische Dermatitis, Beruf und möglicherweise die Ekzem-Lokalisation. Aus diesem Grunde wurde unter Einschluss der genannten Faktoren eine logistische Regressionsanalyse vorgenommen (Tab III.2.2.4). Der Einschluss des Piercing in diese Berechnung war nicht möglich, da die entsprechenden Angaben im Rahmen der klinischen Routinedokumentation nicht vorlagen. Unter der Voraussetzung aber, dass das Piercing nicht wesentlich abgenommen hat - wofür es keinerlei Hinweis gibt - wird deutlich, dass ab 1996 das Risiko einer Nickelsensibilisierung bei Frauen der

III.2.2. NICKEL

Altersgruppe <31 signifikant abgenommen hat. Dies kann als das Ergebnis einer geringeren Nickelexposition verstanden werden, die durch gezielte präventive Maßnahmen erreicht wurde.

Gerade weil die Nickel-Expositionsmöglichkeiten so vielfältig und auch verborgen sind, ist die Sekundärprävention, die Meidung Allergen-haltiger Produkte durch den bereits Sensibilisierten, sehr schwer. So war es folgerichtig, die Haupt-Sensibilisierungsquelle, die Nickel-Exposition durch Piercing, möglichst auszuschalten, und nicht die Hoffnung auf fragwürdige Ermahnungen zur Verhaltensänderung ("Verhaltensprävention") zu setzen. Allerdings wäre anzumerken, dass der Weg bis zur präventiven Intervention ein sehr langer war: Der wohl erste Bericht über ekzematöse Hautveränderungen nach dem Durchstechen der Ohrläppchen reicht bis ins Jahr 1894 zurück [147]. Und im Jahre 1967 wurde auf den möglichen Zusammenhang zwischen Nickelallergie und Ohrschmuck hingewiesen [148]. Angesichts des mittlerweile mehrfach belegten Erfolgs primärer, gegen die Noxe gerichteten Prävention (Tab III.2.2.5), mit der auf einen Schlag Hunderttausende, wenn nicht Millionen von Menschen vor der Erkrankung bewahrt werden können, bliebe zu wünschen, dass nicht, wie im Falle der Chromat- oder der Nickelallergie Jahrzehnte verstreichen, bis gegen andere Krankheitsverursacher, gegen andere allergene Stoffe, eingeschritten wird.

| Tab. III.2.2.5: Nachgewiesene Erfolge der generellen Primärprävention im Bereich der Kontaktallergie durch Beschränkung der Allergen-Exposition. Diese generelle Prävention („Verhältnisprävention“) ist der individuellen „Verhaltensprävention“ (z.B., durch Handschuhe) und der Sekundärprävention, bei der bereits Sensibilisierte vor dem Problem der Allergen-Meidung stehen, überlegen. | | |
|---|--|------------|
| Allergen | Bemerkungen | Literatur |
| Chromat | In den skandinavischen Ländern wurde die erlaubte Konzentration von Chromat-Ionen auf 2ppm gesetzlich begrenzt. Daraufhin kam es zu einem deutlichen Rückgang der Chromat-Allergie in diesen Ländern. | [149, 150] |
| GMT | Glyceryl Monothioglykolat (GMT), der Wirkstoff der „sauren Dauerwelle“, war lange Zeit das wichtigste Allergen im Friseurberuf. Nachdem GMT von deutschen Herstellern freiwillig vom Markt genommen worden war, konnte der IVDK den Rückgang der Sensibilisierungen belegen. | [151] |
| CMI/MI | Das Biozid (Chlor)methylisothiazolinon (CMI/MI) wurde in zu hohen Konzentrationen zur Konservierung von Wandfarben eingesetzt. Der IVDK beobachtete bei Farbenexponierten eine hohe Sensibilisierungsrate. Die Beschränkung der Konzentration in Farben (nach behördlicher Intervention durch UBA und EU) führte zum Rückgang der CMI/MI-Allergien, der vom IVDK relativ kurzfristig belegt werden konnte. | [36] |
| Nickel | Die behördlich angeordnete Begrenzung der Nickel-Exposition durch Modeschmuck (piercing) und andere metallene Gegenstände, die mit der Haut in Berührung kommen, führte in Dänemark und in Deutschland (hier vorgestellte Ergebnisse) zu einer deutlichen Verminderung der Nickel-Allergie bei jungen Frauen und Männern | [34] |

III.2.2. NICKEL

Literatur

1. Bonnevie P (1939) Aetiologie und Pathogenese der Ekzemkrankheiten, Johann Ambrosius Barth, Leipzig
2. Calnan CD (1956) Nickel Dermatitis. Br J Dermatol 68:229-236
3. Fregert S, Hjorth N, Magnusson B, Bandmann H-J, Calnan CD, Cronin E, Malten K, Meneghini CL, Pirilä V, Wilkinson DS (1969) Epidemiology of contact dermatitis. Transactions St John's Hospital Derm Soc 55:17-35
4. Enders F, Przybilla B, Ring J, Burg G, Braun-Falco O (1988) Epikutantestung mit einer Standardreihe - Ergebnisse bei 12026 Patienten. Hautarzt 39:779-86
5. Scheuer B, Rütger T, v.Bülöw 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 - Eine praxisorientierte Multicenterstudie. Akt Dermatol 18:44-9
6. Nethercott JR, Holness DL, Adams RM, Belsito DV, De Leo VA, Emmett EA, Fowler J, Fisher AA, Larsen W, Maibach H, Marks J, Rietschel R, Rosenthal L, Schorr W, Storrs F, Taylor J (1991) Patch Testing With a Routine Screening Tray in North America, 1985 Through 1989: I. Frequency of Response. Am J Contact Dermatitis 2:122-9
7. Richter G (1993) Vergleich epidermaler Allergiequoten in alten und neuen deutschen Bundesländern - IVDK 1990/91 versus Sachsen 1991. Dermatosen 41:217-20
8. Schnuch A, Uter W, Lehmacher W, Fuchs Th, Enders F, Arnold R, Bahmer F, Brasch J, Diepgen TL, Frosch PJ, Henseler T, Müller St, Peters K-P, Schulze-Dirks A, Stary A, Zimmermann J (1993) Epikutantestung mit der Standardserie - Erste Ergebnisse des Projektes "Informationsverbund Dermatologischer Kliniken" (IVDK). Dermatosen 41:60-70
9. Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ, Lehmacher W, Aberer W, Agathos M, Arnold R, Fuchs Th, Laubstein B, Lischka G, Pietrzyk PM, Rakoski J, Richter G, Rueff F (1997) National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series. Population adjusted frequencies of sensitization (PAFS) in 40.000 patients from a multicenter study (IVDK). Contact Dermatitis 37:200-209
10. Brandrup F, Larsen FS (1979) Nickel dermatitis provoked by buttons in blue jeans. Contact Dermatitis 5:148-50
11. Larsen FS, Brandrup F (1980) Nickel release from metallic buttons in blue jeans. Contact Dermatitis 6:298-9
12. Santucci B, Ferrari PV, Cristaudo A, Cannistraci C, Picardo M (1989) Nickel dermatitis from cheap earrings. Contact Dermatitis 21:245-8
13. Larsson Stymne B, Widstrom L (1985) Ear piercing--a cause of nickel allergy in schoolgirls?. Contact Dermatitis 13:289-93
14. Lidén C (1992) Nickel in jewellery and associated products. Contact Dermatitis 26:73-5
15. McDonagh AJG, Wright AL, Cork MJ, Gawkrödger DJ (1992) Nickel sensitivity: the influence of ear piercing and atopy. Br J Dermatol 126:16-8
16. Derhaschnig J, Kränke B (1995) "Piercing". Akt Dermatol 21:379-380
17. Friederich HC (1995) Körperschmuck. Dt Dermatol 43:195-7
18. Ehrlich A, Kucenic M, Belsito DV (2001) Role of body piercing in the induction of metal allergies. Amer J Contact Dermatitis 12:151-155
19. Nielsen NH, Menné T (1992) Allergic contact sensitization in an unselected danish population - the Glostrup allergy study, Denmark. Acta Derm Venereol (Stockh) 72:456-60
20. Nielsen NH, Menné T (1993) Nickel sensitization and ear piercing in an unselected Danish population. Contact Dermatitis 29:16-21
21. Kunz B, Ring J, Braun-Falco O (1991) Nehmen Allergien wirklich zu?. Fortschr Med 109:353-6

III.2.2. NICKEL

22. Peltonen L, Terho P (1988) Nickel Sensitivity in Schoolchildren in Finland. in: P J Frosch, A Dooms-Goossens, J-M Lachapelle, R J G Rycroft, R J Scheper (Eds) : Current Topics in Contact Dermatitis; Springer Berlin Heidelberg New York:184-7
23. Menné T, Christophersen J, Green A (1989) Epidemiology of Nickel Dermatitis. in: HI Maibach, T Menné (Eds), Nickel and the skin: Immunology and Toxicology, CRC Press, Inc, Boca Raton, Florida:109-15
24. Dotterud LK, Falk ES (1994) Metal allergy in north Norwegian schoolchildren and its relationship with ear piercing and atopy. Contact Dermatitis 31:308-11
25. Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE (2002) Nickel sensitization in adolescents and association with ear percing, use of dental braces and hand eczema. Acta Derm Venereol (Stockholm) 82:359-364
26. Romaguera C, Grimalt F, Vilaplana J (1988) Contact dermatitis from nickel: an investigation of its sources. Contact Dermatitis 19:52-7
27. Menne T, Rasmussen K (1990) Regulation of nickel exposure in Denmark. Contact Dermatitis 23:57-8
28. Der-Bundesminister-für-Gesundheit (1992) Bedarfsgegenständeverordnung vom 10. April 1992. Bundesgesetzblatt Jahrgang1992 Teil 1:866
29. Ingber A, Klein S, David M (1998) The nickel released from jewelry in Israel and its clinical relevance. Contact Dermatitis 39:195-197
30. Europäische-Gemeinschaften (1994) Richtlinie 94/27/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 30.Juni 1994 zur zwölften Änderung der Richtlinie 76/769/EWG zur Angleichung der Rechts-und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedsstaaten für Beschränkungen des Inverkehrbringens und der Verwendung gewisser gefährlicher Stoffe und Zubereitungen. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften (ABI EG) Nr L 188:1
31. Delescluse J, Dinet Y (1994) Nickel Allergy in Europe: The New European Legislation. Dermatology 189:56-57
32. Die-Bundesministerin-für-Gesundheit (2000) Siebte Verordnung zur Änderung der Bedarfsgegenständeverordnung vom 14. Juni 2000. Bundesgesetzblatt Jahrgang 2000 Teil I Nr 27:849
33. N.N. (1994) Nickel im Ohr. Test - Stiftung Warentest Nr. 5:9
34. Jensen CS, Lisby S, Baadsgaard O, Volund A, Menne T (2002) Decrease in nickel sensitization in a Danish schoolgirl population with ears pierced after implementation of a nickel-exposure regulation. Br J Dermatol 146:636-642
35. Johansen JD, Menne T, Christophersen J, Kaaber K, Veien N (2000) Changes in the pattern of sensitization to common contact allergens in Denmark between 1985-86 and 1997-98, with a special view to the effect of preventive strategies. Brit J Dermatol 142:490-495
36. Schnuch A, Uter W, Geier J, Lessmann H, Hillen U (2002) Kontaktallergien gegen Dispersionsfarben. Epidemiologische Überwachung durch den IVDK, Intervention des Umweltbundesamtes und erfolgreiche Primärprävention. Allergo J 11:39-47
37. Uter W, Pfahlberg A, Gefeller O, Geier J, Schnuch A Risk factors for contact allergy to nickel - results of a multifactorial analysis. Contact Dermatitis:accepted
38. Veien NK, Hattel T, Laurberg G (2001) Reduced nickel sensitivity in young Danish women following regulation of nickel exposure. Contact Dermatitis 45:104-106
39. Brasch J, Geier J (1997) Patch test results in schoolchildren. Results from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) and the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). Contact Dermatitis 37:286-293
40. Nielsen NH, Linneberg A, Menne T, Maden F, Frolund L, Dirksen A, Jorgensen T (2001) Allergic contact sensitization in an adult Danish population: two cross-sectional surveys eight years apart (The Copenhagen Allergy Study). Acta Derm Venereol 81:31-34
41. Enders F, Przybilla B, Ring J, Gollhausen R (1989) Patch test results in 1987 compared to trends from the period 1977-1983. Contact Dermatitis 20:230-2

III.2.2. NICKEL

42. Edman B, Möller H (1982) Trends and forecasts for standard allergens in a 12-year patch test material. *Contact Dermatitis* 8:95-104
43. Rietschel RL, Fowler (Eds.) JF (1995/4th ed) *Fisher's Contact Dermatitis*, Williams & Wilkins, Baltimore
44. Gawkrödger DJ, Vestey JP, Wong WK, Buxton PK (1986) Contact clinic survey of nickel-sensitive subjects. *Contact Dermatitis* 14:165-9
45. Widström L, Erikssohn I (1988) Nickel Allergy and Ear Piercing in Young Men. in: P J Frosch, A Dooms-Goossens, J-M Lachapelle, R J G Rycroft, R J Scheper (Eds) : *Current Topics in Contact Dermatitis*; Springer Berlin Heidelberg New York:188-90
46. Meijer C, Bredberg M, Fischer T, Widström L (1995) Ear piercing, and nickel and cobalt sensitization, in 520 young Swedish men doing compulsory military service. *Contact Dermatitis* 32:147-9
47. Schnuch A (1991) Zur Epidemiologie des Kontaktekzems. in: J Ring (Hrsg), *Epidemiologie allergischer Erkrankungen*, MMV Verlag München :37-82
48. Andersen KE, White IR, Goossens A (2001) Allergens from the Standard Series. In: Rycroft RJG, Menne T, Frosch PJ, Lepoittevin J-P (Hrsg) *Textbook of Contact Dermatitis*, Kapit. 31, Third Edition. Aufl., Springer, Berlin Heidelberg New York , S 605-658
49. Veien NK, Hattel T, Justesen O, Norholm A (1986) Why do young girls become nickel sensitive?. *Contact Dermatitis* 15:306-7
50. Gerretsen G, Kremer J, Nater JP, Bleumink E, de Gast GC, The TH (1978) Immune reactivity of women on hormonal contraceptives: Dinitro-chlorobenzene sensitization test and skin reactivity. *Contraception* 19:83-9
51. Gordon BD (1991) Patch testing and the menstrual cycle. *J Am Acad Dermatol* 24:152-3
52. Silvennoinen Kassinen S, Isotalo H, Jakkula H (1984) Estradiol enhances nickel-induced blast transformation. *Contact Dermatitis* 11:260-1
53. Jordan WP, King SE (1977) Delayed hypersensitivity in females. The development of allergic contact dermatitis in females during the comparison of two predictive patch tests. *Contact Dermatitis* 3:19-26
54. Rees JL, Friedmann PS, Matthews JNS (1989) Sex differences in susceptibility to development of contact hypersensitivity to dinitrochlorobenzene (DNCB). *Br J Dermatol* 120:371-4
55. Uter W, Fuchs Th, Häusser M, Ippen H (1995) Patch test results with serial dilutions of nickel sulfate (with and without detergent), palladium chloride, and nickel and palladium metal plates. *Contact Dermatitis* 32:135-42
56. Menne T, Calvin G (1993) Concentration threshold of non-occluded nickel exposure in nickel-sensitive individuals and controls with and without surfactant. *Contact Dermatitis* 29:180-4
57. Menné T, Holm NV (1989) Genetic Aspects of Nickel Sensitization. in: HI Maibach, T Menné (Eds), *Nickel and the Skin: Immunology and Toxicology*, CRC Press, Inc, Boca Raton, Florida:101-7
58. Emtestam L, Zetterquist H, Olerup O (1993) HLA-DR, -DQ and -DP Alleles in Nickel, Chromium, and/or Cobalt-Sensitive Individuals: Genomic Analysis Based on Restriction Fragment Length Polymorphisms. *J Invest Dermatol* 100:271-274
59. Fleming CJ, Burden AD, Forsyth A (1999) The genetics of allergic contact hypersensitivity to nickel. *Contact Dermatitis* 41:251-253
60. Diepgen TL, Fartasch M, Hornstein OP (1991) Kriterien zur Beurteilung der atopischen Hautdiathese. *Derm Beruf Umwelt* 39:79-83
61. Rajka G (1989) *Essential Aspects of Atopic Dermatitis*, Springer, Berlin Heidelberg New York
62. Bandmann H-J, Breit R, Leutgeb C (1972) Kontaktallergie und Dermatitis atopica. *Arch Derm Forsch* 244:332-334
63. Rees J, Friedmann PS, Matthews JNS (1990) Contact sensitivity to dinitrochlorobenzene is impaired in atopic subjects - controversy revisited. *Arch Dermatol* 126:1173-5

III.2.2. NICKEL

64. Uehara M, Sawai T (1989) A longitudinal study of contact sensitivity in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 125:366-8
65. Cronin E, McFadden JP (1993) Patients with atopic eczema do become sensitized to contact allergens. *Contact Dermatitis* 28:225-8
66. Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE (2002) Contact allergy and allergic contact dermatitis in adolescents: prevalence measures and associations. *Acta Derm Venereol (Stockholm)* 82:352-358
67. Fedler R, Strömer K (1993) Nickel sensitivity in atopics, psoriatics and healthy subjects. *Contact Dermatitis* 29:65-9
68. Ullmann S, Przybilla B, Enders F, Pöschl C, Überla K (1992) Atopy and nickel contact allergy (NCA). *Allergologie* 15:145 (Abs. 738)
69. DeLaCuadra J, Sanz J, Martorell A (1990) Prevalence of Positive Epicutaneous Test in Atopic and Non-Atopic Children without Dermatitis. *Contact Dermatitis* 23:242-3
70. Diepgen TL, Fartasch M, Hornstein OP (1989) Evaluation and Relevance of Atopic Basic and Minor Features in Patients with Atopic Dermatitis and in the General Population. *Acta Derm Venereol Suppl Stockh* 144:50-4
71. Huber A, Fartasch M, Diepgen TL, Baurle G, Hornstein OP (1987) Auftreten von Kontaktallergien beim atopischen Ekzem. Zusammenhänge mit gleichzeitig gefundenen atopischen Merkmalen. *Dermatosen* 35:119-23
72. Motolese A, Truzzi M, Seidenari S (1992) Nickel sensitization and atopy. *Contact Dermatitis* 26:274-5
73. Werfel T, Hartmann M, Kapp A (1998) High IL-4 secretion from skin-derived nickel specific T-lymphocytes is associated with atopy and acute eczema in allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 101 (No1/part 2):S129 (Abs 534)
74. Szepletowski JC, McKenzie RC, Keohane SG, Aldrige RD, Hunter JAA (1997) Atopic and non-atopic individuals react to nickel challenge in a similar way. A study of the cytokine profile in nickel-induced contact dermatitis. *Br J Dermatol* 137:195-200
75. Wahlberg J (1989) Nickel: Animal Sensitization Assays. in: HI Maibach, T Menné (Eds), *Nickel and the Skin: Immunology and Toxicology*, CRC Press, Inc, Boca Raton, Florida:65-73
76. Yang R, Maibach HI (1989) Nickel: Human Sensitization Assays. in: HI Maibach, T Menné (Eds), *Nickel and the Skin: Immunology and Toxicology*, CRC Press, Inc, Boca Raton, Florida:75-8
77. Basketter DA, Lea LJ, Cooper KJ, Ryan CA, Gerberick GF, Dearman RJ, Kimber I (1999) Identification of metal allergens in the local lymph node assay. *Am J Contact Dermat* 10:207-212
78. FernandezDeCorres L, Bernaola G, Munoz D, Audicana N, Urrutia I (1988) The innumerable sources of nickel. *Contact Dermatitis* 19:386-7
79. Freeman S (1990) Fragrance and Nickel: Old Allergens in New Guises. *Am J Contact Dermatitis* 1:47-52
80. Brandao FM (1979) Release of nickel by permanent wave liquids, shown by the dimethylglyoxime test. *Contact Dermatitis* 5:406
81. Wijnands MJH (1990) Chrysotherapy provoking exacerbation of contact hypersensitivity to nickel. *Lancet* i:867
82. Lee AY, Lee YS (1990) A case of allergic contact dermatitis due to nickel in underground water. *Contact Dermatitis* 22:141-3
83. Vilaplana J, Romaguera C, Grimalt F (1991) Contact Dermatitis from nickel and cobalt in a contact lens cleaning solution. *Contact Dermatitis* 24:232-3
84. Hanks JW, Venters WJ (1992) Nickel allergy from bed-wetting alarm confused with herpes genitalis and child abuse. *Pediatrics* 90:458-60
85. Kanerva L, Estlander T (1995) Occupational allergic contact dermatitis associated with curious pubic nickel dermatitis from minimal exposure. *Contact Dermatitis* 32:309-310

III.2.2. NICKEL

86. Pigatto PD, Bigardi AS, Daris F, Kokelj F (1995) Occupational allergic contact dermatitis from nickel in an aquatic plant (*Ludwigia repens*): pseudophytoprotopodermatitis. *Contact Dermatitis* 32:245
87. Mancuso G, Berdondini RM, Ciavatta C, Gessa C (1998) Nickel and cobalt content of some fertilizers. *Dermatosen* 46:58-60
88. Rudzki E, Rebandel P (1995) 2 cases of dermatitis from rare sources of sensitization to frequent contactants. *Contact Dermatitis* 32:361
89. Christensen OB (1980) Uptake of nickel in cabbage plants. *Contact Dermatitis* 6 (1 extra issue):20
90. Corazza M, Virgili A (1998) Allergic contact dermatitis due to nickel in a neoprene wetsuit. *Contact Dermatitis* 39:257
91. Goossens A, Bedert R, Zimerson E (2001) Allergic contact dermatitis caused by nickel and cobalt in green plastic shoes. *Contact Dermatitis* 45:172
92. Candura StM, Locatelli C, Butera R, Gatti A, Fasola D, Manzo L (2001) Widespread nickel dermatitis from inhalation. *Contact Dermatitis* 45:174-5
93. Pigatto PD, Persichini P, Kokelj F, Daris F (2002) A new case of pseudophytoprotopodermatitis: allergic contact dermatitis from nickel in an ornamental plant (*Euphorbia triangularis*). *Contact Dermatitis* 46:354
94. Liden C, R ndell E, Skare L, Nalbanti A (1998) Nickel release from tools on the Swedish market. *Contact Dermatitis* 39:127-131
95. Kokelj F, Daris F, Lavaroni G, Lutman A, Flego R (1997) Nickel, chromate and cobalt in toilet soaps. An evaluation by means of ICP-MS (inductively coupled plasma mass spectrometry). *G Ital Dermatol Venereol* 132:303-305
96. Basketter DA, Briatico-Vangosa G, Kaestner W, Lally C, Bontinck WJ (1993) Nickel, cobalt and chromium in consumer products: a role in allergic contact dermatitis?. *Contact Dermatitis* 28:15-25
97. Liden C, Carter S (2001) Nickel release from coins. *Contact Dermatitis* 44:160-165
98. Aberer W, Sch llnast R (2002) Münzen und Nickel - ein Problem?. *Allergologie* 25:427-431
99. Rauner M (2002) Juckreiz vom Euro. *Die Zeit* Nr 38 (12.Sept):35
100. Nestle FO, Speidel H, Speidel MO (2002) High nickel release from 1- and 2-euro coins. *Nature* 419:132
101. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R (1998) Bank clerk's occupational allergic nickel and cobalt contact dermatitis from coins. *Contact Dermatitis* 38:217-218
102. Wilkinson DS, Wilkinson JD (1989) Nickel Allergy and Hand Eczema. in: HI Maibach, T Menn  (Eds), *Nickel and the Skin: Immunology and Toxicology*, CRC Press, Inc, Boca Raton, Florida:133-63
103. Gilboa R, Al Tawil NG, Marcusson JA (1988) Metal allergy in cashiers. An in vitro and in vivo study for the presence of metal allergy. *Acta Derm Venereol Stockh* 68:317-24
104. Cork MJ, McDonagh AJG, Gawkrödger DJ (1991) Occupational factors in nickel sensitivity. *Br J Dermatol* 125 (Suppl 38):15
105. van Ketel WG (1985) Occupational contact with coins in nickel-allergic patients. *Contact Dermatitis* 12:108
106. Gollhausen R, Ring J (1991) Allergy to coined money: nickel contact dermatitis in cashiers. *J Am Acad Dermatol* 25:365-369
107. Liden C (2000) Nickel. in: L Kanerva, P Elsner, JE Wahlberg, HI Maibach (Eds) *Handbook of Occupational Dermatology*, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York:524-533
108. Williams SP (1999) Nickel dermatitis from coins [letter]. *Contact Dermatitis* 40:60-61
109. Smith-Sivertsen T, Tchachtchine V, Lund E (2002) Environmental nickel pollution: Does it protect against nickel allergy ?. *J Am Acad Dermatol* 46:460-462
110. Maibach HI, Menne (Eds.) T (1989) *Nickel and the Skin: Immunology and Toxicology*, CRC

III.2.2. NICKEL

Press Boca Raton, FL

111. Hindsen M (1999) Clinical and experimental studies in nickel allergy. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 79 (Suppl 204):1-22
112. Nethercott JR, Holness DL (1990) Cutaneous nickel sensitivity in Toronto, Canada. *J Am Acad Dermatol* 22:756-61
113. Francomano M, Bertoni L, Seidenari S (2000) Sensitive skin as subclinical expression of contact allergy to nickel sulfate. *Contact Dermatitis* 42:169-170
114. Uter W (2000) Chronic fatigue syndrome and nickel allergy [letter]. *Contact Dermatitis* 42:56-57
115. Marcusson JA, Lindh G, Evengard B (1999) Chronic fatigue syndrome and nickel allergy. *Contact Dermatitis* 40:269-272
116. Schnuch A, Uter W, Geier J, Gefeller O (2002) Epidemiology of contact allergy: an estimation of morbidity employing the clinical epidemiology and drug utilisation research (CE-DUR) approach. *Contact Dermatitis* 47:32-39
117. Menne T, Borgan O, Green A (1982) Nickel Allergy and Hand Dermatitis in a Stratified Sample of the Danish Female Population: An Epidemiological Study Including a Statistic Appendix. *Acta Derm Venereol Stockh* 62:35-41
118. Peltonen L (1979) Nickel sensitivity in the general population. *Contact Dermatitis* 5:27-32
119. Fischer T (1989) Occupational Nickel Dermatitis. in: HI Maibach, T Menné (Eds), *Nickel and the Skin: Immunology and Toxicology*, CRC Press, Inc, Boca Raton, Florida:117-32
120. Aberer W, Holub H (1992) Berufsdermatologische Relevanz der Nickelsensibilisierung. *Allergologie* 15:429-32
121. Shum KW, Meyer J, Chen Y, Cherry N, Gawkrödger DJ (2000) Occupational nickel dermatitis: a six-year national perspective. *Brit J Dermatol* 143:29
122. Friedman SJ, Perry HO (1985) Erythema multiforme associated with contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 12:21-3
123. Gasperini M, Farli M, Lombardi P, Sertoli A (1988) Contact Dermatitis in the Textile and Garment Industry. in: P J Frosch, A Dooms-Goossens, J-M Lachapelle, R J G Rycroft, R J Scheper (Eds) : *Current Topics in Contact Dermatitis*; Springer Berlin Heidelberg New York:326-9
124. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R (1993) Occupational Allergic Contact Dermatitis From Nickel in Bartender's Metallic Measuring Cup. *Am J Contact Derm* 4 (1):39-41
125. Pincelli C, Motolese A, Pincelli L (1985) Fiddler's neck and nickel dermatitis. *Contact Dermatitis* 13:37
126. Marshman G, Kennedy CTC (1992) Guitar-string dermatitis. *Contact Dermatitis* 26:134
127. Machackova J, Pock L (1986) Occupational nickel dermatitis in a cellist. *Contact Dermatitis* 15:41
128. Nakamura M, Arima Y, Nobuhara S, Miyachi Y (1999) Nickel allergy in a trumpet player. *Contact Dermatitis* 40:219-220
129. Thomas P, Rueff F, Przybilla B (2000) Cheilitis due to nickel contact allergy in a trumpet player. *Contact Dermatitis* 42:351-352
130. Diepgen TL, Drexler H (2000) Nickel und seine arbeitsmedizinische Bedeutung als Allergen. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 35:136-145
131. Rycroft RJG, Menné T, Frosch (Eds.) PJ (1995) *Textbook of contact dermatitis*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York (Second Ed)
132. Menne T, Andersen KE, Kaaber K, Osmundsen PE, Andersen JR, Yding F, Valeur G (1987) Evaluation of the dimethylglyoxime stick test for the detection of nickel. *Derm Beruf Umwelt* 35:128-30
133. Haudrechy P, Mantout B, Frappaz A, Rousseau D, Chabeau G, Faure M, Claudy A (1997) Nickel release from stainless steels. *Contact Dermatitis* 37:113-117

III.2.2. NICKEL

134. Peters K, Gammelgaard B, Menne T (1991) Nickel concentrations in fingernails as a measure of occupational exposure to nickel. *Contact Dermatitis* 25:237-41
135. Zacher KD, Ippen H (1984) Das Nickel-Ekzem bei jungen Mädchen. Ein Beitrag zur Frage des "prophetischen Läppchentests" und zur Verhütung von Berufskrankheiten. *Derm Beruf Umwelt* 32:46-54
136. Liden C (1994) Cold-impregnated aluminium. A new source of nickel exposure. *Contact Dermatitis* 31:22-24
137. Edman B, Janzon L (1989) Social and Demographic Aspects of Nickel Contact Allergy. in: HI Maibach, T Menné (Eds), *Nickel and the skin: Immunology and Toxicology*, CRC Press, Inc, Boca Raton, Florida:207-14
138. Schnuch A, Uter W, Geier J, Frosch PJ, Rustemeyer Th (1998) Contact allergies in healthcare workers. Results from the IVDK. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 78:358-363
139. Reider N, Komericki P, Hausen BM, Fritsch P, Aberer W (2001) The seamy side of natural medicines: contact sensitization to arnica (*Arnica montana* L.) and marigold (*Calendula officinalis* L.). *Contact Dermatitis* 45:269-272
140. Riehle A, Wichmann J, Ring H-E, Schäfer T (2002) Alternativmedizin und Allergien: Lebenszufriedenheit, Kontrollüberzeugung zu Gesundheit und Krankheit sowie Lebensqualität. *Allergo J* 11:447-451
141. Treudler R, Richter G, Geier J, Schnuch A, Orfanos CE, Tebbe B (2000) Increase of sensitization to oil of turpentine: Recent data from a multicenter study on 45005 patients from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *Contact Dermatitis* 42:68-73
142. Becker D (2001) Sensibilisierungen gegen Teebaumöl und Propolis nehmen zu. Spektrum und Hitliste der Kontaktallergene. *Ärztliche Praxis - Dermatologie* Nr. 5:30
143. Thomson KF, Wilkinson SM (2000) Allergic contact dermatitis to plant extracts in patients with cosmetic dermatitis. *Brit J Dermatol* 142:84-88
144. Harrison PV, Walker GB (1995) Comparison of patch test results in 2 clinics reflecting different populations. *Contact Dermatitis* 33:54
145. Johansen JD, Rastogi SC, Andersen KE, Menné T (1997) Content and reactivity to product perfumes in fragrance mix positive and negative eczema patients. A study of perfumes used in toiletries and skin-care products. *Contact Dermatitis* 36:291-296
146. van-der-Burg CK, Bruynzeel DP, Vreeburg KJ, von Blomberg BM, Scheper RJ (1986) Hand eczema in hairdressers and nurses: a prospective study. I. Evaluation of atopy and nickel hypersensitivity at the start of apprenticeship. *Contact Dermatitis* 14:275-9
147. Thorner M (1894) Pathological conditions following piercing of the lobules of the ear. *J Am Med Assoc* 22:110-12 (reprint: 271, 263 (1994))
148. Gaul LE (1967) Development of Allergic Nickel Dermatitis from Earrings. *J Am Med Assoc* 200:176-8
149. Roto P, Sainio H, Reunala T, Laippala P (1996) Addition of ferrous sulfate to cement and risk of chromium dermatitis among construction workers. *Contact Dermatitis* 34:43-50
150. Zachariae CO, Agner T, Menne T (1996) Chromium allergy in consecutive patients in a country where ferrous sulfate has been added to cement since 1981. *Contact Dermatitis* 35:83-85
151. Uter W, Geier J, Schnuch A, for-the-IVDK-study-group (2000) Downward trend of sensitization to glyceryl monothioglycolate in German hairdressers. *Dermatology* 200:132-133
152. Menne T, Solgaard P (1979) Temperature-dependent nickel release from nickel alloys. *Contact Dermatitis* 5:82-4
153. Möller H, Björkner B, Bruze M (1996) Clinical reactions to systemic provocation with gold sodium thiomalate in patients with contact allergy to gold. *Br J Dermatol* 135:423-427
154. Dahlquist I, Fregert S, Gruvberger B (1979) Release of nickel from plated utensils in permanent wave liquids. *Contact Dermatitis* 5:52-3
155. Emmet EA, Risby TH, Jiang L, Ng SK, Feinman S (1988) Allergic contact dermatitis to nickel: Bioavailability from consumer products and provocation threshold. *J Am Acad Dermatol* 19:314-22

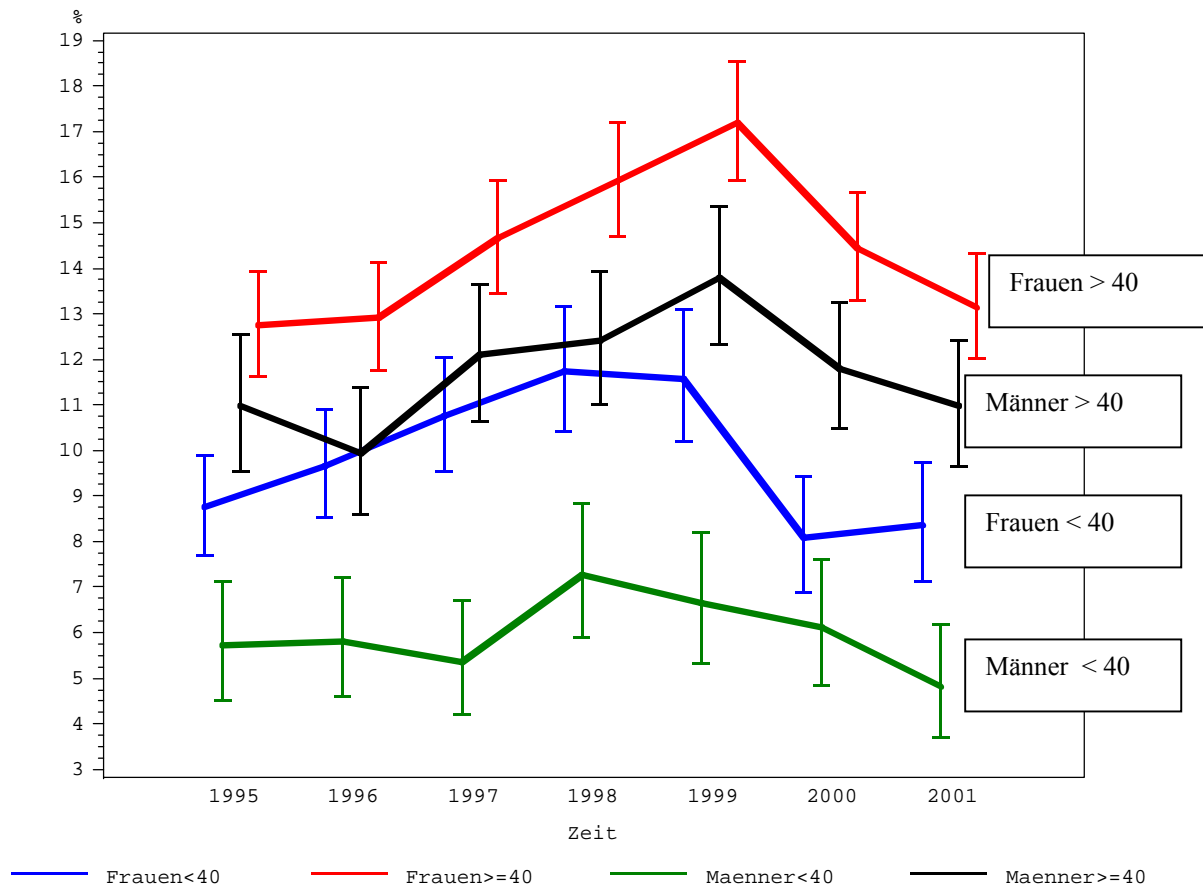
III. 2. 3. Duftstoffe

Etwa 3.000 Duftstoff-Substanzen sind bekannt. Über 90% der heute eingesetzten Moleküle werden synthetisch hergestellt (1), viele gehören chemisch zur Gruppe der Terpene oder zur Gruppe monocyclischer Aromaten ("Benzenoide") (2). Die ausgeprägte Sensibilisierungsfähigkeit bestimmter Duftstoffe (3) und ihre weite, häufig in Produkten nicht erkennbare Verbreitung (4) sind die Hauptgründe für ihre herausragende Rolle, die sie als Allergene einnehmen (Übersicht: 1, 5). In ihren bevorzugten Einsatzbereichen, Kosmetika und Haushaltsprodukte, liegen die überwiegend synthetisch hergestellten Moleküle als Gemische vor (1). Zum Duft- Effekt eines Parfüms können bis zu 300 verschiedene Komponenten beitragen. In anderen Produkten, wie Zahnpasta, Kaugummi oder Backwaren, können sie auch singulär als Aromastoff vorkommen (6-8). Eine chemische Analyse von Deodorantien und die Bewertung der Inhaltsstoffe unter Aspekten bekannter Struktur-Wirkungsbeziehungen ermittelte bei 84 der 226 identifizierten Moleküle allergologisch problematische Strukturkomponenten (9). Der Anteil allergener Duftstoffe in verschiedenen Kosmetika (Parfüms, Shampoos, Cremes, Duschgels) war in den teureren Kategorien erhöht (10, 11), wohingegen in gängigen Haushaltsprodukten eher weniger potente Allergene mengenmäßig eine Rolle spielen (12). Gelegentlich können Haushaltsprodukte aber doch zum (Familien-)Problem werden, wie bei einem Hund, der allergisch gegen den Duftstoff eines Teppich-Deodorants war (13). Kinderkosmetik, auch als Spielzeug konzipiert, enthielt wiederum hochpotente allergene Duftstoffe, dazu teilweise in hoher Konzentration (14). In Parfüms mit dem schillernden Anspruch 'natürlichen Ursprungs' wurden sowohl allergene Komponenten wie auch rein synthetische Chemikalien (Alpha-hexyl-zimtaldehyd, Diethylphthalat, Propylenglykol) entdeckt (15, 16). Produkte, die fälschlich als 'Duftstoff-frei' deklariert sind, können (z.B. Limonen- oder Eugenol-haltige) ätherische Öle zur 'Geruchsüberdeckung' enthalten¹⁴(4, 17, 18).

Es ist also kaum möglich, duftstoffhaltigen Produkten auszuweichen. Es muss aber die Frage behandelt werden, ob uns mit der Durchdringung unserer Lebenswelt mit diesen Stoffen grundsätzlich ein Problem erwachsen ist, oder ob hier eine nähere Betrachtung und differenzierte Bewertung in der Lage ist, die wirklich kritischen Duftstoffe einzukreisen und sie von solchen abzugrenzen, die nur eher sporadisch aufgefallen sind.

¹⁴ Bei dem Einsatzgebiet Geruchsüberdeckung scheinen sich absurde, ja makabre Szenarien zu entwickeln: Es wird kolportiert, daß in Altenheimen, denen aus finanziellen Gründen eine Restaurierung der sanitären Anlagen nicht möglich ist, das Problem mit dem massiven Einsatz von Raumbeduftern "gelöst" wird (pers. Mittl. aus dem BfR).

Abb. III.2.3.1.: Duftstoff-Mix-Sensibilisierung 1995-2001



Zur Häufigkeit der Duftstoffallergie

Wie eine vergleichende Betrachtung der epidemiologischen Daten über längere Zeiträume zeigt, sind die Sensibilisierungsquoten der Indikator-Stoffe Duftstoff-Mix und Perubalsam seit langem schon erhöht (Tab III.2.1.4. und 5), haben aber gerade in den 90-er Jahren noch einen weiteren Schub erfahren (Abb. III.2.3.1. und III.2.4.1.). Diese Entwicklung ist auch in Studien in der Allgemeinbevölkerung erkennbar geworden [19]. Sowohl nach diesen als auch nach eigenen Untersuchungen (vgl. III.1) sind zwischen 1% und 3% der Bevölkerung gegen Substanzen des Duftstoff-Mix sensibilisiert [20, 21]. Die älteren Jahrgänge >40 sind deutlich häufiger betroffen als die jüngeren, und die Frauen signifikant häufiger als die Männer (Tab III.2.1.1 und 2). Im Extrem liegen (im klinischen Kollektiv) die Quoten des Duftstoff-Mixes zwischen 6,0% bei den jungen Männern und 14,4% bei den älteren Frauen. Obwohl der Duftstoff-Mix 8 verschiedene Substanzen enthält, ist der überwiegende Anteil der Reaktionen lediglich auf 2 Substanzen zurückzuführen, nämlich auf Eichenmoos absolute und auf Isoeugenol (s.u.) [22]. Wie die Trenddarstellungen zeigen (Abb. III.2.3.1. und III.2.4.1.), haben der Duftstoff-Mix und Perubalsam als Allergene ihr Maximum 1999 erreicht. Seitdem ist es zu einem signifikanten Rückgang der Duftstoff-Mix-Sensibili-

sierungen gekommen, der sich auch im Jahre 2002 weiter fortgesetzt hat (IVDK unveröffentlicht 2002).

In diesem Zusammenhang muss auf den erstaunlichen Trend eingegangen werden, den die Terpen-Allergie genommen hat, angezeigt durch die Zubereitung Terpentinöl (Abb. III.2.17.1.). Terpentinöl, früher ein bedeutendes Allergen, war als Lösungsmittel aus "ökonomischen Gründen" [23] zunehmend seltener eingesetzt worden, so dass seine Bedeutung als Allergen drastisch zurückgegangen war [23]. Anfang der 90-er Jahre rangierte es bereits unter 1% [24], so dass es eigentlich den Platz in der Standardreihe verlieren sollte. Die rasante, bisher bei keinem anderen Allergen beobachtete Zunahme der Sensibilisierungen gegen die Naturstoff-Klasse der Terpene änderte die Situation. Die Zunahme wurde mit der wachsenden Beliebtheit alternativer Naturkosmetika und Heilmittel erklärt, diesmal also mit einem Modetrend [25, 26]. Interessanterweise entwickelten sich die Verkaufszahlen ätherischer Öle (pers. Mitteilung eines Herstellers) zeitlich parallel zu den Sensibilisierungsquoten, so dass sowohl Anstieg als auch Abfall der Sensibilisierungszahlen durch die sich verändernde Exposition plausibel erklärt würden.

Für den ebenfalls unerwarteten Trend der Duftstoff-Allergie bieten sich zwei mögliche Erklärungen an:

- Da fast die Hälfte der Terpen-Allergiker, möglicherweise begründet in einer Expositionskopplung¹⁵, auch gegen den Duftstoff-Mix allergisch war [25], könnte zumindest ein Teil sowohl des Anstiegs als auch des Abfalls der Duftstoff-Allergie auf Terpen-Expositionen zurückgeführt werden, die offenbar aktuellen und kurzfristig sich ändernden Modetrends folgt.
- Darüber hinaus wurde vom Internationalen Riechstoffverband (IFRA) die empfohlene Einsatzkonzentration von Isoeugenol (bei Produkten mit Hautkontakt) auf 0,02% herabgesetzt [<http://www.ifra.org/GuideLines.asp>], so dass sich die Exposition gegenüber einem wichtigen Duftstoffallergen drastisch gesenkt haben könnte

Gleichwohl ist festzuhalten, dass sich die Duftstoff-Allergie auf einem sehr hohen Niveau befindet. Der Trend von Perubalsam, Indikator-Zubereitung für strukturell auch andere Duftstoffe [27-29], der keineswegs derart rückläufig ist (wofür uns auch keine Erklärung vorläge), verdient eine weitere aufmerksame Überwachung (Abb. III.2.4.1.).

¹⁵ Das gleichzeitige Vorkommen mehrerer allergener Stoffe in Produkten kann bei einer Person zu multiplen Sensibilisierungen führen. (Expositionskopplung), im Unterschied zur Strukturkopplung, die auf Strukturähnlichkeiten der Allergene beruht. Hierbei genügt die Sensibilisierung gegen ein einziges Allergen,

Der Duftstoff-Mix als Instrument der Diagnostik

Jede epidemiologische Studie steht und fällt in ihrer Aussagekraft mit der korrekten Identifizierung der "Fälle". Wenn hier die große Bedeutung der Duftstoffallergien herausgestellt wird, dann erscheint es angebracht, die Testgüte des diagnostischen Instruments kritisch zu thematisieren.

Der in der allergologischen Diagnostik eingesetzte Duftstoff-Mix (30) enthält 8 Substanzen¹⁶. Dass mit diesem Allergen-Mix tatsächlich eine Parfüm-Allergie erfasst wird, zeigt die häufig (50-65%) gegebene klinische Relevanz einer allergischen Reaktion im Epikutantest (1, 11, 31). Zwischenzeitlich wurde versucht, durch partiellen oder vollständigen Austausch der Substanzen die Sensitivität zu erhöhen (30, 32). Dabei wurden für verschiedene Einzelstoffe (z.B. Lyral®, Citral, Dihydro-Coumarin) und Gemische (z.B. Narzissenöl, Sandelholzöl, Ylang-Ylang-Öl) durchaus beachtliche Sensibilisierungsraten beobachtet. (33-37). Substanzen, die von der Industrie ebenfalls häufig eingesetzt werden, aber nicht im Mix vertreten sind, rufen eher selten allergische Reaktionen hervor (38), wodurch der Rang bestätigt wurde, den die Komponenten des Duftstoff-Mixes in der Diagnostik einnehmen (39).

Ungeachtet dessen wird bei negativem Epikutantest, aber einer entsprechenden Anamnese, auf die Notwendigkeit der Testung patienteneigenen Materials (10, 40) und eines Gebrauchstests (41) hingewiesen, weiterhin darauf, dass die Relevanz einer "positiven Duftstoffreaktion" häufiger durch den Anwendungstest überprüft werden sollte (42).

Nun ist es das Ziel der Testung mit Allergen-Mixen wie dem Duftstoff-Mix, Sensibilisierungen gegen mindestens einen der Inhaltsstoffe aufzudecken. So sollen bei allergischen Reaktionen auf den Mix die Einzelkomponenten nachgetestet werden. Es ist aber bekannt, dass sich bei dieser weiteren 'Aufschlüsselung', gelegentlich keine Reaktion mehr auslösen lassen (32, 43-46). Um dieses Phänomen zu quantifizieren, wurden in verschiedenen IVDK-Kliniken für einen begrenzten Zeitraum die Einzelkomponenten parallel zum Duftstoff-Mix getestet (22). Bei der Auswertung der Zahl der konkordanten Reaktionen berücksichtigten wir die Tatsache, dass allergische Reaktionen im Epikutantest mit unterschiedlicher Intensität auftreten, die mit "+", "++" und "+++" kodiert werden. Der Anteil der einzelnen Reaktionen bei der Testung mit dem DM gibt die Abb. III.2.3.2. wieder. Bei einer solchen Auswertung zeigt sich nun, dass mit zunehmender Reaktionsstärke auch die Zahl der konkordanten positiven Reaktionen auf mindestens einen der Komponenten zunimmt (Abb. III.2.3.3.). Es ist bemerkenswert, dass bei den "+" Reaktionen auf den DM (immerhin 2/3 aller Reakti-

¹⁶ Zimtaldehyd, Zimtalkohol, alpha-Amyl-zimtalkohol, Eugenol, Isoeugenol, die beiden linearen Monoterpene Geraniol und Hydroxycitronellal, sowie Eichenmoos absolut, dessen wichtigster Sensibilisator Atranorin ist (30).

III.2.3. Duftstoffe

onen auf den DM) in nur 39% der zunächst als allergisch diagnostizierten Fälle auch tatsächlich eine allergische Reaktion auf eine der Komponenten nachgewiesen wurde.

Abb. III.2.3.2.: Reaktionsmuster des Duftstoff-Mixes IVDK (n = 35.599)

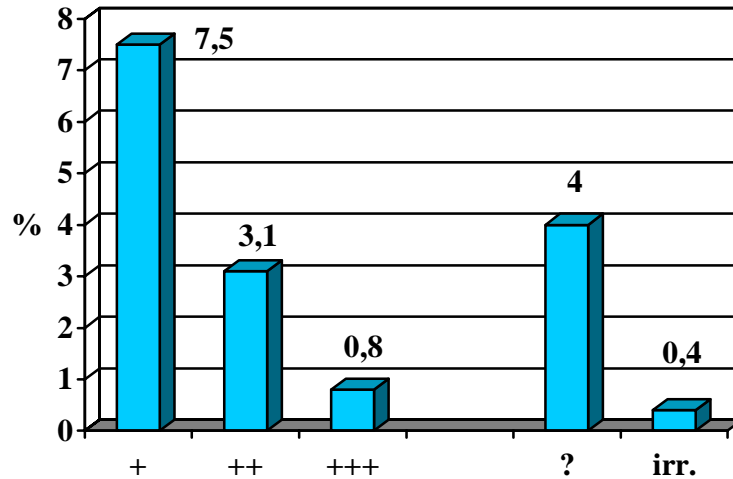
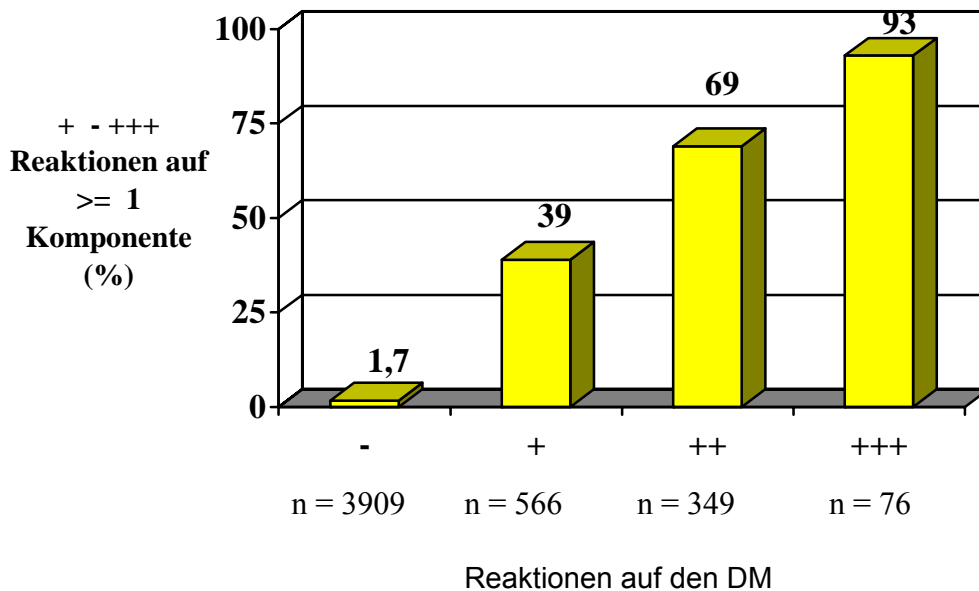


Abb. III.2.3.3.: Reaktionen auf die Komponenten des Duftstoff Mixes in Abhängigkeit von der Reaktionstärke auf den Duftstoff - ...



An Hand der Daten lässt sich nun die Testgüte des DM quantifizieren (Tab III.2.3.1.), wobei der Nachweis mindestens einer allergischen Reaktion auf einen der Bestandteile als Außenkriterium gilt. Zusammengefasst erweist sich der DM von hoher Sensi-

III.2.3. Duftstoffe

tivität (er erfasst praktisch alle Allergien gegen einen der Komponenten), aber sein positiver prädiktiver Wert ist mit 53,8 eher schwach (d.h.: in etwa 46% der Fälle sind seine angezeigten Allergien "falsch positiv").

Tab. III.2.3.1.: Reaktionen auf die Komponenten des DM bei DM-allergischen (+ - +++ reactions combined) und nicht-allergischen Patienten. Diagnostische Testgüte des DM, mindestens die Allergie gegen mindestens 1 der Komponenten aufzudecken.

| | Mix-allergisch (+ - +++) | Mix –nicht allergisch | |
|---------------|-----------------------------|-----------------------|------|
| Komp +/+++ | 533 | 82 | 615 |
| Komp neg | 458 | 3827 | 4285 |
| | 991 | 3909 | 4900 |

Sensitivität: 86.7% (95% CI: 83.7 – 89.3)

Spezifität: 89.3% (95% CI: 88.3 – 90.2)

Positiver prädiktiver Wert: 53.8% (95% CI: 50.6 – 56.9)

Negativer prädiktiver Wert: 97.9% (95% CI: 97.4 – 98.3)

Das Ergebnis bedarf aber der Diskussion (1, 46). Da dieses Phänomen häufig bei 'einfach positiven' Reaktionen auf den Mix beobachtet wird, könnten diese möglicherweise auf falsch positiven Reaktion infolge einer Irritation beruhen, die durch die hohe Konzentration von 8% im Mix erzeugt wird, und die mit der Nachtestung der Einzelsubstanz mit 1% nicht mehr auftritt. Andererseits kann nicht ausgeschlossen werden, dass die negative Reaktion auf die Einzelsubstanz eine falsch negative sein könnte, weil diese mglw. in zu geringer Konzentration vorliegt. Wenn sich für diese Möglichkeit bei Substanzen mit negativem RI und hoher PR¹⁷ (wie bei Geraniol oder alpha-Amyl-Zimtaldehyd) eine gewisse Plausibilität geltend machen ließe (Tab. III.2.3.2.) so sprechen die Parameter von z.B. Isoeugenol oder Hydroxycitronellal für eine ausreichend konzentrierte Testzubereitung. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die Konzentrationen, mit denen z.B. noch Reaktionen auf Zimtaldehyd oder Isoeugenol bei Mix-Positiven hervorgerufen werden können, noch um ein erhebliches

¹⁷ RI: Reaction Index; PR: Positivity Ratio (siehe II,2)

niedriger liegen. Die Hälfte der untersuchten Patienten reagierten im Anwendungstest noch auf 0,24% Zimtaldehyd und 0,08% Isoeugenol, also Konzentrationen, die auch in Fertigprodukten erreicht werden (47).

Bei den Duftstoffen mit eher schwacher Konkordanz zum DM besteht die Möglichkeit, dass sie nicht in ausreichender Menge permeieren. Die Permeation der Duftstoffe ist strukturabhängig (48). Einzelsubstanzen des Mixes können jedoch selbst eine permeationsbeschleunigende Wirkung untereinander entfalten (vgl. 49), und durch Zugabe eines Permeationsbeschleunigers (Sorbitan Sesquioleat) wird die Reaktionsfrequenz auf Einzelkomponenten gesteigert (43). Außerdem hängt bei zahlreichen Substanzen die allergene Wirkung von einer Metabolisierung des Prohaptens zum Hapten ab (48). Auch hier ist eine Interferenz der Mix-Komponenten denkbar, denn sie könnten u.a. als Antioxidantien und Cytochrom p450 Enzym-Induktoren die Metabolisierung beeinflussen (50). Experimentell wurde dieser Gedanke beim Duftstoff-Mix jedoch noch nicht aufgegriffen. Schließlich könnte die Auslösung einer Reaktion durch den Mix (und die ausbleibende Reaktion auf die Einzelsubstanz) auf einem immunologisch noch nicht geklärten Mechanismus beruhen, den Fisher als 'Compound allergy' bezeichnete (51), und den McLelland und Shuster als Kombinationseffekt von mehreren gleichzeitig in subeffektiven Einzeldosen einwirkenden Allergenen beschrieben (52), der experimentell mit DNFB und Oxazolone im 'Mouse Ear Swelling Test' bestätigt wurde (53), und der kürzlich auch bei Duftstoffen nachgewiesen wurde (54). Dass bei den klinisch relevanten Mix-positiven Patienten, die aber keine Reaktionen auf die Einzelkomponenten gezeigt hatten, tatsächlich eine Sensibilisierung gegen den Einzelstoff vorliegen kann, wurde auch mit dem Lymphozyten-Transformationstest gezeigt (55).

Diese Überlegungen und Befunde zeigen, dass in der Praxis der Duftstoff-Mix wahrscheinlich doch der bessere diagnostische Indikator für eine Duftstoff-Allergie ist, als die Einzelsubstanzen, zumal ein Gemisch die Expositionsbedingungen ohnehin besser simuliert. Es sollte aber eine "+" Reaktion auf den DM im Einzelfall sehr kritisch beurteilt werden (1), und in der Bewertung "hoher Prävalenzen" an Duftstoff-Allergien sollte diese Tatsache berücksichtigt werden (vgl. Tab. III.2.3.3.). Wir haben dem mit der getrennten Auswertung der starken allergischen Reaktionen (++/+++) in unserem epidemiologischen Modell Rechnung getragen (vgl. Tab III.1.2 und III.1.3.). So stellt die Zahl von etwa einer halben Millionen Duftstoff-Allergiker in Deutschland eine (gut begründete) *untere* Grenze dar.

Die Untersuchung der Einzelkomponenten erbrachte darüber hinaus auch wichtige Erkenntnisse zur jeweiligen Bedeutung als Allergen. Es ist nämlich keineswegs so, dass alle acht Komponenten gleich bedeutsam sind. In Übereinstimmung mit der

III.2.3. Duftstoffe

Literatur sind Eichenmoos und Isoeugenol die bei weitem bedeutsamsten Allergene des DM (Tab. III.2.3.2 und 3), während Sensibilisierungen gegenüber Geraniol und alpha-Amyl-Zimtaldehyd selten diagnostiziert werden (1, 30, 38, 44, 46, 56-58). Nur sehr selten kommen Studien zu einem abweichenden Verteilungsmuster (32, 59, 60). Die Einstufung von Geraniol und alpha-Amyl-Zimtaldehyd als "weniger bedeutende Allergene" wird gestützt durch experimentelle Daten (61, 62). Deshalb wurde sogar erwogen, diese Substanzen aus dem DM zu entfernen (57).

Tab. III.2.3.2.: Häufigkeit allergischer Reaktionen bei Patienten, die mit dem DM und den Einzelkomponenten getestet worden waren (n= 4900). Reaktions-Muster (+/++/+++), Reaktions-Index (RI) und das Verhältnis der „+“ Reaktionen zur Gesamtheit aller allergischen Reaktionen (PR). *Ein Teil der Patienten wurde erst mit den Einzelkomponenten getestet, nachdem sie auf den DM positiv reagiert hatten. Wegen dieser Selektion ist in diesem Kollektiv die Quote der DM-positiven etwas höher, als im unselektierten Testkollektiv (vgl. Tab III.2.1.4.). Die Klassifikation der Einzelkomponenten in drei Klassen (I "sehr wichtiges Allergen, II: "wichtiges Allergen", III: "weniger wichtiges Allergen") erfolgt nach den unterschiedlichen Sensibilisierungsquoten und der veröffentlichten Literatur (vgl. Text)

| | + | ++ | +++ | PR % | RI | % (+ - +++) | |
|---------------------|-----|-----|-----|------|------|-------------|-------------|
| Duftstoff-Mix | 566 | 349 | 76 | 57.1 | 0.5 | 20.2* | |
| Eichenmoos | 213 | 96 | 26 | 63.6 | 0.5 | 6,8 | I. |
| Isoeugenol | 130 | 56 | 10 | 66.3 | 0.3 | 4.0 | |
| Hydroxycitronellal | 103 | 22 | 2 | 81.1 | 0.2 | 2.6 | II. |
| Eugenol | 73 | 16 | 3 | 79.4 | 0.1 | 1.9 | |
| Zimtaldehyd | 71 | 19 | 3 | 76.3 | 0.1 | 1.9 | |
| Zimtalkohol | 71 | 15 | 2 | 82.6 | 0,0 | 1.8 | |
| Geraniol | 52 | 8 | 0 | 86.7 | -0.2 | 1.2 | III. |
| α -Amyl-Zimtaldehyd | 26 | 3 | 0 | 89.6 | -0.3 | 0.6 | |

III.2.3. Duftstoffe

Tab. III.2.3.3.: Häufigkeit allergischer Reaktionen (+ versus ++/+++) auf die Komponenten des DM bei Patienten mit einer "+"-Reaktion auf den DM (n= 566) und bei Patienten mit "++/+++"-Reaktionen auf den DM (n= 425).

| Reaktionen auf die Komponenten | Reaktionen auf den DM: + (n=566) | | | | Reaktionen auf den DM: ++/+++ (n=425) | | | |
|--------------------------------|----------------------------------|------|--------|-----|---------------------------------------|------|--------|------|
| | + | % | ++/+++ | % | + | % | ++/+++ | % |
| Eichemoos | 101 | 17,9 | 22 | 3,9 | 81 | 19,1 | 95 | 22,4 |
| Isoeugenol | 51 | 9,0 | 6 | 1,1 | 60 | 14,1 | 56 | 13,2 |
| Hydroxycitronellal | 43 | 7,6 | 3 | 0,5 | 57 | 13,4 | 20 | 4,7 |
| Eugenol | 24 | 4,2 | 1 | 0,2 | 41 | 9,7 | 18 | 4,2 |
| Zimtaldehyd | 30 | 5,3 | 1 | 0,2 | 30 | 7,1 | 20 | 4,7 |
| Zimtalkohol | 28 | 5,0 | 0 | 0 | 32 | 7,5 | 16 | 3,8 |
| Geraniol | 20 | 3,5 | 0 | 0 | 26 | 6,1 | 8 | 1,9 |
| α -Amyl-Zimtaldehyd | 11 | 1,9 | 0 | 0 | 13 | 3,1 | 2 | 0,5 |

Bei allen diesen Überlegungen sollte nicht vergessen werden, dass die ermittelten Prävalenzen von Sensibilisierungen abhängig sind vom Umfang der Exposition gegenüber den Allergenen. Es wurde zwar wiederholt gezeigt, dass die Substanzen des DM in verschiedenen Kategorien von Verbrauchsgütern vorkommen (12, 14, 15, 63, 64,), dass aber gerade die allergologisch weniger bedeutenden Substanzen (Geraniol und alpha-Amyl-Zimtaldehyd) in großen Mengen eingesetzt werden, und die Substanzen der Gruppe I deutlich weniger. Das bedeutet, dass die Höhe der Exposition nicht mit der Allergiequote übereinstimmt. Daraus wäre in Übereinstimmung mit tierexperimentellen Studien [61] zu folgern, dass die Substanzen der Gruppe I auch potentere Allergene sind, ihre Einstufung als bedeutende Allergene nicht nur quantitativ sondern auch qualitativ zu rechtfertigen ist.

Für den öffentlichen Gesundheitsschutz ergibt sich als wichtige Konsequenz eindeutig, dass der Einsatz der Substanzen der Gruppe I deutlich zu begrenzen ist, wenn sie nicht gar aus dem Markt genommen werden sollten. Der Einsatz der Substanzen der Gruppe II sollte zurückhaltend, in reduzierter Einsatzkonzentration erfolgen. In der Kennzeichnung aller möglichen, wichtigen, nur verdächtigen oder gar völlig zu vernachlässigenden "allergenen" Duftstoffen auf Verbrauchsgütern sehen wir hingegen nicht den idealen Weg (http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out98_en.pdf). Die Kennzeichnung alleine führt nur dann zu einem verminderten Einsatz der Stoffe, wenn die Industrie darin ein verkaufsminderndes Moment befürchtet. Wird die Kennzeichnungspflicht hingegen achselzuckend zur Kenntnis genommen, dann ändert sich auch an bedenklichen Expositionen nichts. Verzichtet die Industrie im anderen Extrem gänzlich auf den Einsatz aller der von der EU zur Kennzeichnung bestimmten Stoffe, dann stellt sich eindeutig die Ersatzstoffproblematik ein. Wie schon bei anderen Allergenen, z.B. Nickel (III.2.2) oder den Isothiazolinonen (III.2.14.) sehen wir den besten Weg zur Prävention in der weitgehenden Ausschaltung der als bedeutsam identifizierten Noxe, und nicht in einer pauschalen, undifferenzierten Deklaration.

Literatur

1. DeGroot AC, Frosch PJ (1997) Adverse reactions to fragrances. A clinical review. *Contact Dermatitis* 36:57-86
2. Scheinman PL (1996) Allergic Contact Dermatitis to Fragrance: A Review. *Am J Contact Derm* 7 (2):65-76
3. Hostynek JJ, Magee PS, Maibach HI (1998) Identification of fragrance sensitizers by QSAR. in: PJ Frosch, JD Johansen, IR White (Eds), *Fragrances - Beneficial and Adverse Effects*, Springer Berlin, Heidelberg, New York:57-65
4. Jackson EM (1998) Masking fragrances revisited. *Am J Contact Dermatitis* 9:193-195
5. Frosch PJ, Johansen JD, White IR (1998) *Fragrances. Beneficial and Adverse Effects*, Springer, Berlin Heidelberg New York
6. Sainio EL, Kanerva L (1995) Contact allergens in toothpastes and a review of their hypersensitivity. *Contact Dermatitis* 33:100-105
7. Beswick SJ, Ramsay HM, Tan BB (1999) Contact dermatitis from flavourings in chewing gum. *Contact Dermatitis* 40:49-50
8. Malten KE (1979) Four Bakers Showing Positive Patch-Tests To A Number of Fragrance Materials, Which Can Also Be Used As Flavors. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 59 (Suppl. 85):117-121
9. Rastogi SC, Lepoittevin J-P, Johansen JD, Frosch PJ, Menne T, Bruze M, Dreier B, Andersen KE, White IR (1998) Fragrances and other materials in deodorants: search for potentially sensitizing molecules using combined GC-MS and structure activity relationship (SAR) analysis. *Contact Dermatitis* 39:293-303
10. Johansen JD, Rastogi SC, Andersen KE, Menné T (1997) Content and reactivity to product perfumes in fragrance mix positive and negative eczema patients. A study of perfumes used in toiletries and skin-care products. *Contact Dermatitis* 36:291-296

III.2.3. Duftstoffe

11. Johansen JD, Rastogi SC, Menné T (1996) Contact allergy to popular perfumes: assessed by patch test, use test and chemical analysis. *Br J Dermatol* 135:419-422
12. Rastogi SC, Heydorn S, Johansen JD, Basketter DA (2001) Fragrance chemicals in domestic and occupational products. *Contact Dermatitis* 45:221-225
13. Comer KM (1988) Carpet deodorizer as a contact allergen in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 193:1553-4
14. Rastogi SC, Johansen JD, Menné T, Frosch P, Bruze M, Andersen KE, Lepoittevin JP, Wakelin S, White IR (1999) Contents of fragrance allergens in children's cosmetics and cosmetic-toys. *Contact Dermatitis* 41:84-88
15. Rastogi SC, Johansen JD, Menne T (1996) Natural ingredients based cosmetics. Content of selected fragrance sensitizers. *Contact Dermatitis* 34:423-426
16. Rastogi SC (1998) Contents of sensitizing fragrance materials in natural ingredient based cosmetics. in: PJ Frosch, JD Johansen, IR White (Eds), *Fragrances - Beneficial and Adverse Effects*, Springer Berlin, Heidelberg, New York:113-120
17. Scheinman PL (1997) Is it really fragrance-free. *Am J Contact Derm* 8:239-242
18. Weiss RR, James WD (1997) Allergic contact dermatitis from aromatherapy. *Am J Contact Derm* 8:250-251
19. Nielsen NH, Linneberg A, Menne T, Maden F, Frolund L, Dirksen A, Jorgensen T (2001) Allergic contact sensitization in an adult Danish population: two cross-sectional surveys eight years apart (The Copenhagen Allergy Study). *Acta Derm Venereol* 81:31-34
20. Nielsen NH, Menné T (1992) Allergic contact sensitization in an unselected danish population - the Glostrup allergy study, Denmark. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 72:456-60
21. Schnuch A, Uter W, Geier J, Gefeller O (2002) Epidemiology of contact allergy: an estimation of morbidity employing the clinical epidemiology and drug utilisation research (CE-DUR) approach. *Contact Dermatitis* 47:32-39
22. Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ (2002) Another look at allergies to fragrances: frequencies of sensitization to the fragrance mix and its constituents. Results from the IVDK. *Exogenous Dermatology*:accepted for publication
23. Brun R (1982) Evolution des facteurs d'eczéma de contact dans une population. *Epidémiologie* 1975-1981. *Dermatologica* 165:24-29
24. Schnuch A, Uter W, Lehmacher W, Fuchs Th, Enders F, Arnold R, Bahmer F, Brasch J, Diepgen TL, Frosch PJ, Henseler T, Müller St, Peters K-P, Schulze-Dirks A, Stary A, Zimmermann J (1993) Epikutantestung mit der Standardserie - Erste Ergebnisse des Projektes "Informationsverbund Dermatologischer Kliniken" (IVDK). *Dermatosen* 41:60-70
25. Treudler R, Richter G, Geier J, Schnuch A, Orfanos CE, Tebbe B (2000) Increase of sensitization to oil of turpentine: Recent data from a multicenter study on 45005 patients from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *Contact Dermatitis* 42:68-73
26. Riehle A, Wichmann J, Ring H-E, Schäfer T (2002) Alternativmedizin und Allergien: Lebenszufriedenheit, Kontrollüberzeugung zu Gesundheit und Krankheit sowie Lebensqualität. *Allergo J* 11:447-451
27. Hausen BM, Brinkmann J, Dohn W (1992/1994) *Lexikon der Kontaktallergene*, Ecomed Fachverlag, Landsberg am Lech
28. Hausen BM, Simatupang T, Bruhn G, Evers P, Koenig WA (1995) Identification of New Allergenic Constituents and Proof of Evidence for Coniferyl Benzoate in Balsam of Peru. *Am J Contact Derm* 6:199-208
29. Hausen BM (2001) Contact allergy to balsam of Peru. II. Patch test results in 102 patients with selected balsam of Peru constituents. *Amer J Contact Dermatitis* 12:93-102
30. Larsen WG (1998) How do we test for fragrance allergy?. in: PJ Frosch, JD Johansen, IR White (Eds), *Fragrances - Beneficial and Adverse Effects*, Springer Berlin, Heidelberg, New York:76-82
31. DeGroot AC, Frosch PJ (1998) Fragrance as a cause of contact dermatitis in cosmetics: clinical

III.2.3. Duftstoffe

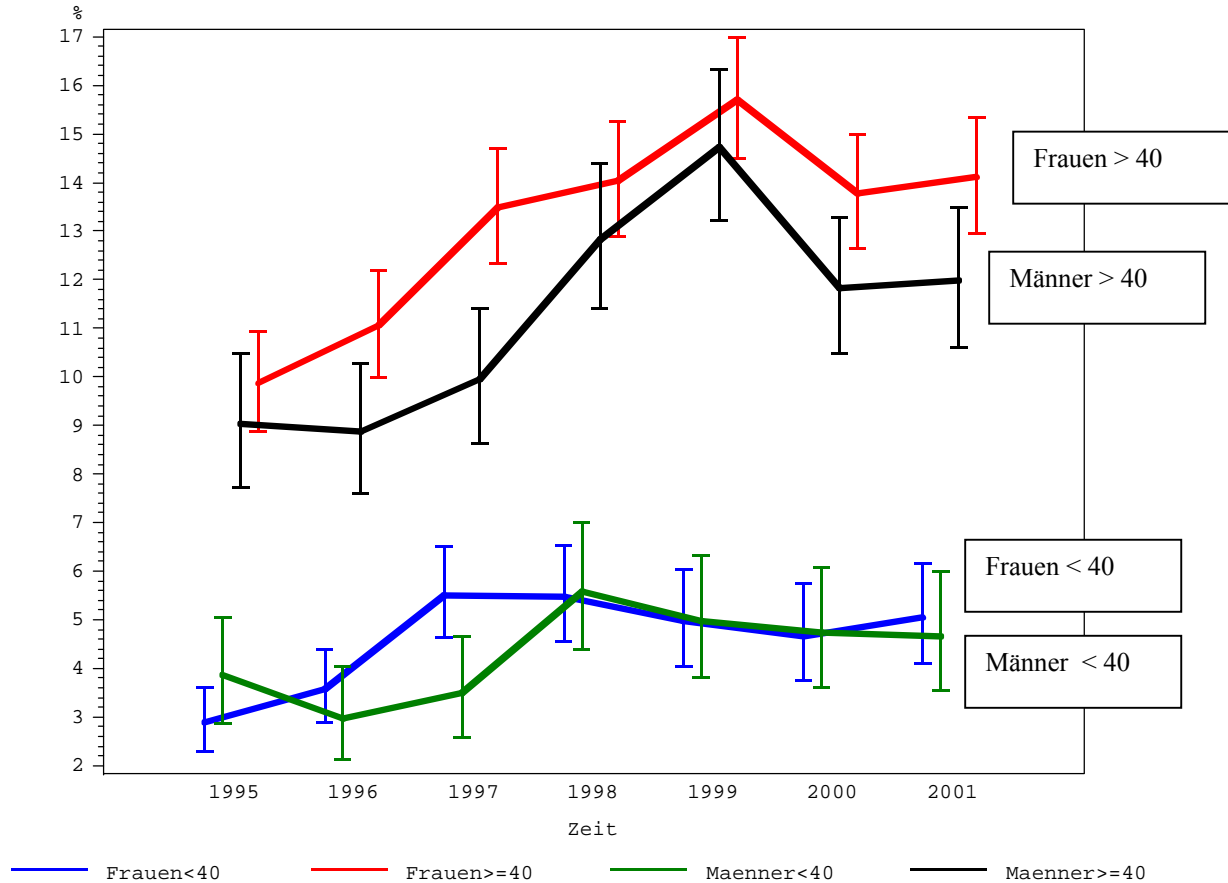
- aspects and epidemiological data. in: PJ Frosch, JD Johansen, IR White (Eds), *Fragrances - Beneficial and Adverse Effects*, Springer Berlin, Heidelberg, New York:66-75
32. Larsen W, Nakayama H, Lindberg M, Fischer T, Elsner P, Burrows D, Jordan W, Shaw S, Wilkinson J, Marks Jr J, Sugawara M, Nethercott J (1996) Fragrance contact dermatitis: A worldwide multicenter investigation (part I). *Am J Contact Derm* 7 (2):77-83
 33. Frosch PJ, Johansen JD, Menne T, Pirker C, Rastogi C, Andersen KE, Bruze M, Goossens A, Lepoittevin JP, White IR (2002) Further important sensitizers in patients sensitive to fragrances. II. Reactivity to essential oils. *Contact Dermatitis* 47:279-287
 34. Frosch PJ, Johansen JD, Menne T, Pirker C, Rastogi SC, Andersen KE, Bruze M, Goossens A, Lepoittevin JP, White IR (2002) Further important sensitizers in patients sensitive to fragrances*. *Contact Dermatitis* 47:78-85
 35. Frosch PJ, Johansen JD, Menné T, Rastogi SC, Bruze M, Andersen KE, Lepoittevin JP, Giménez-Arnau E, Pirker C, Goossens A, White IR (1999) Lyrall (R) is an important sensitizer in patients sensitive to fragrances. *Br J Dermatol* 141:1076-1083
 36. Hausen BM, Bottenbruch S (2001) Lyrall-Allergie. *Akt Dermatol* 27:310-314
 37. Geier J, Brasch J, Schnuch A, Lessmann H, Pirker C, Frosch PJ (2002) Lyrall(R) has been included in the patch test standard series in Germany. *Contact Dermatitis* 46:295-297
 38. Frosch PJ, Pilz B, Andersen KE, Burrows D, Camarasa JG, Doms-Goossens A, Ducombs G, Fuchs T, Hannuksela M, Lachapelle JM, Lahti A, Maibach HI, Menne T, Rycroft RJG, Shaw S, Wahlberg JE, White IR, Wilkinson JD (1995) Patch testing with fragrances: results of a multicenter study of the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group with 48 frequently used constituents of perfumes. *Contact Dermatitis* 33:333-342
 39. Johansen JD, Andersen TF, Veien N, Avnstorp C, Andersen KE, Menne T (1997) Patch Testing with Markers of Fragrance Contact Allergy. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 77:149-53
 40. Gimenez-Arnau A, Gimenez-Arnau E, Serra-Baldrich E, Lepoittevin JP, Camarasa JG (2002) Fragrance contact dermatitis task of research. 20 World Congr 2002 - *Ann Dermatol Venereol* 129:1S93 Abstr CC0453
 41. Johansen JD, Rastogi SC, Bruze M, Andersen KE, Frosch P, Dreier B, Lepoittevin JP, White I, Menne T (1998) Deodorants: a clinical provocation study in fragrance-sensitive individuals. *Contact Dermatitis* 39:161-165
 42. Peter C, Hoting E (1993) Anwendungstest mit parfümierten Kosmetika bei Patienten mit positivem Epikutantest auf Duftstoff-Mischung. *Derm Beruf Umwelt* 41:237-41
 43. Enders F, Przybilla B, Ring J (1991) Patch testing with fragrance-mix and its constituents: discrepancies are largely due to the presence of absence of sorbitan sesquioleate. *Contact Dermatitis* 24:238-9
 44. Wöhrl S, Hemmer W, Focke M, Götz M, Jarisch R (2001) The significance of fragrance mix, balsam of Peru, colophony and propolis as screening tools in the detection of fragrance allergy. *Brit J Dermatol* 145:268-273
 45. Brites MM, Goncalo M, Figueiredo A (2000) Contact allergy to fragrance mix - a 10-year study. *Contact Dermatitis* 43:181-182
 46. Johansen JD, Menné T (1995) The fragrance mix and its constituents: a 14-year material. *Contact Dermatitis* 32:18-23
 47. Johansen JD (1998) Quantitative aspects in patch testing and usage tests. in: PJ Frosch, JD Johansen, IR White (Eds), *Fragrances - Beneficial and Adverse Effects*, Springer Berlin, Heidelberg, New York:100-105
 48. Hotchkiss SAM (1998) Absorption of fragrance ingredients using in vitro models with human skin. in: PJ Frosch, JD Johansen, IR White (Eds), *Fragrances - Beneficial and Adverse Effects*, Springer Berlin, Heidelberg, New York:125-135
 49. Almirall M, Montana J, Escribano E, Obach R, Domenech Berrozpe J (1996) Effect of d-Limonene, alpha-Pinene and Cineole on in vitro Transdermal Human Skin Penetration of Chlorpromazine and Haloperidol. *Arzneim Forsch* 46 II (7):676-680; *Drug Res*
 50. Iwata N, Suzuki K, Minegishi K-i, Kawanishi T, Hara S, Endo T, Takahashi A (1993) Induction of

III.2.3. Duftstoffe

- cytochrome P450 1A2 by musk analogues and other inducing agents in rat liver. *Eur J Pharmacol - Environ Toxicol Pharmacol Section* 248:243-50
51. Fisher AA (1986) Compound ("synergistic") allergy to contactants. *Cutis* 38:101-2
 52. McLelland J, Shuster S (1990) Contact dermatitis with negative patch tests: the additive effect of allergens in combination. *Br J Dermatol* 122:623-30
 53. Krasteva M, Garrigue JL, Horrand F, Tchou I, Descotes J, Nicolas JF (1996) Suboptimal non-inflammatory concentrations of haptens may elicit a contact sensitivity reaction when used as a mix. *Contact Dermatitis* 35:279-82
 54. Johansen JD, Skov L, Volund A, Andersen K, Menne T (1998) Allergens in combination have a synergistic effect on the elicitation response: a study of fragrance-sensitized individuals. *Br J Dermatol* 139:264-270
 55. Sieben S, Niederau D, Hertl M, Merk HF (1997) Contact dermatitis to fragrances: immunological investigations of peripheral and lesional T-lymphocytes. *J Invest Dermatol* 109:441 (Abs 227)
 56. Larsen W (1994) Perfumes. in: R Baran, HI Maibach (Eds), *Cosmetic Dermatology*, Martin Dunitz, London:21-25
 57. Hendriks SA, van-Ginkel CJ (1999) Evaluation of the fragrance mix in the European standard series. *Contact Dermatitis* 41:161-162
 58. Katsarma G, Gawkrödger DJ (1999) Suspected fragrance allergy requires extended patch testing to individual fragrance allergens. *Contact Dermatitis* 41:193-197
 59. Malanin G, Ohela K (1989) Allergic reactions to fragrance-mix and its components. *Contact Dermatitis* 21:62-3
 60. Wilkinson JD, Andersen K, Camarasa J, Ducombs G, Frosch P, Lahti A, Menné T, Rycroft RJG, White I (1989) Preliminary results on the effectiveness of two forms of fragrance mix as screening agents for fragrance sensitivity. in: PJ Frosch, A Dooms-Goossens, J-M Lachapelle, RJG Rycroft, RJ Scheper (Eds), *Current Topics in Contact Dermatitis*, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York:127-31
 61. Basketter DA, Kimber I (1997) The local lymph node assay as a quantitative predictor of skin sensitization potency. *Hum Exp Toxicol* 16:375
 62. Majeti VA, Suskind RR (1977) Mechanism of cinnamaldehyde sensitization. *Contact Dermatitis* 3:16-8
 63. Rastogi SC, Johansen JD, Frosch P, Menné T, Bruze M, Lepoittevin JP, Dreier B, Andersen KE, White IR (1998) Deodorants on the European market: quantitative chemical analysis of 21 fragrances. *Contact Dermatitis* 38:29-35
 64. Barany E, Loden M (2000) Content of fragrance mix ingredients and customer complaints of cosmetic products. *Amer J Contact Dermatitis* 11:74-79

III. 2. 4. Perubalsam

Abb. III.2.4.1.: Perubalsam-Sensibilisierung 1995-2001



Perubalsam (CAS 8007-00-9, Balsamum peruvianum, engl. "Balsam of Peru", INCI: MYROXYLON PEREIRAE) wird aus dem Wundsekret des Perubalsambaumes, *Myroxylon balsamicum* (L.) HARMS var. *pereirae* (ROYLE) HARMS, synonym *Myroxylon pereirae* (ROYLE) KLOTZSCH gewonnen, das nach gezielter thermischer Schädigung austritt [1]. Hauptbestandteile der aromatisch vanilleartig riechenden, dunkelbraunen Flüssigkeit sind Benzylester der Zimt- und Benzoesäure (35 - 75%), bis zu 30% Zimtsäure, bis etwa 10% Benzoesäure, ca. 5% alpha- und beta-Nerolidol, Benzylalkohol sowie meist weniger als 1% Zimtalkohol, Benzylferulat, Benzylisofeulolat, Zimtsäurecinnamylester, Coniferylalkohol, Coniferylbenzoat, Eugenol, Isoeugenol, Farnesol, Vanilin, sowie weitere Bestandteile in Spuren [2-5]. Die Zusammensetzung variiert in Abhängigkeit von der Herkunft sowie anderen Faktoren; darüber hinaus wird Perubalsam gelegentlich mit anderen Naturstoffen wie Terpentin, Styryx oder Kolophonium verschnitten [1].

III.2.4. Perubalsam

Das Stoffgemisch weist eine gewisse antiseptische und granulationsfördernde Wirkung auf, die externe oder innerliche Anwendung gilt heute allerdings als obsolet [1]. Perubalsam kann jedoch als Geschmacks- bzw. Geruchskorrigens in Gurgellösungen u.ä., kosmetischen Produkten wie Seifen, Shampoos oder Lippenstiften, sowie Süßspeisen, Tabak und Getränken eingesetzt werden [1, 6]. Hausen berichtet, dass Perubalsam zu den wichtigsten Ingredienzien bei der Aromatisierung von Tabak zählt [7]. Insofern kann auch über eine orale (Süßigkeiten) oder inhalative (Rauchen) Exposition bei Perubalsam-Sensibilisierten ein allergisches Kontaktekzem unterhalten werden (7). Nach den Richtlinien der IFRA ("International Fragrance Association") sollte der Einsatz bei Produkten, die für den Hautkontakt bestimmt sind, unterbleiben, wengleich Extrakte oder Destillate aus Perubalsam in einer Konzentration bis zu 0,4% verwendet werden können [IFRA-Guidelines, <http://www.ifraorg.org>].

Während Perubalsam früher als Indikator für eine Duftstoff-Allergie angesehen wurde (z.B. [5]), gilt heute der Duftstoff-Mix (s.o.) als diesbezüglich geeigneter. Gleichzeitige Reaktionen auf beide Allergengemische werden jedoch nicht selten beobachtet. In einer unveröffentlichten Auswertung von IVDK-Daten waren von 2808 Perubalsam-Allergikern 44,3% auch gegenüber dem Duftstoff-Mix allergisch. Auch Kopplungen mit zahlreichen anderen Allergenen (wie Lanolin (15,4%) und Kolophonium (13,4%)) wurde festgestellt. Andererseits ist die isolierte Perubalsam-Allergie selten: nur 13,8% reagierten isoliert auf diesen Stoff. Eine Zunahme der Sensibilisierungsquote bei epikutan getesteten Patienten parallel zur Zunahme beim Duftstoff-Mix wurde beschrieben [8]. Für 1996 lag die Quote in den Kliniken des IVDK bei 7,4%, wobei ältere Patienten und vor allem Patienten mit Unterschenkelekzem höhere Sensibilisierungsquoten aufwiesen [9]. Im Jahre 2001 hatte die Quote 9,8% erreicht (Tab III.2.1.3.). Die Abb. III.2.4.1. und die Tab III.2.1.1. und III.2.1.2. zeigen die deutlich stärkere Betroffenheit der älteren Jahrgänge sowie den Anstieg der Sensibilisierungen seit 1995. Obwohl hier nicht Gegenstand der Darstellung, ist die Häufung der Perubalsam-Allergie in bestimmten Berufen erwähnenswert, wie z.B. bei Glasmachern, Keramikern und Töpfern (prevalence ratio: 1,79 (KI:0.93-3.13)), die sicher noch weitere Aufmerksamkeit verdient [10]. Die klinische Relevanz der Perubalsam-Allergie ist jedoch häufig nicht zu ermitteln [11]. In unserem Datenbestand wurde bei der Relevanzangabe in der Regel auf eine vermutete Duftstoff-Unverträglichkeit abgehoben.

Neben kontaktallergischen Reaktionen vom Spättyp werden auf Perubalsam - wie auch auf einen Teil der Inhaltsstoffe (Benzoessäure [12]) - (nicht-immunologische) urtikarielle Sofortreaktionen beobachtet [13, 14, 15]. Tierexperimentelle Untersuchungen konnten die sensibilisierende Potenz von Perubalsam [16] bestätigen, wo-

III.2.4. Perubalsam

bei Coniferylbenzoat als Einzelsubstanz mit der stärksten sensibilisierenden Wirkung identifiziert wurde [4]. Wegen der Instabilität dieser Substanz ist jedoch nicht sicher, ob nicht andere, stabilere Verbindungen die wichtigsten Allergene darstellen, wie z.B. Zimtsäure- und (Iso-) Ferulasäureester oder oxidierte Bestandteile der Harzfraktion.

(Zur Bedeutung der Perubalsam-Allergie im Verhältnis zur Duftstoff- und Terpentinöl-Allergie vgl. Abschnitt III.2. 3)

Literatur

1. Hänsel R, Keller K, Rimpler H, Schneider G (1993) Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Drogen E-O. Springer Verlag, Berlin:894-902
2. Hausen BM, Wollenweber E (1988) Propolis allergy. (III). Sensitization studies with minor constituents. *Contact Dermatitis* 19:296-303
3. Hausen BM, Evers P, Stüwe HT, König WA, Wollenweber E (1992) Propolis allergy (IV). Studies with further sensitizers from propolis and constituents common to propolis, poplar buds and balsam of Peru. *Contact Dermatitis* 26:34-44
4. Hausen BM, Simatupang T, Bruhn G, Evers P, Koenig WA (1995) Identification of New Allergenic Constituents and Proof of Evidence for Coniferyl Benzoate in Balsam of Peru. *Am J Contact Derm* 6:199-208
5. Hjorth N (1961) Eczematous allergy to balsams allied perfumes and flavouring agents. With special reference to balsam of Peru. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 41 (Suppl. 46):11-216
6. Wurm G (1990) Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Waren und Dienste. Springer Verlag, Berlin:644 und 689
7. Hausen BM (2001) Rauchen, Süßigkeiten, Perubalsam - ein circulus vitiosus ? Beobachtungen zur Perubalsamallergie. *Akt Dermatol* 27:136-143
8. Katsarou A, Kalogeromitros D, Armenaka M, Koufou V, Davou E, Koumantaki E (1997) Trends in the results of patch testing to standard allergens over the period 1984-1995. *Contact Dermatitis* 37:245-246
9. Brasch J, Geier J, Schnuch A (1998) Differenzierte Kontaktallergenlisten dienen der Qualitätsverbesserung. *Hautarzt* 49:184-191
10. Uter W, Gefeller O, Geier J, Lessmann H, Pfahlberg A, Schnuch A (2001) Epidemiologische Untersuchungen zur Abhängigkeit der Kontaktsensibilisierungen gegen wichtige "ubiquitäre" Allergene von arbeitsbedingten sowie individuellen Faktoren. Im Auftrag der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Berlin, Forschungsvorhaben F 5156
11. Niinimäki A (1984) Delayed-type allergy to spices. *Contact Dermatitis* 11:34-40
12. Lammintausta K, Maibach HI, Wilson D (1988) Mechanisms of subjective (sensory) irritation. Propensity to non-immunologic contact urticaria and objective irritation in stingers. *Derm Beruf Umwelt* 36:45-9
13. Forsbeck M, Skog E (1977) Immediate reactions to patch tests with balsam of Peru. *Contact Dermatitis* 3:201-5
14. Katsarou A, Armenaka M, Ale I, Koufou V, Kalogeromitros D (1999) Frequency of immediate reactions to the European standard series. *Contact Dermatitis* 41:276-279
15. Temesvari E, Soos G, Podanyi E, Kovacs I, Nemeth I (1978) Kontakturtikaria durch Perubalsam. *Derm Beruf Umwelt* 26:81-2
16. Hausen BM, Brinkmann J, Dohn W (1992/1994) Lexikon der Kontaktallergene, Ecomed Fachverlag, Landsberg am Lech

III. 2. 5. Kobalt (Kobalt(II)chlorid)

Kobalt (Cobalt, CAS 7440-48-4) wird in Legierungen für Hart- und Sintermetalle, Magnete, Maschinenbauteile und zusammen mit Wolframcarbid für Schneidwerkzeuge verwendet. Komplex gebundenes Kobalt katalysiert z.B. bei der Oxo-Synthese die Bildung von Alkoholen aus Olefinen [1]. Expositionsmöglichkeiten können sich in der Metallindustrie durch direkten Kontakt zu Kobalt-haltigen Metallen und Metallstäuben [2, 3] oder gebrauchten Schneidölen oder Schmier- und Kühlschmiermitteln ergeben [4, 5]. Eine Exposition gegen Kobaltsalze (z.B. Kobaltchlorid, CAS 7646-79-9; Kobaltphosphat, CAS 13455-36-2; Kobaltsulfat, CAS 10124-43-3) oder Kobaltoxid (CAS 1307-96-6) als Bestandteil der meist blauen oder grünen Färbezusätze ist in der Glas-, Porzellan-, Emaille- oder Keramik-Industrie möglich [6]. Kobaltsalze organischer Säuren (z.B. Kobaltnaphthenat) finden als Sikkative in Farben oder als Trockenstoffe ('Beschleuniger') bei der Härtung von Kunstharzen Verwendung [7, 8].

Zur Testung wird 1% Kobaltchlorid in Vaseline verwendet. Obwohl auf geschädigter Haut bereits mit 10 ppm Kobalt eine Reaktion auslösbar ist [9] wird als Schwellenwert für die Auslösung einer allergischen Reaktion allgemein etwa 0,01-0,1% angesehen [10, 11].

Eine positive Reaktion auf Kobaltchlorid tritt in größeren Testkollektiven bei 5-10% der Patienten auf, und wie ein Vergleich der Tabellen III.2.1.1. und III.2.1.2. zeigt, häufiger bei jungen Frauen [12, 13, 14, 15]. Interessanterweise fanden wir bei einer Auswertung [16], dass ein Zusammenhang zwischen der Reaktionsstärke auf Nickel und einer Begleit-Sensibilisierung auf Kobalt bestand. In Verbindung mit einer erniedrigten "Nickelschwelle" im Epikutantest bei Kobaltsensibilisierten [17] könnte dies für eine (genetische) Disposition der Ni/Co-Sensibilisierung sprechen. Einer aktuellen Untersuchung zufolge waren Kobalt oder Kobaltsalze bei 41 von 2543 Beschäftigten mit berufsbedingtem Kontaktekzem als Ursache genannt. Hierbei handelte es sich vor allem um Drucker, Dreher, Maschinisten, Werkzeugmacher oder Mechaniker. Die Autoren schätzten die Inzidenz einer Kontaktallergie gegen Kobalt auf durchschnittlich 0,03 Fälle pro 10 000 Arbeitsjahre [18].

Isolierte Reaktionen auf Kobalt(-salze) sind relativ selten [10, 19,], häufig ist gleichzeitig eine Sensibilisierung gegen andere Metalle wie Nickel oder Chrom nachweisbar. Die bei Cavalier et al [19] diskutierten Kreuzreaktionen der gegen Kobalt sensibilisierten Tiere auf Nickel oder Chrom wurden in anderen Untersuchungen nicht oder nur in geringem Ausmaß beobachtet [20-22]. 'Kreuzreaktionen' auf Kobalt und andere Metalle sind daher wahrscheinlich Ausdruck einer parallel erworbenen Sensibilisierung infolge Expositionskopplung.

III.2.5. Kobalt

Zement, der Spuren von Kobalt enthält, kann besonders bei Maurern mit einem Chromat-Ekzem zu einer Kobalt-Allergie führen [23, 24]. Die Kobalt-Allergie ist bei Zementexponierten, anders als z.B. bei dem Kollektiv junger Frauen, nicht an eine Nickelallergie gekoppelt, was wiederum für eine spezifische Kobalt-Exposition spricht. Es ist zu befürchten, dass bei einer erfolgreichen Chromat-Minderung im Zement (vgl. III.2.5) Kobalt zum führenden Berufsallergen der Maurer wird [23, 25]. Eine Kopplung wird in geringerem Ausmaß auch bei Dichromat-positiven Frauen beobachtet [26]. In Fallberichten wird über Kobalt-Sensibilisierungen durch Münzen [27], Kobalt-haltiges Viehfutter [28] oder auch ein Kobalt-haltiges Gel, dass zur Iontophorese verwendet wurde [29] berichtet. Außerdem sind eine "airborne contact dermatitis" bei Diamantschleifern [30] sowie Photokontaktdermatitis [31, 32] mit bisher jedoch nicht sicher geklärter Genese beschrieben. Eine Übersicht und weitere Literaturangaben finden sich bei [33].

Bei einigen Beschäftigten der (Hart-)Metall-verarbeitenden Industrie wurde ein berufsbedingtes Asthma durch Kobalt-haltige Stäube oder Aerosole beschrieben. Positive Befunde im RAST sowie positive Intrakutantests mit Kobalt-Pulver oder 1% Kobaltchlorid und die Ergebnisse der bronchialen Provokationstest mit Kobalt(II)chlorid-Lösung deuten auf eine allergische Genese hin [34]

Literatur

1. Falbe J, Regitz M (1990) Römpf Chemie Lexikon, Band 3, 9. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart:2305-2306
2. Fischer T, Rystedt I (1983) Cobalt allergy in hard metal workers. *Contact Dermatitis* 9:115-21
3. Jansing PJ (1988) Cobaltbelastungssituation bei der Hartmetallherstellung. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 23:61-65
4. Elsner P (1991) Metal allergies in patients with cutting fluid dermatitis. *Am J Contact Derm* 2:202-203
5. Wahlberg JE, Lindstedt G, Einarsson O (1977) Chromium, cobalt and nickel in Swedish cement, detergents, mould and cutting oils. *Berufsdermatosen* 25:220-228
6. Gaddoni G, Baldassari L, Francesconi E, Motolese A (1993) Contact dermatitis among decorators and enamellers in hand-made ceramic decorations. *Contact Dermatitis* 28:127-8
7. Wahlberg JE, Wrangsjo K (1985) Is cobalt naphthenate an allergen?. *Contact Dermatitis* 12:225
8. Bedello PG, Goitre M, Alovise V, Cane D (1984) Contact dermatitis caused by cobalt naphthenate. *Contact Dermatitis* 11:247
9. Allenby CF, Basketter DA (1989) Minimum eliciting patch test concentrations of cobalt. *Contact Dermatitis* 20:185-90

III.2.5. Kobalt

10. Rystedt I (1979) Evaluation and relevance of isolated test reactions to cobalt. *Contact Dermatitis* 5:233-8
11. Wahlberg JE (1973) Thresholds of sensitivity in metal contact allergy. 1. Isolated and simultaneous allergy to chromium, cobalt, mercury and/or nickel. *Berufsdermatosen* 21:22-33
12. Aberer W, Reiter E (1991) Kontaktekzem und Epikutantest - Allergenverteilung und Wandel des Spektrums in Wien. *Wien Klin Wochenschr* 103:263-7
13. Castiglioni G, Carosso A, Manzoni S, Nebiolo F, Bugiani M (1992) Results of routine patch testing of 834 patients in Turin. *Contact Dermatitis* 27:182-5
14. Enders F, Przybilla B, Ring J, Burg G, Braun-Falco O (1988) Epikutantestung mit einer Standardreihe - Ergebnisse bei 12026 Patienten. *Hautarzt* 39:779-86
15. Schnuch A, Geier J (1995) Die häufigsten Kontaktallergene im Jahre 1994. Auswertungen aus den Kliniken des IVDK in Zusammenarbeit mit der Deutschen Kontaktallergiegruppe. *Dermatosen* 43:275-278
16. Brasch J, Geier J (1997) Patch test results in schoolchildren. Results from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) and the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Contact Dermatitis* 37:286-293
17. Wahlberg JE, Skog E (1971) Nickel allergy and atopy. Threshold of nickel sensitivity and immunoglobulin E determinations. *Br J Dermatol* 85:97-104
18. Kanerva L, Jolanki R, Estlander T, Alanko K, Savela A (2000) Incidence rates of occupational allergic contact dermatitis caused by metals. *Am J Contact Dermatitis* 11:155-160
19. Cavalier C, Fousereau J, Gille P, Zissu D (1989) Allergy to nickel or cobalt: tolerance to nickel and cobalt samples in man and in the guinea pig allergic or sensitized to these metals. *Contact Dermatitis* 21:72-8
20. Lammintausta K, Pitkanen OP, Kalimo K, Jansen CT (1985) Interrelationship of nickel and cobalt contact sensitization. *Contact Dermatitis* 13:148-52
21. Lidén C, Wahlberg JE (1994) Cross-reactivity to Metal Compounds Studied in Guinea Pigs Induced with Chromate or Cobalt. *Acta Derm Venereol* 74:341-343
22. Wahlberg JE, Lidén C (2000) Cross-reactivity patterns of cobalt and nickel studied with repeated open applications (ROATS) to the skin of guinea pigs. *Am J Contact Dermat* 11:42-48
23. Geier J, Schnuch A (1995) A comparison of contact allergies among construction and nonconstruction workers attending contact dermatitis clinics in Germany - results of the Information Network of Departments of Dermatology from november 1989 to july 1993. *Am J Contact Dermatitis* 6:86-94
24. Irvine C, Pugh CE, Hansen EJ, Rycroft RJG (1994) Cement dermatitis in underground workers during construction of the Channel Tunnel. *Occup Med (Oxf)* 44:17-23
25. Geier J, Schnuch A (1998) Kontaktallergien im Bauhauptgewerbe. Eine Auswertung der Daten des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) 1994-1996. *Dermatosen* 46:109-114
26. Geier J, Schnuch A, Frosch PJ (2000) Contact allergy to dichromate in women. *Dermatosen* 48:4-10
27. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R (1998) Bank clerk's occupational allergic nickel and cobalt contact dermatitis from coins. *Contact Dermatitis* 38:217-218
28. Ratcliffe J, English JS (1998) Allergic contact dermatitis from cobalt in animal feed. *Contact Dermatitis* 39:201-202
29. Chave TA, Warin AP (1999) Allergic contact dermatitis from cobalt in a beauty product. *Contact Dermatitis* 41:236
30. Dooms Goossens AE, Debusschere KM, Gevers DM, Dupre KM, Degreef HJ, Loncke JP, Snauwaert JE (1986) Contact dermatitis caused by airborne agents. A review and case reports. *J Am Acad Dermatol* 15:1-10
31. Manciet JR, Barrade A, Janssen F, Morel P (1995) Contact allergy with immediate and delayed photoaggravation to chromate and cobalt. *Contact Dermatitis* 33:282-284

III.2.5. Kobalt

32. Romaguera C, Lecha M, Grimalt F, Muniesa AM, Mascaró JM (1982) Photocontact dermatitis to cobalt salts. *Contact Dermatitis* 8:383-8
33. Cavalier C, Foussereau J (1995) Kontaktallergie gegen Metalle und deren Salze - Teil II: Nickel, Kobalt, Quecksilber und Palladium. *Derm Beruf Umwelt* 43:152-162
34. Henschler D, Greim (Hrsg.) H (1972/2001)
Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Wiley, Weinheim

III. 2. 6. Chrom (Kaliumdichromat)

Kaliumdichromat, die Epikutantestzubereitung zur Diagnose einer Chromat-Allergie, ist auch im Jahre 2001 mit einer Sensibilisierungsquote von 4,5% nach wie vor ein wichtiges Allergen. (Tab III.2.1.3). Es zeigt sich eine (wahrscheinlich berufsbedingte, s.u.) leichte Bevorzugung der Männer (Tab III.2.1.1 und 2), wenngleich die Quoten der Frauen nicht zu vernachlässigen sind, und wahrscheinlich auf eine besondere Lederexposition (s.u.) zurückgeführt werden muss [1]

Chrom, ein weit verbreitetes, "ubiquitäres" Element, wirkt nicht in metallischer Form allergen, sondern nur in ionisierter Form. Neben der sensibilisierenden Wirkung weisen (lösliche) Chromate toxische Wirkungen auf (Irritation der Atemwegsschleimhäute, "Chrom-Ulcera" der Haut) und stehen im Verdacht einer karzinogenen Wirkung beim Menschen [2, 3]. Allergologisch von Belang ist drei- und sechswertiges Chrom; bei Chromverbindungen beider Oxidationsstufen ist experimentell eine sensibilisierende Wirkung nachgewiesen worden, welche jedoch bei hexavalentem Chrom -ausgeprägter ist als bei trivalentem [2]. Dies hat seinen Grund darin, dass trivalentes Chrom zwar das eigentliche Hapten ist, das an Carrier-Proteine bindet, jedoch die Haut nicht nennenswert penetriert. Demgegenüber penetriert hexavalentes Chrom (z.B. Kaliumdichromat, CAS 7778-50-9) relativ gut und wird anschließend in der Haut durch schwefelhaltige Aminosäuren zu trivalentem Chrom reduziert, welches dann als Hapten fungieren kann [2].

Kontaktmöglichkeiten mit Chromsalzen bzw. Chromaten, die zu einer Sensibilisierung führen, sind in sehr vielen Bereichen beschrieben worden. Der wahrscheinlich erste Bericht erschien 1925 von Parkhurst, der einen betroffenen Blaupausen-Hersteller beschrieb (nach [2]). Zement ist seit vielen Jahren als Auslöser der "Maurerkrätze" bekannt. Am 8. August 1908 erschien in der Presse médicale ein Artikel über die "Zementkrätze" (*La gale du ciment*), die in Zusammenhang gebracht wurde mit der modernen Betonarmierung beim Bau der Pariser Untergrundbahn (Métro). Es ist bemerkenswert, dass im Zusammenhang mit dem Bau des Kanaltunnels zwischen Folkstone und Calais unverändert über dieses Problem berichtet werden musste [4], immerhin war fast ein Jahrhundert vergangen. Anfang der 50er Jahre wurde schließlich auch das Chromat-Salz im Zement als das ursächliche Allergen identifiziert [5]. Sowohl Chromat- als auch Kobaltsalze sind Verunreinigungen im Ton, dessen Beimengung zum Kalk der entscheidende Entwicklungssprung zur Erhöhung der Festigkeit von Kalk war [6]. Hingegen soll der Chromat-Anteil, der durch Abrieb der Stahlkugeln, die zum Mahlen des Zements verwendet werden [7], zu vernachlässigen sein [4]. Der Gehalt der Portlandzemente an wasserlöslichem Chromat unterscheidet sich (nach einer persönlichen Mitteilung der Bau BG, Frankfurt) je nach Herkunft erheb-

lich, und schwankt in Deutschland zwischen 0,3 ppm und 26,5 ppm, wobei der Median von 56 Herstellern bei 8,6 ppm liegt (und damit deutlich die in der TRGS 613 angestrebte Grenze von 2 ppm überschreitet). Chromat-Ionen im Zement führen - typischerweise mit langer Latenzzeit - zu einer Sensibilisierung. Durch Zusatz von Eisensulfat kann das gut wasserlösliche sechswertige Chrom zu dreiwertigem reduziert werden, das im alkalischen Milieu des Zementes als schwerlösliches Chromhydroxid/Chromoxid gebunden bleibt. Daher ist dieser Zusatz geeignet, das Sensibilisierungsrisiko durch Zement substanzial zu senken [8], wie in der ehemaligen DDR [9] sowie in Skandinavien gezeigt werden konnte [10, 11]. Daneben sind nitrilbeschichtete Arbeitshandschuhe zur Prävention des Maurereckzems, aber auch zur Vermeidung irritativer Hautschäden besonders geeignet [12].

Neben der Zugabe von Eisen(II)Sulfat ist auch durch eine veränderte Auswahl der Zement-Grundstoffe, nämlich durch vermehrten Einsatz von Hochofenschlacke¹⁸, eine Reduktion des Gehaltes an 6-wertigem Chrom erreichbar (13). Zement mit einem Schlackenanteil von 60% weist nur noch einen Chromat-Gehalt von 2,3 ppm auf (13). Dieses aus wirtschaftlichen Gründen in bestimmten Regionen vermehrt eingesetzte Verfahren soll zu der über Jahrzehnte zu beobachtenden Verminderung der Chromatsensibilisierungen beigetragen haben (13) (siehe auch Tab. III.2.1.3. Der Anteil des Hochofenzements am Gesamtzementabsatz beträgt etwa 10% (14). Zumindest in Deutschland ist der Portlandzement also noch sehr verbreitet.

Weitere berufliche Sensibilisierungsquellen umfassen zum Beispiel:

- Grundierungsfarben, wobei anscheinend hauptsächlich noch Strontiumchromathaltige Primer in der Flugzeugindustrie eingesetzt werden [2]
- Korrosionsschutz für verzinkte Metallteile; Galvanisierer weisen ein hohes Sensibilisierungsrisiko auf [15]
- Korrosionsschutzmittel in Kühlflüssigkeiten [2]
- Gerbung von Leder, welche allerdings überwiegend mit dreiwertigen Chromlösungen erfolgt (selten auch mit sechswertigem, das dann "in situ" im Leder reduziert wird).
- In der Druckindustrie [16] durch Ätzlösungen, Druckfarben und Reinigungslösungen
- Herstellung von Farbbildröhren [17]
- Schweißrauche [18], bei denen auch eine - seltene - atemwegssensibilisierende Wirkung beschrieben worden ist [2]
- Als Beschleuniger bei Epoxidharz-Systemen [9, 19, 20,]

¹⁸ Die 1250-1500° heiße Hochofenschlacke zerfällt in viele glasige Körnchen (Hüttensand). Dieser wird mit unterschiedlichen Anteilen (64-15%) Portlandzementklinker unter Zusatz von Calciumsulfat vermahlen und man erhält so Hochofenzement (14).

III.2.6. Chrom

- Farbige Glasierungen bei Töpfen [21]
- Lebensmittelchemische Untersuchung von Milch [22]
- Kontakt mit Chromdioxid-Magnetbändern, wobei aus CrO_2 durch Schweiß oder anderweitige Feuchtigkeit sechswertiges Chrom entstehen kann [23]
- Imprägnierungsmittel für Holz. Nach der TRGS 618 sollen Dichromat-haltige Schutzmittel soweit wie möglich ersetzt werden.

Auch (potenziell) außerberufliche Kontakt- und Sensibilisierungsmöglichkeiten bestehen:

- Lederkleidung und -schuhe. Die Gerbung erfolgt zwar mit dreiwertigem Chrom, doch ist durch die Einwirkung von Schweiß eine Oxidation zu 6-wertigem Chrom (Chromat/Dichromat) möglich. Entsprechend stellt eine Hyperhidrose einen erheblichen Risikofaktor für eine Sensibilisierung durch Schuhleder dar [24], bei Handschuhen gilt dies offenbar auch für exogene Durchfeuchtung [25]. Bei hohem Gehalt an löslichem Chrom stellt jedoch eine Hyperhidrose keine notwendige Bedingung dar [26]. Bei Dichromat-Allergikern kann nach erfolgreicher Behandlung versucht werden, ob Schuhe aus chromgegerbtem Leder wieder getragen werden können [27]. Anderenfalls müssten z.B. aus vegetabil oder sämisch gegerbtem Leder hergestellte Produkte getragen werden [28].
- Grüne (Uniform-)Stoffe können - u.U. auch nach mehrmaliger Wäsche - zumindest nach älterer Literatur Dichromat freisetzen [29]
- Zündköpfe einiger Streichholzarten [27]
- Manche homöopathischen Präparate ("Pentarkan Sinnabaum" mit 10 µg Dichromat pro Tablette [30])
- Während früher "Eau de Javel", ein Bleich- und Desinfektionsmittel, ein bekanntes Beispiel für häusliche Dichromat-Exposition war [27], stellen heutzutage Reinigungsmittel wahrscheinlich kein Risiko dar, da durch Kontrolle der Herstellungsverfahren Konzentrationen unter 5 ppm oder sogar 1 ppm eingehalten werden können [31]

Besonderheiten des klinischen Bildes umfassen neben einem für den jeweiligen Kontakt typischen Befall bestimmter Lokalisationen das Phänomen, dass endogene Ekzemformen wie nummuläres ("mikrobielles") oder seborrhoisches Ekzem imitiert werden können [2]. Bekannt ist darüber hinaus die ausgesprochene Chronizität des Chromatekzems selbst nach Allergenmeidung [32], die zu der Bezeichnung "chrome cripple" geführt hat. Die Prognose des Chromatekzems ist schlecht [33, 34], und nur bei einem Berufswechsel zu bessern [35]. Die Testung mit Kaliumdichromat erfolgt nach umfangreichen Dosisfindungsstudien [36] in Europa mit 0,5% in Vas.; dabei muss zwar wie bei anderen Metallsalzen mit (z.T. folliculären [37]) irritativen Reaktio-

nen gerechnet werden, doch führt eine niedrigere Testkonzentration zu einer nicht akzeptablen Quote falsch-negativer Reaktionen [36]. In den USA wird dagegen häufig 0,25% eingesetzt [27]. Ein Nachweis von Chromat-Ionen kann mit dem Diphenylcarbazyd-Test geführt werden [9, 38].

Literatur

1. Geier J, Schnuch A, Frosch PJ (2000) Contact allergy to dichromate in women. *Dermatosen* 48:4-10
2. Burrows D (1984) The dichromate Problem. *Int J Dermatol* 23:215-20
3. Henschler D, Greim (Hrsg.) H (1972/2001) *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*, Wiley, Weinheim
4. Irvine C, Pugh CE, Hansen EJ, Rycroft RJG (1994) Cement dermatitis in underground workers during construction of the Channel Tunnel. *Occup Med (Oxf)* 44:17-23
5. Jaeger H, Pelloni E (1950) Test épicutané aux bichromates, positifs dans l'eczéma au ciment. *Dermatologia* 100:207-16
6. Paulus L (1989) Zur Geschichte des Zements. *CLB Chemie für Labor und Betrieb* 40 (Nr.9):66
7. Cavalier C, Fousseureau J (1995) Kontaktallergie gegen Metalle und deren Salze/Teil I: Chrom und Chromate. *Derm Beruf Umwelt* 43:100-112
8. Fregert S, Gruvberger B, Sandahl E (1979) Reduction of chromate in cement by iron sulfate. *Contact Dermatitis* 5:39-42
9. Luck H, Jentsch G (1988) Chromium dermatitis caused by epoxy resin. *Contact Dermatitis* 19:154-5
10. Roto P, Sainio H, Reunala T, Laippala P (1996) Addition of ferrous sulfate to cement and risk of chromium dermatitis among construction workers. *Contact Dermatitis* 34:43-50
11. Zachariae CO, Agner T, Menne T (1996) Chromium allergy in consecutive patients in a country where ferrous sulfate has been added to cement since 1981. *Contact Dermatitis* 35:83-85
12. Struppek K, Ludwig S (1999) Prävention des Chromat-Ekzems im Baugewerbe. *Dermatosen* 47:13-15
13. Goh CL, Gan SL (1996) Change in cement manufacturing process, a cause for decline in chromate allergy?. *Contact Dermatitis* 34:51-54
14. Falbe J, Reglitz (Hrsg.) M (1992/ 9. Aufl) *Römpp Chemie Lexikon (Band 6)*, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
15. Diepgen TL, Coenraads PJ (2000) The epidemiology of occupational contact dermatitis. in: L Kanerva, P Elsner, JE Wahlberg, HI Maibach (Eds) *Handbook of occupational dermatology*, Springer Berlin Heidelberg New York:3-16
16. Peltonen L, Fräki J (1983) Prevalence of dichromate sensitivity. *Contact Dermatitis* 9:190-4
17. Sinclair S, Hindson C (1989) Chromate in colour television tube manufacture. *Contact Dermatitis* 21:353
18. Zuger C (1982) Chromium in welding fumes. *Contact Dermatitis* 8:69-70
19. Handley J, Burrows D (1994) Dermatitis from hexavalent chromate in the accelerator of an epoxy sealant (PR1422) used in the aircraft industry. *Contact Dermatitis* 30:193-196
20. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R (1996) Occupational allergic contact dermatitis caused by 2,4,6-tris-(dimethylaminomethyl)phenol, and review of sensitizing epoxy resin hardeners. *Int J Dermatol* 35 (3):852-856
21. Heagerty AHM, Wilkinson SM, English JSC (1992) Hand dermatitis in the pottery industry. *Br J*

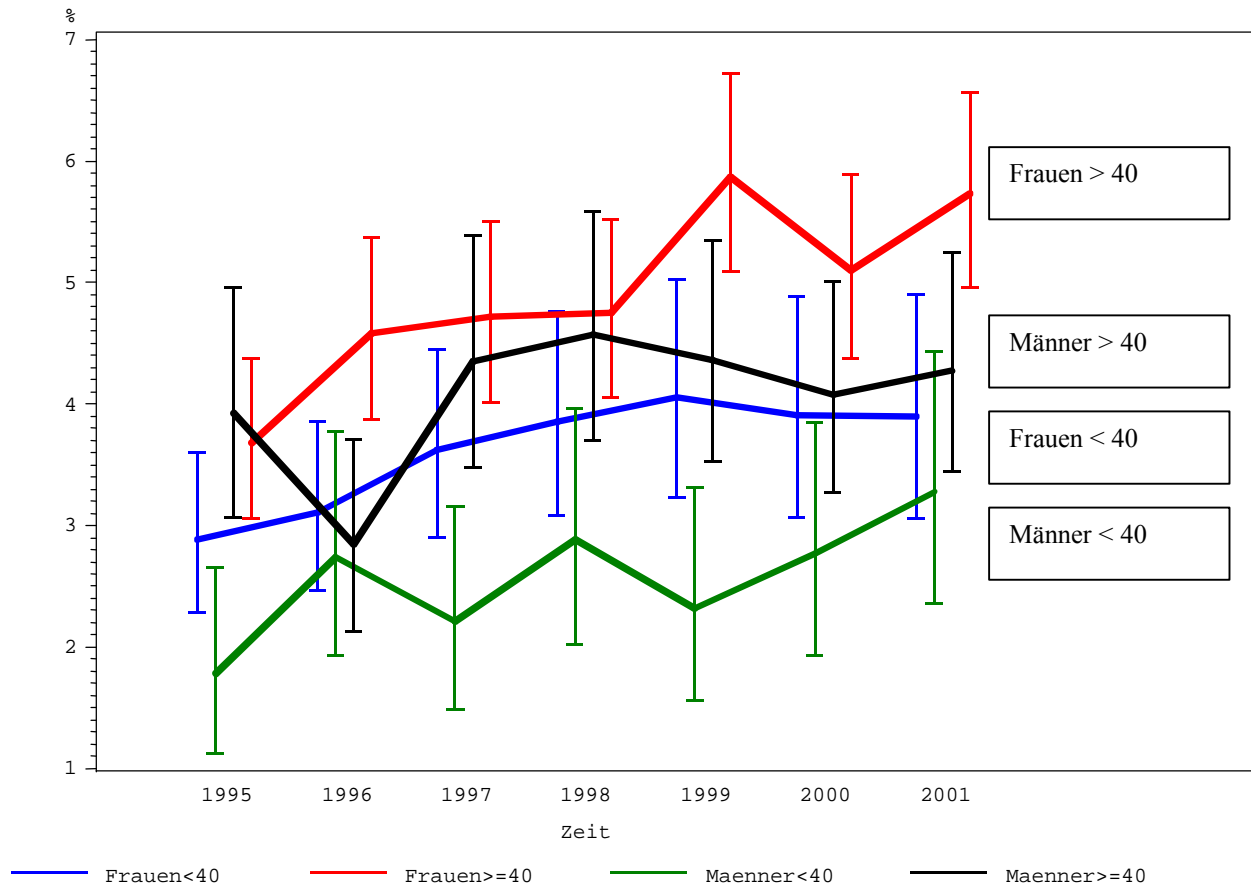
III.2.6. Chrom

Dermatol 127:33

22. Herzog J, Dunne J, Aber R, Claver M, Marks JG Jr (1988) Milk tester's dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 19:503-8
23. Krook G, Fregert S, Gruvberger B (1977) Chromate and cobalt eczema due to magentic tapes. *Contact Dermatitis* 3:60-1
24. Nitschke KD et al. (1991) Dermal sensitization potential and inhalation toxicological evaluation of 4-phenylcyclohexene.. *Am Ind Hyg Assn J* 52:192
25. Fregert S, Gruvberger B (1979) Chromium in industrial leather gloves. *Contact Dermatitis* 5:189
26. Geier J, Nickolaus G, Fuchs Th (1995) Durch Lederschuhe provozierte Psoriasis pustulosa plantaris bei Chromatallergie. *Allergologie* 18:433-5
27. Rietschel RL, Fowler (Eds.) JF (1995/4th ed) *Fisher's Contact Dermatitis*, Williams & Wilkins, Baltimore
28. Frosch PJ, Aberer W (1988) Chrom-Allergie. *Leseranfrage. Dermatologie Beruf Umwelt* 36:168-169
29. Fregert S, Gruvberger B, Goransson K, Norman S (1978) Allergic contact dermatitis from chromate in military textiles. *Contact Dermatitis* 4:223-4
30. van Ulsen J, Stolz E, van Joost T (1988) Chromate dermatitis from a homeopathic drug. *Contact Dermatitis* 18:56-7
31. Basketter DA, Briatico-Vangosa G, Kaestner W, Lally C, Bontinck WJ (1993) Nickel, cobalt and chromium in consumer products: a role in allergic contact dermatitis?. *Contact Dermatitis* 28:15-25
32. Czarnecki N (1979) The persistence of chromate allergy in cement eczema. *Hautarzt* 30:80-83
33. Avnstorp C (1991) Risk factors for cement eczema. *Contact Dermatitis* 25:81-88
34. Burrows D (1981) Prognosis and factors influencing prognosis in industrial dermatitis. *Br J Dermatol* 105:65-70
35. Caggiula AR, McAllister CG, Matthews KA, Berga SL, Owens JF, Miller AL (1995) Psychological stress and immunological responsiveness in normally cycling, follicular-stage women. *J Neuroimmunol* 59:103-111
36. Burrows D, Andersen KE, Camarasa JG, Doooms Goossens A, Ducombs G, Lachapelle JM, Menne T, Rycroft RJ, Wahlberg JE, White IR, I. a, (1989) Trial of 0.5% versus 0.375% potassium dichromate. *European Environmental and Contact Dermatitis Research Group (EECDRG). Contact Dermatitis* 21:351
37. Fischer T, Rystedt I (1985) False-positive, follicular and irritant patch test reactions to metal salts. *Contact Dermatitis* 12:93-8
38. Rycroft RJG, Menné T, Frosch (Eds.) PJ (1995) *Textbook of contact dermatitis*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York (Second Ed)

III. 2. 7. Kolophonium

Abb. III.2.7.1.: Kolophonium-Sensibilisierung 1995-2001



Kolophonium (INCI: COLOPHONIUM; CAS 8050-09-7, engl. colophony, auch "rosin") wird aus dem Baumharz oder durch Extraktion von Baumteilen und Wurzeln aus Koniferenarten (in Europa z.B. *Picea abies* KARST., *Pinus nigra* oder *Pinus sylvestris* L.) gewonnen und ist ein komplexes Gemisch verschiedener Substanzen. Eine weitere Quelle von Kolophonium ist das Tallöl (Tallharz), das bei der Zellstoff-Herstellung in großen Mengen anfällt. Die Zusammensetzung des unbehandelt spröden, rötlich-bräunlichen Kolophoniums variiert in Abhängigkeit von der botanischen und geographischen Herkunft, der Gewinnungsmethode und dem Ausmaß der (Luft-) Oxidation. Hauptbestandteile sind etwa 90% unterschiedliche diterpenoide Harzsäuren wie zum Beispiel Abietinsäure, Laevopimarsäure oder Dehydroabietinsäure, sowie etwa 10% einer Neutralstofffraktion aus Fettsäureestern, Terpenalkoholen und Kohlenwasserstoffen [1]. Natives Kolophonium findet in heute

III.2.7. Kolophonium

geringem Umfang noch Verwendung vor allem in Druckfarben für Zeitungen, Klebstofflösungen und Bindemitteln [1].

Kolophonium wird darüber hinaus zur Verbesserung und Anpassung der technischen Eigenschaften durch vielfältige chemische Umsetzungen modifiziert [2, 3]. Dabei entstehen z.B. Emulgatoren für die Herstellung und Verarbeitung von Natur- und Synthetikgummi, Zusätze für Klebstoffe und Lacke, Rohstoffe für Alkydharze, Bindemittel für Druckfarben, Polituren, Kosmetika, Kaugummi und weitere Produkte. Kolophonium auch mit Acrylaten und Epoxidharzen zu Compound-Werkstoffen verarbeitet [4]. Zu den vielfältigen Derivaten und ihren Einsatzmöglichkeiten ist auf entsprechende ausführlichere Übersichten zu verweisen (u.a. [2-6]).

Während die nativen Bestandteile von Kolophonium ein relativ geringes allergenes Potenzial aufweisen [5, 6] nimmt dies mit zunehmender Oxidation der Stoffe, z.B. durch Luftexposition, deutlich zu, wie in verschiedenen tierexperimentellen Studien gezeigt wurde (Übersicht bei [7]). Ebenso können durch die o.g. Derivatisierung stärker allergen wirkende Substanzen entstehen, außer durch Hydrierung, da hydriertes Kolophonium weniger oxidationsempfindlich ist [8].

In unserer Untersuchung erweist sich Kolophonium mit 4,4% Sensibilisierungsquote als wichtiges Allergen (Tab III.2.1.4). Es findet sich ein leichtes, aber signifikantes Überwiegen bei den Frauen (Tab III.2.1.1). und (Tab III.2.1.2), das möglicherweise durch Abitol (und Derivate)-haltige Kosmetika verursacht sein könnte [9].

Innerhalb des IVDK ist zwischen 1992 und 1998 ein leichter Anstieg der Quote der Kolophonium-Sensibilisierten von 2,8% auf 4,2% beobachtet worden [4]. Dabei ist allerdings ein nennenswerter Anteil von Patienten, die durch modifizierte Derivate sensibilisiert wurden, nicht erfasst, so dass die zusätzliche Testung eines Mixes von Kolophonium-Derivaten, der ständig an die Expositionsbedingungen angepasst wird, empfehlenswert ist [4]. Einen Eindruck von der Vielzahl von Kontaktmöglichkeiten zu Kolophonium (-Derivaten), auch im beruflichen Kontext und zum Teil aerogen, geben die zahlreichen bisher veröffentlichten Fallberichte: Diverse Kleber, Flussmittel für das Weichlöten, Bogenharz für Streichinstrumente, Tallöl-haltige Kühlschmierstoffe, Depilationswachs, Fluorid-Lacke, Behandlung von Ballettschuhen, intensiver Kontakt mit Pinus-Arten. In einer unserer multivariaten Analysen bestand für Floristen und Gärtner (prevalence ratio: 1.51 (KI: 1.0-2.25)) und Metallverformer (spanend) (PR:1.49 (KI:0.96-2.25)) ein wahrscheinlich beruflich bedingtes erhöhtes Risiko einer Kolophonium-Allergie [10].

III.2.7. Kolophonium

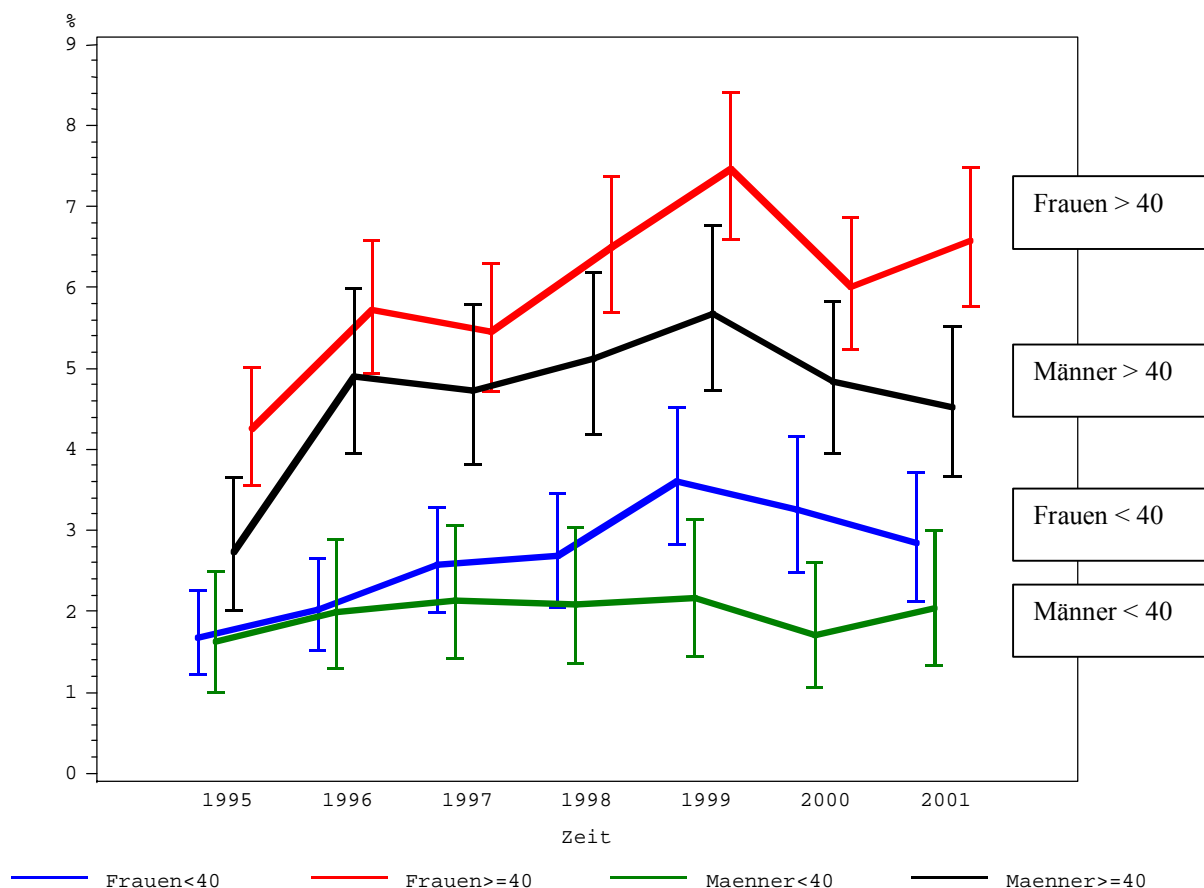
Literatur

1. Falbe J, Regitz M (1990) Römpf Chemie Lexikon, Band 3, 9. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart:2305-2306
2. Hausen BM, Kuhlwein A, Schulz KH (1982) Kolophonium-Allergie. Ein Beitrag zur Herkunft, Chemie und Verwendung von Kolophonium und Kolophonium-modifizierten Produkten. (1. Mitteilung). *Derm Beruf Umwelt* 30:107-15
3. Hausen BM, Kuhlwein A, Schulz KH (1982) Kolophonium-Allergie. Ein Beitrag zur Herkunft, Chemie und Verwendung von Kolophonium und Kolophonium-modifizierten Produkten. (2. Mitteilung). *Derm Beruf Umwelt* 30:145-52
4. Geier J, Hausen BM (2000) Epikutantestung mit chemisch modifiziertem Kolophonium. Ergebnisse einer Studie der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) und des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK). *Dermatosen* 48:43-47
5. Hausen BM, Krueger A, Mohnert J, Hahn H, König WA (1989) Contact allergy due to colophony (III). Sensitizing potency of resin acids and some related products. *Contact Dermatitis* 20:41-50
6. Karlberg AT (1988) Contact allergy to colophony. Chemical identifications of allergens, sensitization experiments and clinical experiences. *Acta Derm Venereol Suppl Stockh* 139:1-43
7. Lessmann H (2002) Kolophonium. In: T Fuchs, W Aberer (Hrsg) - Kontaktekzem und Berufsdermatosen, Teil 1: Kontaktekzem - Pathogenese, Epidemiologie, Klinik, DiagnostikDustri Verlag, Deisenhofen 1
8. Karlberg AT, Boman A, Nilsson JL (1988) Hydrogenation reduces the allergenicity of colophony (rosin). *Contact Dermatitis* 19:22-9
9. Hausen BM, Brinkmann J, Dohn W (1992/1994) Lexikon der Kontaktallergene, Ecomed Fachverlag, Landsberg am Lech
10. Uter W, Gefeller O, Geier J, Lessmann H, Pfahlberg A, Schnuch A (2001) Epidemiologische Untersuchungen zur Abhängigkeit der Kontaktsensibilisierungen gegen wichtige "ubiquitäre" Allergene von arbeitsbedingten sowie individuellen Faktoren. Im Auftrag der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Berlin, Forschungsvorhaben F 5156

III. 2. 8. Lanolin (Wollwachs/Wollwachsalkohole)

Die Wollwachsalkohole sind in ihrer Bedeutung als Allergene zwar umstritten (s.u.), aber in der Allergienhitlisten des IVDK nehmen sie seit Jahren einen führenden Platz ein. Im Jahre 2001 lag die Sensibilisierungsquote bei 4,2% (Tab III.2.1.3). Es findet sich eine deutliche Bevorzugung älterer Jahrgänge (Tab III.2.1.2). und Abb. III.2.8.1. Seit 1995 ist es zu einem Anstieg der Sensibilisierungen gekommen, der als ‚sentinel health event‘ (vgl. Kapitel II.1.) Anlass weiterer Untersuchungen zur Exposition, insbesondere auch zur Qualität der eingesetzten Wollwachse sein sollte. Das Wollwachsalkohol-Derivat Amerchol L-101 weist zwar noch höhere Sensibilisierungsquoten auf [1], aber die Testung mit diesem Stoff wird von uns als problematisch angesehen, da wegen des irritativen Potentials der Testzubereitung eine Reihe der ‚+‘ Reaktionen als "falsch positiv" eingestuft werden müssen.

Abb. III.2.8.1. Wollwachsalkohol-Sensibilisierungen 1995-2001



Wollwachsalkohole finden vor allem Verwendung in verschiedenen Kategorien von Kosmetika und topischen Dermatika, sowie in Haushaltsprodukten [2]. Darüberhinaus finden sie sich

III.2.8. Lanolin (Wollwachsalkohole)

- in Kühlschmierstoffen als Schmierfähigkeitsverbesserer ("anti wear additive") [3],
- in Leder und Pelzen (sicherlich auch in naturbelassenen Schaffellen ...) sowie Textilveredelungsmitteln [4]
- in Möbelpolituren und Schuhcreme [4]
- in Papieren und Druckfarben [4]
- in selbstklebenden Pflastern [5]
- in Schmiermitteln zum Aufziehen von Autoreifen

Die Nomenklatur der aus dem Wollfett gewonnenen Derivate ist insofern verwirrend, als mehrere Begriffe durchaus etwas unterschiedliches bezeichnen, diese jedoch häufig in vereinfachender Absicht synonym gebraucht werden (6).

Ausgangsmaterial ist in allen Fällen Schafswolle, die neben Wollfasern, Wasser, Schmutz und Pestiziden (!) auch Rohwollfett enthält, das durch verschiedene Waschkvorgänge (unter Einsatz von Seifen, Detergentien, organischen Lösungsmitteln, Filtration und Zentrifugieren) herausgelöst und durch unterschiedlich intensive Verfahren, meist Oxidation der übelriechenden und färbenden Bestandteile, zum reinen Wollfett (Adeps lanae, Wollwachs) verarbeitet wird, dem von Liebrich 1880 der Begriff 'Lanolin'(Lana:Wolle; Oleum: Öl) verliehen wurde. Das entwässerte Wollfett wird dann "Wollwachs", Adeps lanae anhydricus (BP, DAB), Lanae cera, Lanolinum anhydricum, Anhydrous Lanolin (USP), Wool fat (BP) genannt. Die Gewinnungsverfahren unterscheiden sich von Hersteller zu Hersteller, und sind nicht nur der Grund für die unterschiedliche Qualität, sondern (wahrscheinlich auch) ein wesentlicher für die unterschiedliche Hautverträglichkeit.

Wollwachs besteht zu 90% aus Fettsäureestern, der Rest wird im wesentlichen gestellt von freien aliphatischen Alkoholen (etwa 5%) und freien Sterolen. Bei den veresterten Alkoholen dominieren Sterole (Cholesterin, Lanosterin u.a.), die verschiedenen aliphatischen Alkohole (mit einem Anteil von etwa 1/3) unterscheiden sich hinsichtlich ihrer C-Kettenlänge, ihrer Hydroxylzahl und Struktur (geradkettig oder verzweigt). Die Strukturcharakteristika der aliphatischen Alkoholfraktion sind wahrscheinlich für die allergene Potenz von Wollwachs verantwortlich (s.u.).

Für kosmetische und medizinische Zwecke wird Wollwachs weiterverarbeitet. Die Derivate werden vor allem als Emulgatoren eingesetzt. Die nationalen Pharmakopoen schreiben nicht nur die Qualität vor (z.B. Hydroxylzahl, Peroxidzahl), sondern auch die Zusammensetzungen.

Lanolin besteht nach DAB 9 zu 65% aus Wollwachs (Adeps lanae), 20% Wasser und 15% dickflüssigem Paraffin, wohingegen nach der Britischen Pharmakopoe (BP) und der USP Lanolin aus 75% Wollwachs und 25% Wasser besteht.

Die Wollwachsalkohole (Alcoholes Lanae (DAB 9)) werden zusammen mit den Wollwachssäuren nach der Verseifung von Adeps lanae (Wollwachs) frei, sie werden in verwirrender Weise auch "Wollwachs" genannt (6). Die Markenzubereitung Eucerit^(R), enthält 75% cyclische (C₂₇- und C₂₈-Sterole) und 25% aliphatische Alkohole.

Die Wollwachsalkoholsalbe (Unguentum Alcoholum Lanae DAB 9) enthält zu 6% Wollwachsalkohole (=Eucerit ®), 0, 5% Cetyl-Stearyl-Alkohol und 93,5% Vaseline. Die Markenzubereitung davon heißt Eucerin^(R) anhydricum.

III.2.8. Lanolin (Wollwachsalkohole)

Nun gibt es zahlreiche Weiterentwicklungen (6) sowohl des Wollwaxes als auch der Wollwachsalkoholzubereitungen, von denen beispielhaft die genannt werden sollen, die von uns allergologisch weiter untersucht worden waren (s.u.):

Wollwachsderivate: Golden Vliess® (RA und ELP), bei dem der Detergentien-, und Pestizid- freier Alkohol-Gehalt reduziert wurde. Ohlan® bei dem die Doppelbindungen der Sterole hydroxyliert wurden.

Wollwachsalkoholderivate: Amerchol® L101 und Amerchol CAB' enthalten die Alkoholfraktion (Multiterinextrakt) eines vorher acylierten oder ethoxylierten Wollwaxes. Die Konzentration der freien Wollwachsalkohole soll in Amerchol etwa 10% in Paraffinöl (L101) bzw. in Vaseline (CAB) betragen (1, 7, 8). Die (partielle) Veresterung dieser Wollwachsalkohole mit Essigsäure (Acetylierung) ergibt Acetulan® (6).

Es ist seit längerem bekannt, dass die allergenen Komponenten der Lanolinallergie vor allem in den freien aliphatischen Alkoholen (aber auch in der Sterol-Fraktion (9, 10, 11, vgl. jedoch 12)) zu suchen sind (13-20). Gelegentlich werden auch Autooxidationsprodukte, Detergentien- oder Pestizidrückstände als Ursache genannt (21, 22). Die neueren, ebenfalls freie Wollwachsalkohole enthaltenden Lanolin-Derivate Amerchol L 101 und Amerchol CAB sind als Sensibilisatoren bekannt (7, 23-26), wengleich hinsichtlich der zahlenmäßigen Bedeutung eine Einschränkung nötig ist (s.o.). Amerchol L 101 wird als Marker für die Wollwachsalkoholallergie vorgeschlagen (25, 26). Reaktionen auf alkoholfreies Lanolin sind sehr selten (18, 27). Die früher als Hauptallergene des Lanolin angeschuldigten Cetyl- (vgl. 15) und Stearylalkohole (14) spielen hier offenbar nicht die entscheidende Rolle (28, 29). In einer unserer Untersuchungen [30] lag eine Wollwachsalkoholallergie bei 14% der Cetylalkoholallergiker und bei 42% der Stearylalkoholallergiker vor. Die relativ starke Kopplung von Wollwachsalkohol- und Stearylalkoholallergie ist wohl eher expositionsbedingt - es bleibt aber eine Strukturkopplung über die aliphatischen Alkohole weiterhin zu diskutieren [30]. Dass die Wollwachsalkoholallergie tatsächlich auf anderen allergenen Komponenten als den C16- (Cetyl-) und C18- (Stearyl-) Alkoholen beruht, machen auch neuere Untersuchungen wahrscheinlich (11, 31, 32). Danach beruht die Reaktion auf Wollwachsalkohole auf C10 bis C15 aliphatischen Alkoholen (11), wobei Laurylalkohol [31] und insbesondere verzweigte aliphatische Diole (und hier das C12 Diol) als allergene Komponenten ermittelt wurden (32). Niedermolekulare (n-Octanol) oder höhermolekulare (Cetyl (C16)- oder Stearyl (C18)- Aliphaten lösten bei den Wollwachsalkoholallergikern keine Reaktion aus (11). Diese Befunde sind mit der Hypothese in Einklang zu bringen, dass Laurylalkohol (C12) zu den wichtigsten Allergenen der Wollwachsalkohole zu zählen ist (31). Er war im Vergleich zu anderen aliphatischen Alkoholen am häufigsten mit der Wollwachsalkoholallergie gekoppelt, nämlich zu 56% (31). Kopplungsreaktionen mit höheren Aliphaten wurden bisher nicht auf Strukturkopplungen ("Kreuzallergie"), sondern auf die als Verunreinigungen darin vorliegenden C10-C15-Alkohole zurückgeführt.

Seit der Erstbeschreibung eines allergischen Kontaktekzems nach Anwendung von Nivea® im Jahre 1922 (33), das auf den Emulgator Eucerin® (=Wollwachsalkohol-salbe) zurückgeführt werden konnte, sind mehr als 100 Publikationen zur "Lanolin-Allergie" erschienen (vgl. 11), doch sie ist bis zum heutigen Tage Gegenstand heftiger Kontroversen geblieben (Neuere Übersichten: 11, 34-36,). BANDMANN und BREIT berichten 1973 von einer Sensibilisierungsrate von 4,03% (37), CRONIN nennt Lanolin unter Bezug auf die Studie der ICDRG (38) und auf eigene Untersuchungen im St.John's Hospital in London ein "signifikantes Allergen" (39), WOLF spricht in Analogie zum "Paraben-Paradox" von einem "Lanolin-Paradox" (36), und KLIGMAN begegnet dem Thema nur noch satirisch-polemisch - im Jahre 1983 mit der Frage "Krise oder Komödie" (12), im Jahre 1998, merklich ärgerlicher, indem er einen "Mythos" konstatiert (35).

Will man hier eine Position beziehen so sind einige Fragen zu diskutieren:

In den 70-iger Jahren wurde wegen der Vermutung falsch negativer Reaktionen bei der Testung mit Eucerin® (Wollwachsalkoholsalbe) zur Diagnostik einer Lanolin-Allergie (=Wollwachs-Allergie) die Testung mit Wollwachsalkoholen 30% in Vaseline eingeführt (19, 37), wobei aber damals schon auf die Möglichkeit häufiger falsch positiver Reaktionen wegen des Reizpotentials hingewiesen wurde. Da die Reaktionen auf Wollwachsalkoholsalbe (Eucerin) eher selten, und die auf Lanolin noch seltener sind (vgl. Zusammenstellung bei (34)), zeigt die Reaktion auf die 30%ige- Wollwachsalkoholzubereitung praktisch nur eine Sensibilisierung gegen die Alkoholfraktion an. Die "Lanolin-Allergie" ist eine Wollwachsalkohol-Allergie, wie übrigens schon SULZBERGER im Jahre 1950 und BANDMANN und REICHENBERGER 1957 vermuteten (40). In unserer Untersuchung [30] reagierten 3% (66/2224) nur auf die 30%-ige Zubereitung, weitere 1,7% (27/2224) auf die 30%-ige und gleichzeitig auf die 6%-ige (Eucerin)-Zubereitung. Wenn für die Wollwachsalkohole ein hohes Irritationspotential (und damit eine Anzahl falsch positiver Fälle) zugestanden werden muss, so gilt dies wohl kaum für die Fälle mit einer Eucerin-Allergie, bei der der Reaktions-Index (s.o.) mit 0.19 keineswegs für häufige irritative Reaktionen spricht [30]. Die Relevanz der Reaktionen wurde in dieser Studie nicht ausgewertet, jedoch ergab eine andere IVDK-Studie aus dem Jahre 1995 eine Rate als relevanter Sensibilisierungen von immerhin 1,6% (41). Eine neuere Veröffentlichung berichtet von fünf Fällen, die mit der 30%-igen Zubereitung erfasst worden waren, und bei denen in allen Fällen eine klinische Relevanz gegeben war (42).

Es ist seit langem bekannt, dass die Wollwachsalkohol-Allergie besonders bei Patienten mit Unterschenkel (Stasis-)Dermatitis beobachtet und im Epikutantest diagnostiziert wird (43-47) (vgl. Kap. III.3.2.), und es wurde gezeigt, dass die dabei

auftretenden multiplen Reaktionen nicht das Ergebnis einer Amplifikation durch schon bestehende Allergien ist (48) - ein Ergebnis, das KLIGMAN z.B. unbeachtet lässt. In einer IVDK-Auswertung (41) lag bei Patienten mit Stasis-Dermatitis die Sensibilisierungsrate gegenüber Wollwachsalkoholen bei 12% und gegenüber dem Derivat Amerchol L 101 bei 16%. Eine Unterschenkeldermatitis war in einer unserer multifaktoriellen Auswertungen mit einem deutlich erhöhten Risiko einer Lanolin-Allergie verbunden (Prevalence Ratio: 4.12 (KI:3.57-4.77) [49]. Die unbestrittene Beobachtung, dass vor allem Patienten mit einer Stasis-Dermatitis betroffen sind, kann jedoch nicht auf die Behauptung ausgedehnt werden ((KLIGMAN (35)), es handele sich in allen diesen Fällen um ein "excited skin syndrom". Die nicht vorhandene Permeation von Lanolin in die gesunde Haut (50) (vgl. jedoch 51) mag erklären, warum die Lanolin-Allergie in der Allgemeinbevölkerung sehr selten beobachtet wird (52), sie ist aber (nach der GLOSTRUP-Allergy-Study (53) nicht "null", wie KLIGMAN fälschlich zitierend behauptet (35). Während dieser experimentelle Untersuchungen zitiert, denen die Induktion einer Sensibilisierung misslang (35), sprechen (nicht berücksichtigte) Befunde am Meerschweinchen (4/30) für eine schwache Sensibilisierungspotenz der freien Alkoholfraktion (54, vgl. auch 2).

Es stellt sich aber die Frage, ob eine im Epikutantest festgestellte Sensibilisierung auf Wollwachsalkohole relevant ist für die verschiedenen mittlerweile entwickelten Derivate, für die eine durchaus unterschiedliche (55), reduzierte (21) oder gar gesteigerte (17) Sensibilisierungsfähigkeit berichtet wurde. Die Beantwortung einer solchen Frage könnte zur Entwicklung weniger potenter allergener Wollwachs beitragen.

Dazu führten wir eine Nachtestung mit neueren Wollwachs- und Wollwachsalkoholderivaten (siehe Einleitung) an 103 Patienten mit einer nachgewiesenen Allergie gegenüber 30% Wollwachsalkoholen durch. Die Frage lautete, ob die eventuell gegen die "neueren" Derivate auftretenden Reaktionen noch eine Funktion der Struktur sind (Alkoholgruppe versus Wachgruppe), oder ob die chemische Modifikation als solche wesentlicher für eine (mögliche) Verringerung der Reaktionen ist. Bemerkenswert ist dabei, dass bei der Retestung wiederum 90% auf die Wollwachsalkohole positiv reagierten, dass aber die neueren Derivate Amerchol L 101 (mit 54,2%) und Acetulan (mit 50,6%) sich nicht wesentlich in ihrer Rate vom Eucerin (66%) unterschieden. Geringer war die Quote auf Adeps lanae (Wollwachs) (30,1%), Lanolin (26,2%). Kaum eine Verbesserung erbrachte das modifizierte Wollwachs OHLan (22,9%), wohin gegen die Quote gegenüber dem anderen modifizierten Wollwachs Golden Vliess deutlich (auf 7%) reduziert war.

Zur Klärung der Frage, ob die Patienten ggf. Strukturgruppenspezifisch reagieren, wurde das Datenmaterial einer *Clusteranalyse* unterzogen (Abb. III.2.8.2). Das Ziel ist dabei, idealtypische Muster zu erkennen. Für unsere Fragestellung konnten drei solche Reaktionsmuster identifiziert werden, denen 85% der Patienten zugeordnet werden konnten. 23% reagierten auf alle 5 ge-

III.2.8. Lanolin (Wollwachsalkohole)

prüften Alkoholderivate (Idealtyp I), 33% zusätzlich auf drei Wachse (Idealtyp II), und 29% schließlich nur auf die Wollwachsalkohole (*Alcholes lanae*) und auf Eucerin anhydricum (Idealtyp III) (Abb. III.2.8.3.). Demnach ist für das Auftreten von "Lanolin-Allergien" das Vorhandensein oder Fehlen von Wollwachsalkoholen entscheidend. Chemische Modifikationen treten demgegenüber als allergie-reduzierender Faktor eindeutig in den Hintergrund. Die dem Idealtyp III angehörenden Patienten scheinen darüberhinaus einer besonders empfindlichen Subpopulation anzugehören.

OLEFFE et al. stellten fest: "Lanolin is not Lanolin...its composition varies with the source" (10). CLARK analysierte 30 Lanolin-Proben und fand einen von 6% bis 12,6% variierenden Anteil freier Alkohole (18). Es stellt sich die Frage, ob vielleicht, weniger in Kosmetika (?), als in anderen Bereichen (2), nämlich Haushaltsprodukte wie Schuhcremes, Möbelpolituren oder industriellen Anwendungen, z.B. in der Metallverarbeitung (Autoindustrie) weniger intensiv verarbeitete und damit preiswertere Produkte, zunehmend eingesetzt werden - eine Vermutung, die von einem Hersteller bestätigt wurde (Beiersdorff - pers. Mitteilung). Die Berichte beruflich bedingter Lanolin-Allergien halten sich aber sehr in Grenzen (56). Andererseits war das Lanolin-Allergie-Risiko bei Patienten mit beruflich bedingter Dermato-se mit einer Odds Ratio von 3.1 deutlich erhöht, nach Gummi-Inhaltsstoffen das Allergen mit dem zweithöchsten Risikofaktor (57). In der erwähnten multifaktoriellen Analyse waren vor allem die Druckerei- und Papierberufe, aber auch Landwirtschaft, Metallarbeit und Bauberufe mit einem (allerdings nicht signifikanten) Risiko behaftet. Man könnte die zunächst naheliegende Vermutung hegen, dass wasserfreie Hautreinigungsmittel ursächlich eine Rolle spielen [57]. In diesem Zusammenhang wäre aber eine uns kürzlich (mündlich) berichtete Episode in einem süddeutschen Automobilwerk zu erwähnen, bei der eine "Epidemie" von Kontaktekzemen bei Arbeitern auftrat, die mit 'Wollwachs' die Autoreifen geschmeidig machten, um sie besser auf die Felgen aufziehen zu können.

Sowenig es gerechtfertigt ist, das Problem auf alle wollwachsalkoholhaltigen Produkte auszudehnen - es gibt zweifelsohne solche, die praktisch nie Allergien hervorrufen, so ist bei der großen Qualitätsschwankung der Produkte kaum Anlass zur Entwarnung gegeben. Wir können uns der Meinung, es handele sich bei dem Phänomen um einen 'Mythos' (KLIGMAN) jedenfalls nicht anschließen.

III.2.8. Lanolin (Wollwachsalkohole)

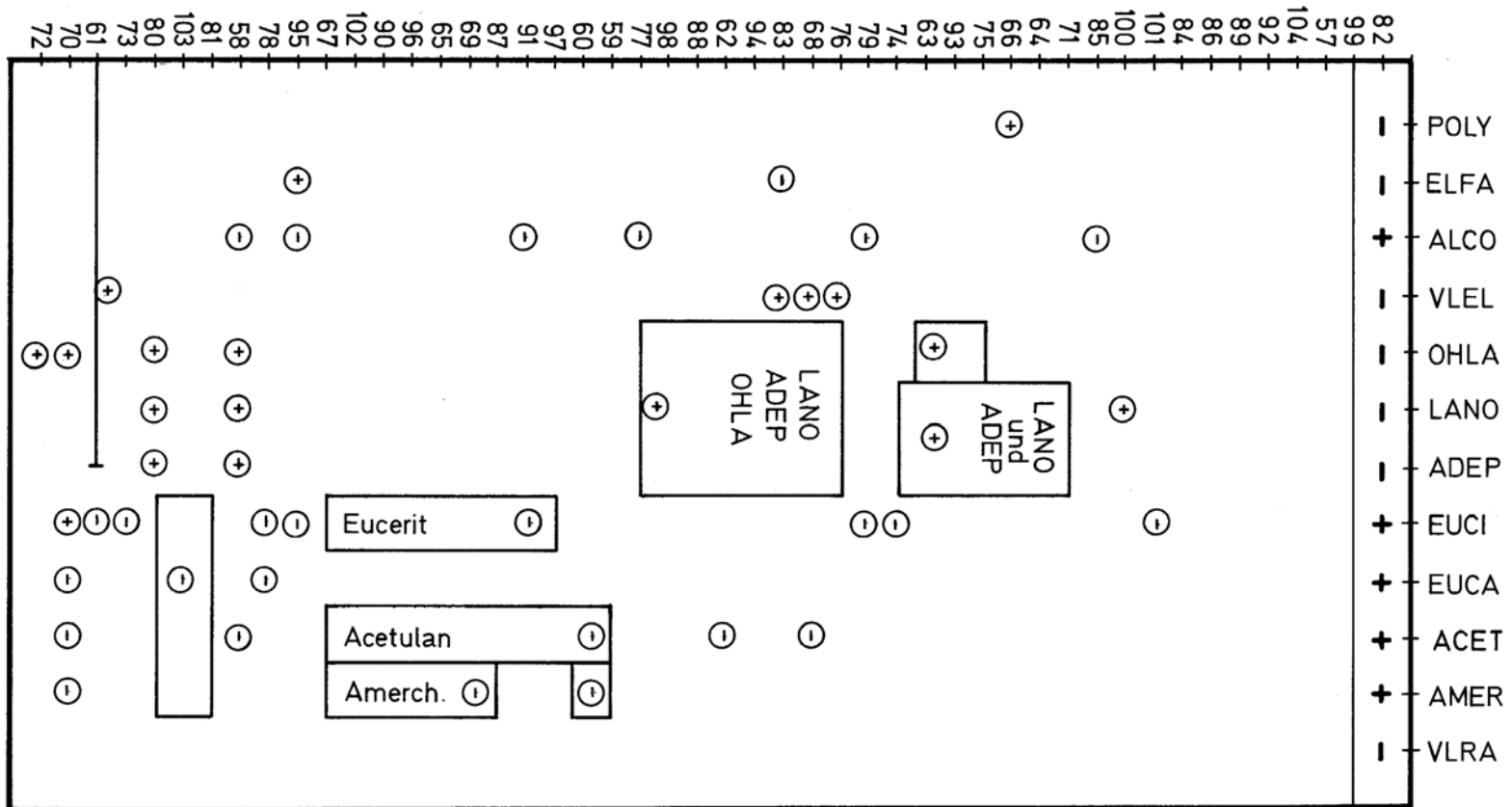


Abb. III.2.8.2.: Clusteranalyse der allergischen Reaktionen auf verschiedene Wollwachs-Derivate bei vordiagnostizierten WW-Alkohol-Allergikern (n=48). Bei der Clusteranalyse werden die Patienten je nach Sensibilisierungsmuster in Gruppen zusammengefasst. Das für die gesamte Gruppe typische Muster zeigt Pat. Nr. 82 (rechte Außenspalte, gekennzeichnet durch Reaktionen auf WW-Alkohole und Derivate, und negativen Reaktionen auf die Wachse und Derivate. Zwei Untergruppen (im Zentrum) sind zusätzlich gegen Wachse sensibilisiert. Die daraus zu bildenden „idealtypischen Muster“ sind in Abb. III.2.8.3. wiedergegeben

III.2.8. Lanolin (Wollwachsalkohole)

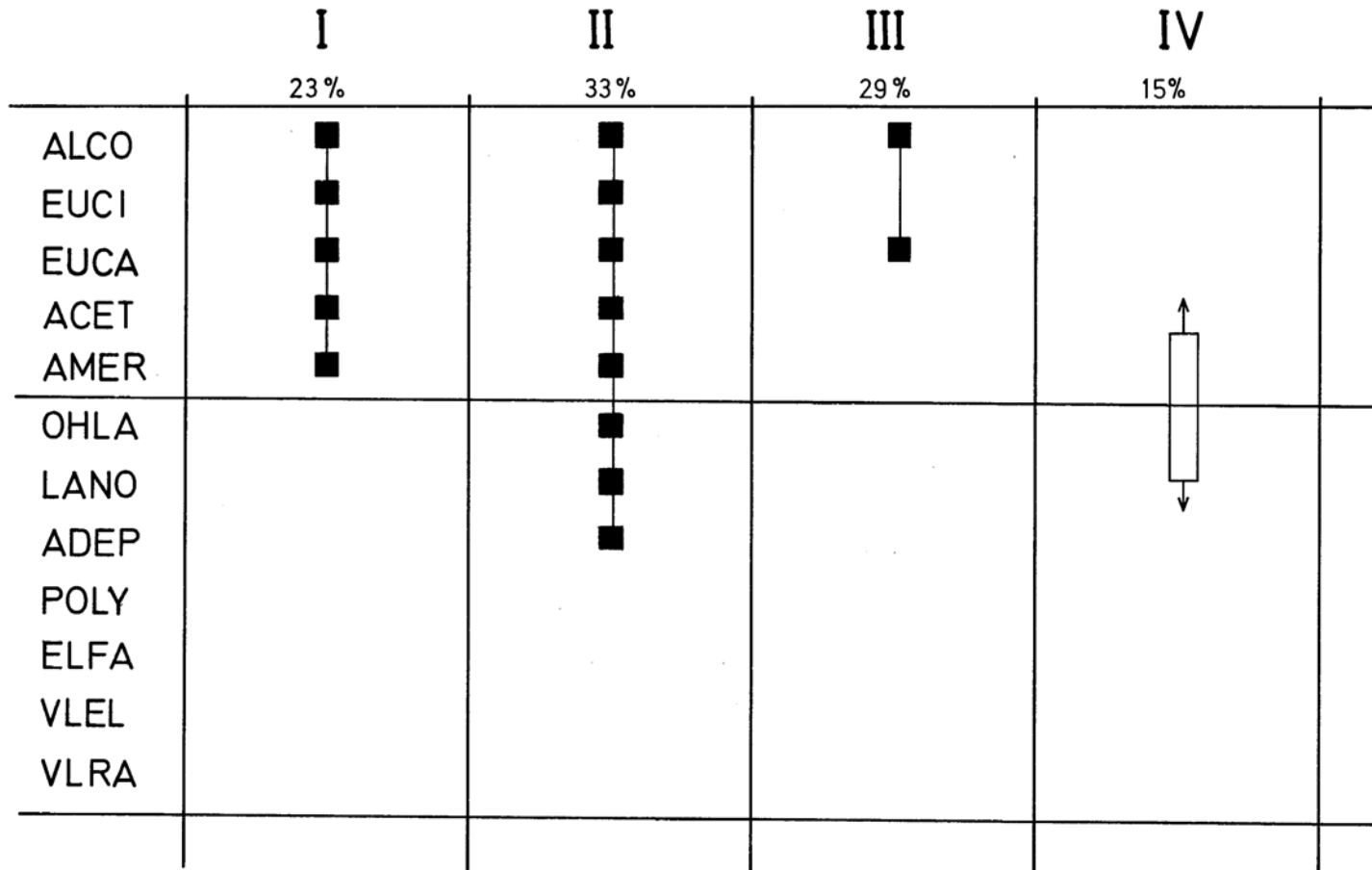


Abb. III.2.8.3.: Bildung von idealtypischen Reaktionsmustern verschiedener Wollwachs-Derivate nach einer **Clusteranalyse**.

85% der Patienten waren drei Idealtypen zu zuordnen.

Typ I: Ausschließlich Reaktionen auf traditionelle und neue WW-Alkohol-Derivate.

Typ II: Zusätzlich Reaktionen auf *Wollwachse*.

Typ III: Nur Reaktionen auf traditionelle WW-Alkohole.

Typ IV: Mischtyp, bei dem sich kein Muster erkennen läßt

(Abkürzungen: Poly und Elfacos: Polyalkylenglykole; als Kontrolle keine WW-Derivate; ansonsten siehe Text)

Literatur

1. Matthieu L, Dockx P (1997) Discrepancy in patch test results with wool wax alcohols and Amerchol L-101. *Contact Dermatitis* 36:150-151
2. Hausen BM, Brinkmann J, Dohn W (1992/1994) *Lexikon der Kontaktallergene*, Ecomed Fachverlag, Landsberg am Lech
3. Geier J, Lessmann H, Schumacher T, Eckert C, Becker D, Boveleth W, Buß M, Eck E, Englitz H-G, Koch P, Müller J, Nöring R, Rucker M, Rothe A, Schmidt A, Uter W, Warfolomeow I, Zoellner G (2000) Vorschlag für die Epikutantestung bei Verdacht auf Kontaktallergie durch Kühlschmierstoffe¹. Kommerziell erhältliche Testsubstanzen. *Dermatol Beruf Umwelt* 48:232-236
4. Rietschel RL, Fowler (Eds.) JF (1995/4th ed) *Fisher's Contact Dermatitis*, Williams & Wilkins, Baltimore
5. O'Donnell BF, Hodgson C (1993) Allergic contact dermatitis due to lanolin in an adhesive plaster. *Contact Dermatitis* 28:191-2
6. Fiedler HP (1989/3.Aufl) *Lexikon der Hilfsstoffe*, Editio Cantor, Aulendorf
7. Bojs G, Bruze M, Svensson A (1992) Contact Allergy to the Lanolin Derivative Amerchol CAB. *Am J Contact Dermatitis* 3:83-5
8. Nikitakis JM, McEwen GN, Wenninger (Eds.) JA (1991/ 4th) *CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary, The Cosmetic, Toiletry*
9. Fregert S, Dahlquist I, Trulsson L (1984) An attempt to isolate and identify allergens in lanolin. *Contact Dermatitis* 10:16-9
10. Oleffe JA, Blondeel A, Boschmans S (1978) Patch testing with lanolin. *Contact Dermatitis* 4:233-4
11. Würbach G, Schubert H, Prater E, Senf F, Spittel H-P (1993) Neue Erkenntnisse zur Wollwachsalkohol-Allergie. *Allergologie* 16:485-9
12. Kligman AM (1983) Lanolin allergy: crisis or comedy. *Contact Dermatitis* 9:99-107
13. Schlossman ML, McCarthy JP (1979) Lanolin and derivatives chemistry: relationship to allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 5:65-72
14. Swoboda B, Ludvan M (1978) Zur Rolle des Stearylalkohols bei der sog. Lanolinallergie. *Z Hautkr* 53:485-8
15. Peter G, F.Schröpl, Franzwa H (1969) Experimentelle Untersuchungen über die allergene Wirkung von Wollwachsalkoholen. *Hautarzt* 20:450-5
16. Peter G, Schröpl F (1970) Gaschromatographische und infrarotspektrometrische Untersuchungen allergener Wollwachsalkohole. *Arch Klin Exp Dermatol* 237:184-7
17. Sugai T, Higashi J (1975) Hypersensitivity to hydrogenated lanolin. *Contact Dermatitis* 1:146-57
18. Clark EW, Cronin E, Wilkinson DS (1977) Lanolin with reduced sensitizing potential. A preliminary note. *Contact Dermatitis* 3:69-74
19. Epstein E (1972) The detection of lanolin allergy. *Arch Dermatol* 106:678-81
20. Clark EW (1992) Lanolin: Dermatological Safety and Benefits. *Seifen Öle Fette Wachse* 118:123-4
21. Clark EW, Blondeel A, Cronin E, Oleffe JA, Wilkinson DS (1981) Lanolin of reduced sensitizing potential. *Contact Dermatitis* 7:80-3
22. *Cosmetic-Ingredient-Review* (1980) Final report of the safety assessment for acetylated lanolin alcohol and related compounds. *J environPathol Toxicol* 4:63-92
23. George ND, Srinivas CR, Balachandran C, Shenoj SD (1990) Sensitivity to various ingredients of topical preparations following prolonged use. *Contact Dermatitis* 23:367-82
24. Tosti A, Guerra L, Morelli R, Bardazzi F (1990) Prevalence and sources of sensitization to emulsifiers: a clinical study. *Contact Dermatitis* 23:68-72

III.2.8. Lanolin (Wollwachsalkohole)

25. Mortensen T (1979) Allergy to lanolin. *Contact Dermatitis* 5:137-9
26. Matthieu L, Dooms-Goossens A, van-Hecke E, Blondeel A, Dingen M, Dockx P (1992) Frequent positive patch test results for Amerchol L 101. First Congress of the European Society of Contact Dermatitis, Brüssel
27. Edman B, Moller H (1989) Testing a purified lanolin preparation by a randomized procedure. *Contact Dermatitis* 20:287-90
28. Schubert H, Senf F (1991) Contact Allergy to Wool Alcohols. *Schweiz Med Wschr* 121(S40/I):21
29. Maak C, Masuch E, Zesch A (1983) Zur lokalen Überempfindlichkeit von häufig verwendeten Externa-hilfsstoffen. *Allergologie* 6:437-49
30. Schnuch A, Arnold R, Bahmer F, Brasch J, Diepgen TL, Enders F, Frosch PJ, Fuchs Th, Geier J, Henseler T, Müller St, Peters K-P, Schulze-Dirks A, Stary A, Uter W, Zimmermann J (1993) Epikutantestung mit der Salbengrundlagenreihe - Ergebnisse des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK). *Dermatosen* 41:176-83
31. Auth R (1981) Untersuchungen zur Wollwachsalkoholallergie, Inauguraldissertation, Würzburg
32. Takano S, Yamanaka M, Okamoto K (1983) Allergens of Lanolin: parts I and II. *J Soc Cosmet Chem* 34:99-125
33. Marcus A (1922) Zum Kapitel Hautkrankheiten auf "nervöser Basis". Über einige hautenzündende Mittel. *Münch Med Wschr* 69:1510-1511
34. Nachbar F, Korting HC, Plewig G (1993) Zur Bedeutung des positiven Epikutantests auf Lanolin. *Dermatosen* 41:227-36
35. Kligman AM (1998) The myth of lanolin allergy. *Contact Dermatitis* 39:103-107
36. Wolf R (1996) The Lanolin Paradox. *Dermatology* 192:198-202
37. Breit R, Bandmann H-J (1973) Dermatitis from lanolin. *Br J Dermatol* 88:414-415
38. Fregert S, Hjorth N, Magnusson B, Bandmann H-J, Calnan CD, Cronin E, Malten K, Meneghini CL, Pirilä V, Wilkinson DS (1969) Epidemiology of contact dermatitis. *Transactions St John's Hospital Derm Soc* 55:17-35
39. Cronin E (1980) *Contact Dermatitis*, Churchill Livingstone, Edinburgh
40. Bandmann H-J, Reichenberger M (1957) Beobachtungen und Untersuchungen zur Frage der durch Eucerin bedingten seltenen Allergie. *Hautarzt* 8:11-13
41. Brasch J, Geier J, Schnuch A (1998) Differenzierte Kontaktallergenlisten dienen der Qualitätsverbesserung. *Hautarzt* 49:184-191
42. Henderson CA, Hight AS, Shamy HK (1995) The frequency of lanolin contact allergy. *Contact Dermatitis* 32:52
43. Reichenberger M (1965) Zur epikutanen Sensibilisierung bei Ulcus-cruis-Kranken. Über gehäufte Eucerinallergie. *Arch klin exp Dermatol* 223:56-63
44. LeRoy R, Grosshans E, Fousereau J (1981) Recherche d'allergie de contact dans 100 cas d'ulcère de jambe. *Derm Beruf Umwelt* 29:168-70
45. Wilson CL, Cameron J, Powell SM, Cherry G, Ryan TJ (1991) High incidence of contact dermatitis in leg-ulcer patients - implications for management. *Clin Exp Dermatol* 16:250-253
46. Gallenkemper G, Rabe E, Bauer R (1998) Contact sensitization in chronic venous insufficiency: modern wound dressings. *Contact Dermatitis* 38:274-278
47. John SM, Geier J (2000) Current pitfalls in topical phlebo-therapy: spectrum of contact allergens in 1061 patients with leg ulcers or stasis dermatitis in Germany and Austria. *Amer J Contact Derm* 11:257
48. Paramsothy Y, Collins M, Smith AG (1988) Contact dermatitis in patients with leg ulcers. The prevalence of late positive reactions and evidence against systemic ampliative allergy. *Contact Dermatitis* 18:30-6
49. Uter W, Gefeller O, Geier J, Lessmann H, Pfahlberg A, Schnuch A (2001) Epidemiologische Untersuchungen zur Abhängigkeit der Kontaktsensibilisierungen gegen wichtige "ubiquitäre"

III.2.8. Lanolin (Wollwachsalkohole)

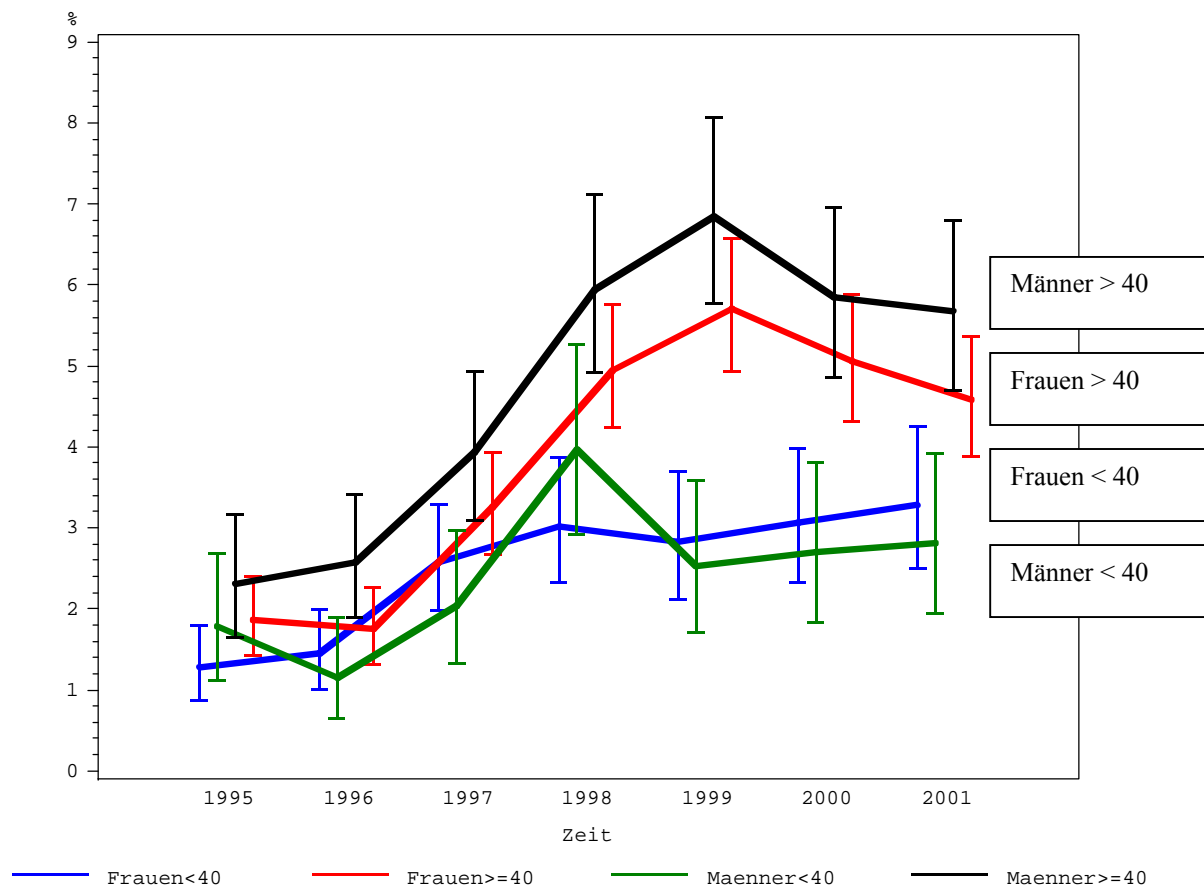
Allergene von arbeitsbedingten sowie individuellen Faktoren. Im Auftrag der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Berlin, Forschungsvorhaben F 5156

50. Clark EW (1992) Short term penetration of lanolin into human stratum corneum. *J Soc Cosmet Chem* 43:219-227
51. Vacik JP, Rillo JA, Stiver JF (1977) In vivo penetration of lanolin C-14 and lanrol C-14 through rabbit skin. *Fed Proc* 36 (3):nr. 3831
52. Clark EW (1975) Estimation of the general incidence of specific lanolin allergy. *J Soc Cosmet Chem* 26:323-35
53. Nielsen NH, Menné T (1992) Allergic contact sensitization in an unselected danish population - the Glostrup allergy study, Denmark. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 72:456-60
54. Bourrinet P, Berkovic A (1980) Etude experimentale du pouvoir allergisant de la lanoline et de quelques dérivés. *Ann Pharm Fr* 38:483-492
55. Giorgini S, Melli MC, Sertoli A (1983) Comments on the allergenic activity of lanolin. *Contact Dermatitis* 9:425-6
56. Sirieix-Sorhouet M, Sirieix P, Ducombs G (1991) Ewe milkers and hand eczema. *Contact Dermatitis* 25:135-6
57. Nethercott JR, Holness DL, Adams RM, Belsito DV, De Leo VA, Emmett EA, Fowler J, Fisher AA, Larsen WG, Maibach HI, Marks J, Rietschel RL, Rosenthal L, Storrs WF, Taylor JS (1991) Patch Testing With a Routine Screening Tray in North America, 1987 Through 1989: IV. Occupation and Response. *Am J Contact Dermatitis* 2:247-54

III. 2. 9. Methyl dibromoglutaronitril (Dibromdicyanbutan) und Phenoxyethanol

MDBGN/PE ist mit einer Sensibilisierungsquote von 4,0% im Jahre 2001 ein bedeutendes Allergen (Tab III.2.1.3.). Es hat mit dem zunehmendem Einsatz in den 90er Jahren einen starken Anstieg in den Sensibilisierungen gegeben (Abb. III.2.9.1). Das signifikant häufigere Auftreten bei Männern mit Lebensalter über 40 im Vergleich zu Frauen der gleichen Altersgruppe bedarf noch weiterer Klärung, und könnte auf eine zusätzliche berufliche, bisher aber unklare Exposition hinweisen (Tab III.2.1.1).

Abb III.2.9.1.: MDBGN/PE-Sensibilisierung



Methyl dibromoglutaronitril (Dibromdicyanobutan; MDBGN) und Phenoxyethanol (PE) sind potente Biozide, die als Gemisch in Markenprodukten (z.B. Euxyl K 400®) vor allem zur Konservierung von Kosmetika eingesetzt werden. Sensibilisierungsstudien am Meerschweinchen (GPMT), die üblicherweise zur Risikoabschätzung eingesetzte Methode, hatten für beide Substanzen ein negatives Ergebnis erbracht [1]. Später wurde mit unterschiedlichen Methoden - der GPMT war wiederholt negativ [2] - eine gewisse Sensibilisierungspotenz für MDBGN (nicht aber für PE) ermittelt [2, 3] worden. MDBGN wurde nach dem LLNA als mäßig starker Sensibilisator eingestuft [4]. Im Jahre 1984 im Markt eingeführt [5], wurden bereits Ende der 80er Jahre im

Rahmen einer Studie der DKG¹⁹ 36 Fälle einer Kontaktallergie gegen die Biozid-Mischung MDBGN/PE erfasst [6]. Trotzdem kam es im Gefolge der Diskussionen um CMI/MI und dessen verminderten Einsatz zu einem steigenden Einsatz von MDBGN/PE in Kosmetika. Die Sensibilisierungsquoten stiegen in Deutschland von 0,7% im Jahre 1990 auf 2,1% im Jahre 1994 [7]. Auch in anderen europäischen Ländern wurden in den Jahren 1989 bis 1996 zunehmend Sensibilisierungen beobachtet, wobei die Quoten zwischen 0,27% und 3,9% lagen [5]. Diese Unterschiede in den Prävalenzen einzelner Länder könnten in einer unterschiedlichen Exposition begründet sein. Vor allem aber weicht die Testmethodik der einzelnen Studien voneinander ab: Es wurde einmal mit 0,1% MDBGN, ein andermal mit 0,3% MDBGN, einmal mit 0,5% MDBGN/PE, wieder ein anderes mal mit 1% oder sogar mit 2,5% getestet [5], so dass die Quoten eine ganz unterschiedliche Aussagekraft haben, und nicht miteinander verglichen werden können. Es war auch keineswegs klar, welches die optimale Testkonzentration ist. Mit den niedrigen Konzentrationen mögen einige Reaktionen falsch negativ ausfallen, mit den hohen Konzentrationen einige falsch positiv. Aus diesem Grunde haben die Deutsche Kontaktallergie Gruppe (DKG) und der IVDK für begrenzte Zeit das Gemisch mit 0,5% und 1%, und die Monosubstanz MDBGN 0,1% und 0,3% parallel getestet [8]. Mit den höheren Konzentrationen von MDBGN (0,3%) wie auch von MDBGN/PE (1%) kam es zu einer Zunahme der irritativen und "+" Reaktionen, die im Falle von MDBGN 0,3% wegen zu vieler möglicherweise falsch positiver Reaktionen als diagnostisch nicht akzeptabel, im Falle von MDBGN/PE (1%) als vertretbar eingestuft wurden, so dass ab Mitte 1997 zur Diagnostik nur noch das Gemisch 1% empfohlen und von den IVDK-Kliniken eingesetzt wurde. Der Trend der Sensibilisierungen zwischen 1995 und 2001 ist in Abb. 6 wiedergegeben. Mit der Einführung der höheren Testkonzentration im Jahre 1997 kommt es zu einem deutlichen Anstieg. Ähnliche Entwicklungen wurden nach Umstellung der Testung von MDBGN/PE (0,5%) auf MDBGN (0,3%) in St. John's /London beobachtet [9]. Wenn auch nicht ausgeschlossen werden kann, dass ein Teil davon auf testmethodisch bedingte, falsch positive Reaktionen zurückzuführen sein könnte, so ist andererseits erkennbar (Abb. 6), dass es bereits vor der Erhöhung der Testkonzentration zu einem Anstieg kam, der sich dann auch nach der Erhöhung (von 1998 auf 1999) fortsetzte. Für die beiden letzten Jahre deutet sich jedoch eine Stabilisierung auf hohem Niveau an. Die Sensibilisierungen gegenüber MDBGN/PE werden in der Regel durch Kosmetika, insbesondere sog. "leave-on" Produkte (also weniger durch Shampoos) [10], hervorgerufen [6, 9, 11], aber auch durch feuchtes Toilettenpapier [11, 12], durch dermatologische Therapeutika [13], Ultraschallgel [14] sowie durch Sonnenschutz [15], Hautschutz- [13], Hautreinigungs- und Geschirrspülmittel [16]. Gleichwohl sollten bei einem Biozid, dies hat die Analyse der

¹⁹ Deutsche Kontaktallergie Gruppe

CMI/MI-Fälle gezeigt [17], auch andere Expositionsmöglichkeiten erörtert werden, wobei insbesondere an berufsbedingte, ggf. industrielle Expositionen zu denken wäre [16]. Eine kürzlich abgeschlossene, multifaktorielle Analyse ergab für Kosmetiker ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko einer MDBGN/PE-Sensibilisierung (prevalence ratio (PR): 2,76 (95% KI:1,29-5,82), sowie (nicht signifikant) aber tendenziell erhöhte Risiken für Altenpfleger und eine ganze Reihe anderer Berufe [18]. Gleichwohl spricht auch das Co-Sensibilisierungsmuster für MDBGN/PE, anders als z.B. das der Formaldehyd- oder CMI/MI-Sensibilisierten [19, 20], eher für eine private Kosmetika Exposition der MDBGN/PE -Sensibilisierten [19, 20],. Hieraus ergeben sich wichtige Schlussfolgerungen für die Prävention. Die über lange Zeit empfohlene Einsatzkonzentration von MDBGN/PE in "leave-on" Produkten dürfte mit 0,2% zu hoch sein, denn sonst würden nicht derart hohe Sensibilisierungsquoten zu beklagen sein. Es muss das Ziel sein, eine sichere, nicht mehr induzierende Konzentration zu ermitteln und zum Maßstab für den weiteren Einsatz zu machen.

Im Jahre 1989 wurden 6 deutsche "Experten der Kontaktallergie" aufgefordert, das "Allergen des Jahres" zu wählen. Damals war IPPEN der einzige, der MDBGN/PE favorisierte, im Nachhinein eine Prognose, die sich bestätigen sollte [21]. De Groot, der ja schon beim CMI/MI öffentlichkeitswirksam auf die Problematik dieser Konservierungsstoffe hingewiesen hatte [22], warnte auch davor, dass man durch den Austausch von CMI/MI durch MDBGN/PE "van de regen in de drup" zu geraten drohe [23]. Schon drei Jahre später hieß es bei ihm: "inderdaad van de regen in de drup" [24]. Eine kürzlich publizierte multizentrische Studie mit Teilnehmern aus verschiedenen europäischen Ländern [25], deren Wert allerdings durch methodische Inkonsistenzen eingeschränkt ist, vor allem aber unsere bisherigen [7, 8] und hier aktuell vorgestellten Ergebnisse zeigen, dass MDBGN/PE ein Konservierungsmittel ist, das der präventiven Intervention dringend bedarf.

Literatur

1. Bruze M, Gruvberger B, Agrup G (1988) Sensitization studies in the guinea pig with the active ingredients of Euxyl K 400. *Contact Dermatitis* 18:37-9
2. Wahlkvist H, Boman A, Montelius J, Wahlberg JE (1999) Sensitizing potential in mice, guinea pig and man of the preservative Euxyl K 400 and its ingredient methylidibromo glutaronitrile. *Contact Dermatitis* 41:330-338
3. Hausen BM (1993) The sensitizing potency of Euxyl K 400 and its components 1,2-dibromo-2,4-dicyanobutane and 2-phenoxyethanol. *Contact Dermatitis* 28:149-53
4. Basketter DA, Evans P, Gerberick GF, Kimber IA (2002) Factors affecting thresholds in allergic contact dermatitis: safety and regulatory considerations. *Contact Dermatitis* 47:1-6
5. Wüstermann S, Siebert J (1997) Contact allergies to Methylidibromo Glutaronitrile and Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone as preservatives in cosmetics: relevance and exposure. *Seifen Öle Fette Wachse* 123:398-404

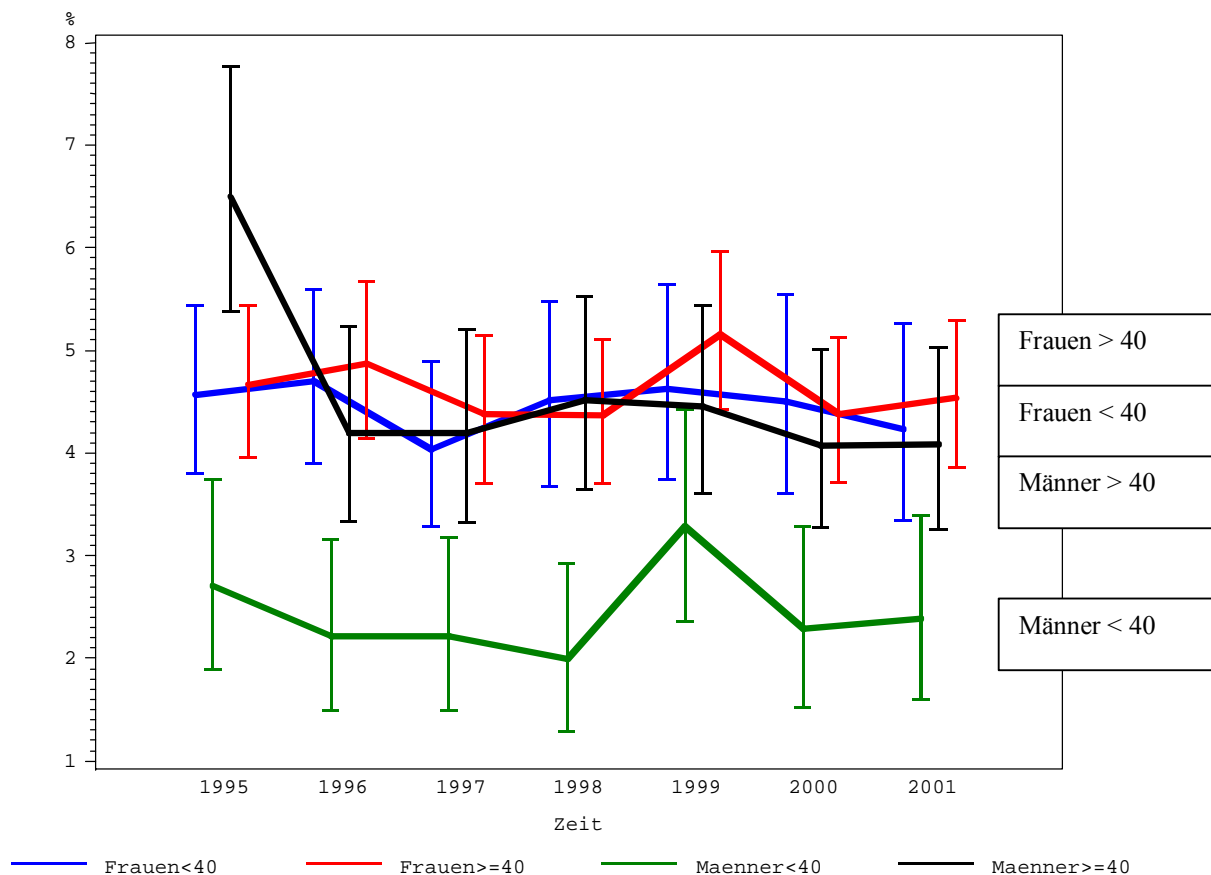
III.2.9. Methylidibromoglutaronitril (Dibromdicyanbutan)

6. Fuchs Th, Enders F, Przybilla B, Ippen H, Aberer W, Bauer R, Böhm I, Schulze-Dirks A, Frosch PJ, Peters K-P, Gailhofer G, Steffan M-A, Wassilew SW, Hensel O, Gehring W, Lischka G, Agathos M, Breit R, Bahmer F, Stary A, Brasch J (1991) Contact allergy to Euxyl K 400. *Dermatosen* 39:151-3
7. Geier J, Schnuch A, Fuchs Th (1996) Zunahme der Kontaktallergien gegen Methylidibromoglutaronitril in Deutschland. *Allergologie* 19:399-402
8. Geier J, Schnuch A, Brasch J, Gefeller O (2000) Patch testing with methylidibromoglutaronitril. *Am J Contact Dermatitis* 11:207-212 (editorial:226-7)
9. McFadden JP, Ross JS, Jones AB, Rycroft RJ, Smith HR, White IR (2000) Increased rate of patch test reactivity to methylidibromo glutaronitrile. *Contact Dermatitis* 42:54-55
10. Tosti A, Vincenzi C, Smith KA (2000) Provocative use testing of methylidibromoglutaronitrile in a cosmetic shampoo. *Contact Dermatitis* 42:64-67
11. DeGroot AC, de-Cock PA, Coenraads PJ, van-Ginkel CJ, Jagtman BA, van-Joost T, Joost-van-der-Kley AM, Meinardi MM, Smeenk G, van-der-Valk PG, van-der-Walle HB, Weyland JW (1996) Methylidibromoglutaronitrile is an important contact allergen in The Netherlands. *Contact Dermatitis* 34:118-120
12. Komericki P, Kränke B, Aberer W (1996) Allergisches Kontaktekzem durch Euxyl K 400 in feuchtem Toilettenpapier. *Allergologie* 19:85-87
13. Vigan M, Brechat N, Girardin P, Adessi B, Meyer JP, Vuitton D, Laurent R (1996) Un nouvel allergène: le Dibromodicyanobutane - Compte rendu d'une étude portant sur 310 malades de janvier à décembre 1994. *Ann Dermatol Venerol* 123:322-324
14. Gebhart M, Stuhler A, Knopf B (1993) Allergic contact dermatitis due to Euxyl K 400 in an ultrasonic gel. *Contact Dermatitis* 29:272
15. Silvestre JF, Rodriguez-Serna M, Miquel JF, Gauchia R, Aliaga A (1996) Allergic contact dermatitis from Euxyl K 400 in a sunscreen cream. *Contact Dermatitis* 35:315
16. Aalto-Korte K, Jolanki R, Estlander T, Alanko K, Kanerva L (1996) Occupational allergic contact dermatitis caused by Euxyl K 400. *Contact Dermatitis* 35:193-194
17. Schnuch A, Uter W, Geier J, Lessmann H, Hillen U (2002) Kontaktallergien gegen Dispersionsfarben. Epidemiologische Überwachung durch den IVDK, Intervention des Umweltbundesamtes und erfolgreiche Primärprävention. *Allergo J* 11:39-47
18. Uter W, Gefeller O, Geier J, Lessmann H, Pfahlberg A, Schnuch A (2001) Epidemiologische Untersuchungen zur Abhängigkeit der Kontaktsensibilisierungen gegen wichtige "ubiquitäre" Allergene von arbeitsbedingten sowie individuellen Faktoren. Im Auftrag der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Berlin, Forschungsvorhaben F 5156
19. Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Fuchs Th (1997) Kontaktallergien durch Formaldehyd abspaltende Biozide. *Allergologie* 20:215-224
20. Brasch J, Uter W, Geier J, Schnuch A (2001) Associated positive patch test reactions to standard contact allergens. *Am J Contact Dermatitis* 12:197-202
21. Breit R (1990) Kontaktallergene 1989. in: O Braun-Falco, J Ring (Hrsg), *Fschr prakt Dermatol Venerol*, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 12:336-41
22. DeGroot AC, Herxheimer A (1989) Isothiazolinone preservative: Cause of a continuing epidemic of cosmetic dermatitis. *Lancet*:314-6
23. Hulsmans R-FHJ, van-der-Kley AMJ, Weyland JW, DeGroot AC (1992) Vervangen van Kathon CG in cosmetica door Euxyl K 400; van de regen in de drup? (Replacing Kathon CG in cosmetics by Euxyl K 400). *Ned Tijdschr Geneesk* 136:587-9
24. DeGroot AC (1995) Vervangen van het conserveemiddel Kathon CG in cosmetica door Euxyl K 400; inderdaad van de regen in de drup. *Ned Tijdschr Geneesk* 139:1850
25. Wilkinson JD, Shaw S, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, Camarasa JM, Diepgen TL, Ducombs G, Frosch PJ, Goossens A, Lachappelle JM, Lahti A, Menne T, Seidenari S, Tosti A, Wahlberg JE (2002) Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe. *Contact Dermatitis* 46:207-210

III. 2. 10. *p*-Phenylendiamin (PPD)

p-Phenylendiamin gehört mit einer Sensibilisierungsquote von 4% zu den wichtigen Allergenen (Tab III.2.1.4.). Bemerkenswerterweise sehen wir bei den Frauen keine Altersgruppe bevorzugt (Tab III.2.1.1 und 2), außerdem bei den älteren Jahrgängen auch keine Geschlechtsunterschiede. Lediglich die Männer mit Lebensalter unter 40 sind signifikant seltener betroffen (Abb. III.2.10.1).

Abb. III.2.10.1.: *p*-phenylendiamin-Sensibilisierungen 1995-2001



p-Phenylendiamin (PPD, 1,4-Phenylendiamin, CI 76060, INCI: *p*-PHENYLENEDIAMINE, CAS 106-50-3) gehört zu der Gruppe der *para*-substituierten Aminoaryl-Verbindungen; es handelt sich um das Leitallergen dieser sogenannten "Parastoffe". PPD zeigte in tierexperimentellen Untersuchungen eine ausgeprägte allergene Wirkung [1]. Welche Substanz bei den "Parastoffen" im allgemeinen, und bei PPD im speziellen das eigentliche Hapten darstellt, ist seit den ersten Untersuchungen von R.L. Mayer [2] noch nicht vollständig geklärt; wahrscheinlich handelt es sich um reaktive Chinonimine (s.u.). PPD selbst ist ein Zwischenprodukt für die Farbmittelherstellung und war früher ein Bestandteil von oxidativen Haarfarben. In letzteren ist es zwar u.a. in der Bundesrepublik seit mehreren Jahrzehnten nicht mehr zugelassen,

doch können importierte Haarfärbemittel möglicherweise PPD enthalten. Eine Nachweismethode für PPD in Haarfärbemitteln ist von Fregert beschrieben worden [3].

Entweder durch primäre Sensibilisierung, oder über eine Kreuzreaktivität zu anderen oxidativen Haarfarben aus der Gruppe der "Parastoffe" [4] sind bei epikutan getesteten Friseuren konstant relativ hohe Sensibilisierungsquoten auf PPD zu beobachten: Aktuell z.B. 17,3% verglichen mit 4,1% im Gesamtkollektiv aller epikutan getesteten Patienten, jeweils alters- und geschlechtsstandardisiert; bei dem für Haarfarben zugelassenen *p*-Toluyldiamin betrug die rohe Sensibilisierungsquote 21,4% [5]. Vollständig oxidiertes PPD wirkt in der Regel nicht mehr sensibilisierend [1]. Allerdings laufen Oxidationsprozesse nicht immer vollständig ab, so dass noch geringe Mengen von PPD nicht nur aus frisch gefärbtem Haar [6], sondern z.B. auch aus gefärbten Fertigprodukten abgegeben werden können, die somit eine relevante Allergenexposition darstellen können [1]. Ob die in verschiedenen Übersichtswerken aufgeführten Produktgruppen (z.B. [1]: "... Farbstoffe, z.B. für Leder, Pelze, Textilien, ... bestimmte Kunststoffe; in best. Fotokopiersystemen, ... Druckfarben, Tinte, Kontrastmittel, techn. Öle, Kugelschreiber, Stoßstangen, Griffe von Fahrrädern, Motorrädern, Kinderwagen ...") tatsächlich PPD oder häufig mit PPD kreuzreagierende Allergene enthalten, sollte in jedem Einzelfall kritisch überprüft werden. Beispielsweise ist PPD im Gegensatz zu IPPD eigentlich nicht als "Gummiallergen" anzusehen und zeigt auch keine hohe Konkordanz mit IPPD [7].

Zwischenzeitlich war PPD z.B. von der DKG nicht als freie Base, sondern als Hydrochlorid getestet worden. Dies führte jedoch zu einer unakzeptablen Quote falsch-negativer Reaktionen, so dass die "altbewährte" Testkonzentration von 1% wieder eingeführt wurde. Neben den vergleichsweise häufigen - klinischen und im Epikutantest zu beobachtenden - Reaktionen vom Spättyp wurden mehrfach Soforttyp-Reaktionen auf PPD beschrieben, z.B. in Form einer Kontakturtikaria [1], aber auch mit der Möglichkeit systemischer anaphylaktischer Reaktionen (beschrieben auf das Oxidationsprodukt N,N'-Bis-(4-aminophenyl)-2,5-diamino-1,4-chinondiimin (= Bandrowski-Base, CAS 20048-27-5) [8]). Inwieweit die regelmäßige Anwendung (PPD-haltiger) oxidativer Haarfarben beim Menschen das Risiko erhöht, an malignen Lymphomen zu erkranken, ist angesichts der widersprüchlichen Ergebnisse entsprechender epidemiologischer Studien als noch nicht endgültig geklärt anzusehen [9]. Eine neuere Studie deutet auf ein erhöhtes Risiko für Blasenkrebs bei regelmäßiger Anwendung von oxidativen Haarfarben hin, insbesondere bei Friseuren mit mehr als 10jähriger beruflicher Exposition [10].

III.2.10. *p*-Phenylendiamin

Das Ausmaß der Kreuzreaktivität zwischen PPD und anderen "Parastoffen" ist außer von räumlichen auch von elektronischen Effekten der Substituenten abhängig: Substituenten, die die Elektronendichte am aromatischen System erniedrigen (also alle elektronegativen Substituenten wie z.B. Halogene oder insbesondere Nitrogruppen), führen dazu, dass die Substanz weniger leicht oxidiert wird. Dies bewirkt eine Herabsetzung der chemischen Reaktivität mit nukleophilen Strukturbestandteilen in Proteinen, also einer verminderten Kopplung zum Vollantigen. Eine Substitution mit Elektronen-liefernden Gruppen, z.B. einer weiteren Amino-Gruppe, sollte hingegen die Oxidation erleichtern und dadurch die Reaktivität erhöhen. Eine doppelte Substitution an einem der beiden Stickstoffatome, wie beim N,N-Dimethyl-*p*-phenylendiamin, sollte zu einer deutlichen Abnahme der Kreuzreaktivität führen, da hier erst nach metabolischer Umwandlung (Demethylierung) reaktive Chinonimine gebildet werden können. Wird eine der Aminogruppen durch andere Substituenten ersetzt, verringert dies die Reaktivität hinsichtlich der möglichen Chinonimin-Bildung ebenfalls drastisch. Daher zeigt zwar *p*-Aminophenol noch eine Kreuzreaktivität mit *p*-Phenylendiamin, nicht aber *p*-Chloranilin und *p*-Nitroanilin. Im Falle des *p*-Nitroanilins wäre erst nach metabolischer Reduktion der Nitro-Gruppe eine Kreuzreaktivität mit *p*-Phenylendiamin möglich.

Aus den *p*-Aminobenzoessäureestern (4-Aminobenzoessäureester, PABA-Ester) oder den Parabenen (*p*- (oder 4-) Hydroxybenzoessäureester, z.B. Methylparaben = 4-Hydroxybenzoessäuremethylester; s.u.) können durch Oxidation keine den aus *p*-Phenylendiamin gebildeten Haptenen ähnliche allergene Strukturen gebildet werden. Bei den PABA-Estern wäre die Abspaltung der Estergruppe unter Einführung einer Hydroxylgruppe notwendig (oxidative Decarboxylierung zu *p*-Aminophenol-Derivaten), die beim Menschen bisher nicht nachgewiesen wurde. Eine entsprechende oxidative Decarboxylierung würde bei den Parabenen hingegen zu Hydrochinon führen, weshalb bei diesen Substanzen eine Kreuzreaktivität mit *p*-Phenylendiamin ebenfalls eher nicht zu erwarten ist.

Eine etwas andere Situation bietet sich z.B. beim Anilin. Diese Verbindung ist zwar zunächst ebenfalls nicht in der Lage, selbst Chinonimine zu bilden, kann aber durch radikalische Oxidation zu *p*-Aminophenol-Derivaten oxidiert werden, aus denen dann wiederum auf *p*-Phenylendiamin kreuzreagierende Haptene gebildet werden können. Die Kreuzreaktivität mit *p*-Phenylendiamin ist jedoch als gering anzusehen. Aus diesen Überlegungen kann man eine "Rangfolge" der zu erwartenden Wahrscheinlichkeit einer Kreuzreaktion auf andere "Parastoffe" nach primärer Sensibilisierung gegen *p*-Phenylendiamin ableiten. Ein Vergleich mit klinischen Daten (z.B. [11, 12]) bestätigt diese theoretisch begründete Rangfolge im wesentlichen [13, 14].

In der Literatur wird der Begriff der "Parastoffe" zumeist sehr undifferenziert für eine Vielzahl von monozyklischen aromatischen Aminen, die in der *p*-Position substituiert sind, verwendet. Selbst *p*-Toluidin ($\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$), Sulfonamide oder auch in *p*-Stellung substituierte Phenole (z.B. *p*-tert-Butylphenol) werden zuweilen hierunter subsummiert, obwohl sie mit großer Wahrscheinlichkeit nicht über die o.g. reaktiven Strukturen an Proteine binden. Angesichts der abgestuften Reaktivität sollte der Begriff der "Parastoff-Allergie" im Sinne einer Kreuzreaktivität eher zurückhaltend verwendet und eigentlich nur auf solche Substanzen bezogen werden, die primär in der Lage sind, über reaktive Chinonimine als Haptene zu wirken [13, 14].

Als Kreuzreaktivität im engeren Sinne aufgrund metabolischer Umsetzung in der Haut treten hingegen bei PPD-Sensibilisierten sehr häufig positive Testreaktionen auch auf Diazo-Farbstoffe (z.B. Dispers Orange 3) auf, die z.B. in Textilien eingesetzt werden. Dennoch ist PPD kein geeignetes Leitallergen für Textilfarben, da es keine Kreuzreaktivität auf einige wichtige Textilfarb-Allergene wie z.B. Dispers Blau 106 und 124 zeigt [13, 14].

Literatur

1. Hausen BM, Brinkmann J, Dohn W (1992/1994) Lexikon der Kontaktallergene, Ecomed Fachverlag, Landsberg am Lech
2. Mayer RL (1928) Die Überempfindlichkeit gegen Körper von Chinonstruktur. Arch Derm Syph 156:331-354
3. Fregert S (1972) Chemischer Nachweis von Paraphenylendiamin in Haarfärbemitteln. Hautarzt 23:393-394
4. Ippen H (1987) Bestandteile moderner Haarfarben. Derm Beruf Umwelt 35:157-61
5. Uter W, Geier J, Schnuch A, for-the-IVDK-study-group (2000) Current pattern and trends in sensitization to hairdressers allergens in Germany. Dermatosen 48:55-59
6. Foussereau J, Reuter G, Petitjean J (1980) Is hair dyed with PPD-like dyes allergenic?. Contact Dermatitis 6:143
7. Fuchs Th (1995) Gummi und Allergie. Dustri-Verlag, München-Deisenhofen
8. Goldberg BJ, Herman FF, Hirata I (1987) Systemic anaphylaxis due to an oxidation product of *p*-phenylenediamine in a hair dye. Ann Allergy 58:205-208
9. Correa A, Jackson L, Mohan A, Perry H, Helzlsouer K (2000) Use of hair dyes, hematopoietic neoplasms, and lymphomas: a literature review. II. Lymphomas and multiple myeloma. Cancer Invest 18:467-479
10. Gago-Dominguez M, Castelao JE, Yuan JM, Yu MC, Ross RK, al (2001) Use of permanent hair dyes and bladder-cancer risk. Int J Cancer 91:575-9
11. Hoting E, Baum C, Schulz K-H (1995) Untersuchungen zur Frage der Kreuzallergenität von amino- und nitro-substituierten aromatischen Verbindungen. Derm Beruf Umwelt 43:50-58
12. Richter G (1995) Zur Problematik sogenannter Paragruppen-Allergien am Beispiel der N-Phenyl-N-isopropyl-*p*-phenylendiamin-Sensibilisierung. Dermatosen 43:210-214
13. Uter W, Lessmann H, Rothe A (2001) Kreuzreaktionen ("Gruppenallergie") - eine Übersicht unter Einschluss anderer Ursachen mehrere Testreaktionen. In: T Fuchs, W Aberer (Hrsg) -

III.2.10. *p*-Phenylendiamin

Kontaktekzem und Berufsdermatosen, Teil 1: Kontaktekzem - Pathogenese, Epidemiologie, Klinik, DiagnostikDustri Verlag, Deisenhofen 1:11.4

14. Uter W, Lessmann H, Geier J, Becker D, Fuchs Th, Richter G (2002) Die Epikutantestung mit "Parastoffen". Dermatol Beruf Umwelt 50:97-104

III. 2. 11. Kompositen- / Sesquiterpenlacton-Mix

Der Kompositen-Mix wurde erst Ende der 90er Jahre standardmäßig getestet. Gleichwohl weisen die Sensibilisierungsraten die damit erfassten Pflanzen als wichtige Allergene aus. Im Jahre 2001 lag die Sensibilisierungsquote bei 3,7% (Tab III.2.1.3.). Die Bedeutung wird unterstrichen durch die noch höheren Quoten (9,8%) gegen Arnikablüten-Extrakt, wobei allerdings anzumerken ist, dass hier selektiv getestet worden war, und die Quoten nicht mit denen der Standardreihe (unselektive Testung) verglichen werden können. Eine Allergie-auslösende Exposition ist nicht nur durch die Pflanzen selbst, sondern auch durch "alternative" ("natürliche") Behandlungsmethoden möglich [1, 2], deren Folgen durchaus epidemie-artigen Charakter annehmen können [3]. Es zeigt sich aber, dass die Verursacher von Allergien keineswegs nur auf chemisch-synthetische Stoffe begrenzt sind, sondern dass die Natur durchaus auch in der Lage ist, allergene Stoffen zu produzieren, eine Erkenntnis, die hierzulande weniger verbreitet ist, in den USA jedoch mit der dort häufigen Allergie gegen Poison Ivy kaum Neuigkeitswert besitzt [4-6].

Die Korbblütler (Compositae, Asteraceae) sind eine Pflanzenfamilie mit einem teilweise relativ hohen Sensibilisierungspotenzial [7]. Eingehend wurden bei den allergenen Inhaltsstoffen die Struktur-Wirkungsbeziehungen untersucht [8, 9]. Wenngleich eine Darstellung von Pflanzenallergenen im allgemeinen, und von Allergenen dieser Familie im besonderen den Rahmen dieses Kapitels sprengen würde und auf spezielle Literatur verwiesen werden muss (z.B. [10]), soll zumindest auf die wichtigsten Allergene dieser verbreiteten Familie eingegangen werden: Sie umfasst Wildkräuter wie beispielsweise Arnika (*Arnica montana* L.), Beifuss (*Artemisia vulgaris* L.), Schafgarbe (*Achillea millefolium* spp.), Rainfarn (*Tanacetum vulgare* L.), Goldrute (*Solidago virgaurea* L.) oder echte Kamille (*Chamomilla recutita* (L.) Rauschert), kultivierte Pflanzen wie Arnika *chamissonis* Less. Subsp. *Foliosa* (Nutt.), Chrysanthemen (*Dendranthema x hortorum* und andere), Margerite (*Leucanthemum vulgare* Lam.), Ringelblume (*Calendula officinalis* L.) oder Sammetblume (*Tagetes*-Kulturformen), und nicht zuletzt Gemüse wie Salat (*Lactuca sativa* L und Varietäten) und Artischocke (*Cynara scolymus* L.).

Ein Merkmal der Kompositen-Dermatitis ist der nicht selten annähernd generalisierte Befall, u.U. nach vorangegangenen lokalisiertem Kontaktekzem, vor allem in den Sommermonaten [11]. Hierfür wird neben einer unterschiedlich intensiven Exposition durch den stark schwankenden Allergengehalt der unterschiedlichen Pflanzen (-teile) sowohl eine oft festzustellende gesteigerte UV-Empfindlichkeit (bis hin zum aktinischen Retikuloid [12, 13]) als auch vor allem eine aerogene Exposition mit der Ausbildung aerogener Kontaktekzeme [14] verantwortlich gemacht. Letztere ist in Indien,

später aber auch in Teilen Australiens durch *Parthenium hysterophorus*-Partikel, die mit dem Wind verteilt werden und zahlreiche Fälle schwerer allergischer Ekzeme hervorrufen, zu einem bekannten Problem geworden [15].

Für eine effektive Testung mit einer kommerziell verfügbaren Allergenmischung wurde von Ducombs [16] ein Mix aus den häufig allergen wirkenden Sesquiterpenlactonen (SL) entwickelt, der 0,033% Alantolacton (CAS 546-43-0), 0,033% Dehydrocostuslacton (CAS 74299-48-2) und 0,033 Costunolid (CAS 553-21-9) enthält. In mehreren Multicenter-Studien wurde gezeigt, dass der SL-Mix zum einen in Europa bei konsekutiv getesteten Patienten eine nennenswerte Zahl von Sensibilisierungen aufdeckt [17, 18], und zum anderen kaum irritative Testreaktionen und iatrogene Sensibilisierungen hervorruft [19]. Allerdings können mit dem SL-Mix nicht alle Kontaktallergien gegen Kompositen erfasst werden [20, 21]; nach einer englischen Studie betrug die "Versager-Quote" fast 40%, so dass einzelne Pflanzenextrakte zusätzlich getestet werden müssen [22]. Diese Ergebnisse wurden durch eine Studie der DKG im wesentlichen bestätigt, in der ein aus einzelnen Extrakten hergestellter "Kompositen-Mix" mit dem SL-Mix verglichen wurde [23]. (Übersicht: [24]).

Literatur

1. Mateo MP, Velasco M, Miquel FJ, de-la-Cuadra J (1995) Erythema-multiforme-like eruption following allergic contact dermatitis from sesquiterpene lactones in herbal medicine. *Contact Dermatitis* 33:449-450
2. Agathos M (1996) "Öko"-Substanzen in den Standard?! - Epikutantesterfahrungen mit einem "Öko"-Block. *Allergologie* 19:92
3. Jelen G, Schlewer G, Chabeau G, Foussereau J (1979) Eczemas due to Plant Allergens in Manufactured Products. *Acta Derm Venereol Stockh* 59 (Suppl.85):91-4
4. Ippen H (1983) Kontaktallergie gegen Anacardiaceen. Übersicht und Kasuistik zur "Poison Ivy" - Allergie in Mitteleuropa. *Derm Beruf Umwelt* 31:140-8
5. McGovern TM, LaWarre SR, Brunette C (2000) Is it, or isn't it? Poison ivy look-a-likes. *Amer J Contact Dermatitis* 11:104-110
6. Parkinson G (2002) Images in clinical medicine. The many faces of poison ivy. *N Engl J Med* 347:35
7. Zeller W, de Gols M, Hausen BM (1985) The sensitizing capacity of Compositae plants. VI. Guinea pig sensitization experiments with ornamental plants and weeds using different methods. *Arch Dermatol Res* 277:28-35
8. Hausen BM, Schmale HW (1985) Structure-activity aspects of 4 allergenic sesquiterpene lactones lacking the exocyclic alpha-methylene at the lactone ring. *Contact Dermatitis* 13:329-32
9. Schaeffer M, Talaga P, Stampf JL, Benezra C (1990) Cross-reaction in allergic contact dermatitis from alpha-methylene-gamma-butyrolactones: importance of the cis or trans ring junction. *Contact Dermatitis* 22:32-6
10. Hausen B, Vieluf IK (1997) Allergiepflanzen - Pflanzenallergene: Handbuch und Atlas der allergie-induzierenden Wild- und Kulturpflanzen, 2. Aufl., ecomed Verlag, Landsberg/München
11. Rycroft RJG, Menné T, Frosch (Eds.) PJ (1995) Textbook of contact dermatitis. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York (Second Ed)

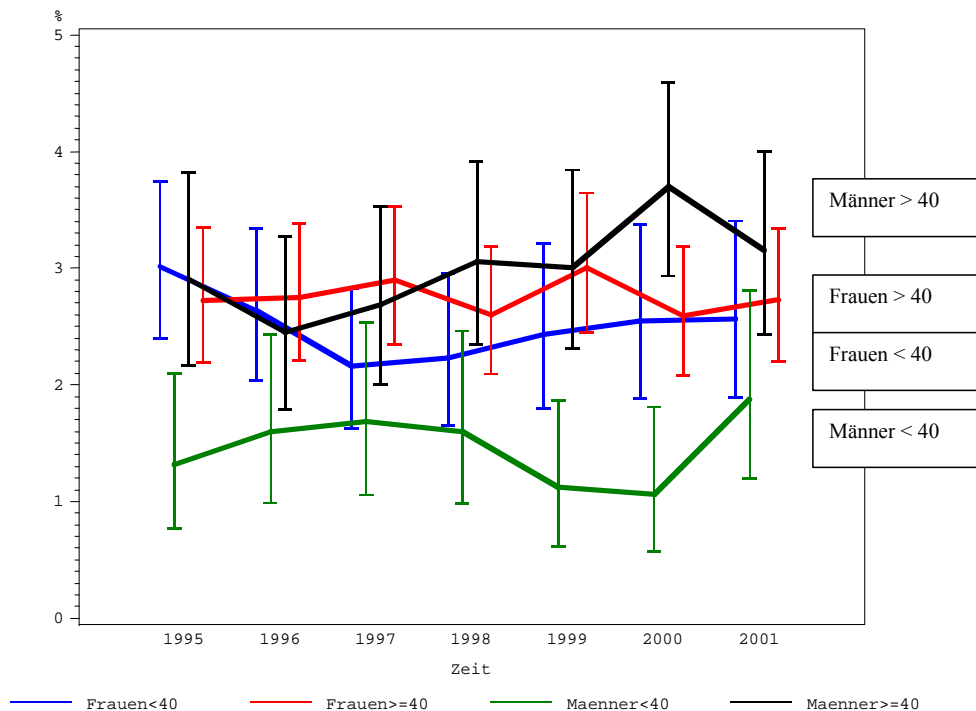
III.2.11. Kompositen- / Sesquiterpenlacton-Mix

12. duMenage PH, Hawk JL, White IR (1998) Sesquiterpene lactone mix contact sensitivity and its relationship to chronic actinic dermatitis: a follow-up study. *Contact Dermatitis* 39:119-122
13. Menage H, Ross JS, Norris PG, Hawk JL, White IR (1995) Contact and photocontact sensitization in chronic actinic dermatitis: sesquiterpene lactone mix is an important allergen. *Brit J Dermatol* 132:543-547
14. Diepgen TL (1988) Berufsunfähigkeit wegen eines aerogenen Kontaktekzems auf Pflanzen. in: OP Hornstein, F Klaschka, Berufsdermatosen - Aktuelle Perspektiven (Aktuelle Beiträge zu Umwelt und Berufskrankheiten), Grosse Verlag, Berlin 1:205-6
15. Hausen BM (1978) Die Parthenium hysterophorus-Allergie. Ein Unkraut-Problem in Indien. *Derm Beruf Umwelt* 26:115-20
16. Ducombs G, Benezra C, Talaga P, et-al. (1990) Patch testing with the "sesquiterpen lactone mix": a marker for contact allergy to Compositae and other sesquiterpene-lactone-containing plants. *Contact Dermatitis* 22:249-52
17. Paulsen E, Andersen KE, Hausen BM (1993) Compositae dermatitis in a Danish dermatology department in one year (I). Results of routine patch testing with the sesquiterpene lactone mix supplemented with aimed patch testing with extracts and sesquiterpene lactones of Compositae plants. *Contact Dermatitis* 29:6-10
18. Roest MAB, Orton DI, Shaw S (2001) Phytodermatitis: a 10-year retrospective analysis of patch test reactions to sesquiterpene lactone mix, primin and plant leaf. *Brit J Dermatol* 145:99
19. Paulsen E, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Ducombs G, Frosch PJ, Goossens A, Lahti A, Menne T, Shaw S, Tosti A, Wahlberg JE, Wilkinson JD, Wrangsjö K (1999) Routine patch testing with the sesquiterpene lactone mix in Europe: a 2-year experience. A multicentre study of the EECDRG. *Contact Dermatitis* 40:72-76
20. Green C, Ferguson J (1994) Sesquiterpene lactone mix is not an adequate screen for Compositae allergy. *Contact Dermatitis* 31:151-153
21. Bong JL, English JSC, Wilkinson SM (2001) Diluted Compositae mix versus sesquiterpene lactone mix as a screening agent for Compositae dermatitis: a multicentre study. *Contact Dermatitis* 45:26-28
22. Goulden V, Wilkinson SM (1998) Patch testing for Compositae allergy. *Br J Dermatol* 138:1018-1021
23. Geier J, Hausen BM (2000) Epikutantestung mit dem Kompositen-Mix. Ergebnisse einer Studie der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) und des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK). *Allergologie* 23:334-341
24. Warshaw EM, Zug KA (1996) Sesquiterpene Lactone Allergy. *Am J Contact Derm* 7 (1):1-23

III. 2. 12. Thiurame (Gummiinhaltsstoffe) (Thiuram Mix)

Der Thiuram-Mix zeigt im positiven Falle eine Allergie gegen Gummiinhaltsstoffe an. Seine Sensibilisierungsquoten bewegen sich mit unter 3% im Mittelfeld der Hitliste der Standardallergene (Tab III.2.1.4). Eine Dynamik ist in dem Jahrestrend nicht erkennbar (Abb. III.2.12.1.). Größere Bedeutung kommt dieser Gummi-Allergie, die als Typ-IV-Allergie strikt von der Latex-Allergie (einer Typ-I-Allergie [1]) unterschieden werden muss, in den Berufen oder auch privaten Tätigkeiten zu, in denen Gummihandschuhe getragen werden, oder auch anderweitiger Kontakt (z.B. Gummistiefel) besteht. So fanden wir z.B. bei Angehörigen des Baugewerbes [2] oder der Gesundheitsberufe [3] erhöhte Sensibilisierungsquoten gegenüber dem Thiuram-Mix. In der schon erwähnten multivariaten Analyse [4] hatten Gummihersteller (PR: 4.49), Ärzte(innen) (PR: 2.43), Krankenpfleger(innen) (PR: 2.09) und Bauarbeiter (PR:1.90) ein jeweils signifikant erhöhtes Risiko.

Abb. III.2.12.: Thiuram-Mix-Sensibilisierungen 1995-2001



Thiurame werden als Vulkanisationsbeschleuniger bei der Gummiherstellung (Natur- wie Synthekautschuk) verwendet. Thiuramdisulfide leiten sich chemisch von den Dithiocarbamaten ab, aus denen sie durch Oxidation gebildet werden können [5], wodurch sich eine ausgeprägte Kreuzreaktivität zwischen, vor allem bei gleicher oder sehr ähnlicher Substitution, erklärt (s. u.). Der Thiuram-Mix enthält die vier Substanzen Tetramethylthiurammonosulfid (TMTM, CAS 97-74-5), Tetramethylthiuramdisulfid (TMTD, CAS 137-26-8), Tetraethylthiuramdisulfid (TETD, Dithiobis(diethylcarbothio-

amid), Disulfiram [INN], CAS 97-77-8) und Dipentamethylthiuramdisulfid (DPTD, CAS 94-37-1) zu je 0,25% in Vaseline. Die einzelnen Thiurame, von denen zahlreiche weitere Derivate existieren, unterscheiden sich durch die Alkylgruppen und die Zahl der verbrückenden Schwefelatome [5]. Ihre Sensibilisierungshäufigkeit erweist sich bei der Aufschlüsselung des Mixes als durchaus unterschiedlich, was auf einer unterschiedlichen allergenen Potenz der einzelnen Substanzen beruhen könnte [3]. So ruft das Dipentamethylen-Derivat z.B. seltener allergische Reaktionen hervor.

Die Thiurame gehören zu den wichtigsten "Gummi-Allergenen" [6, 7]. Der Thiuram-Mix ist als vergleichsweise sensitive Screening-Testsubstanz zu betrachten, da er bei 84% aller Patienten mit positiven Reaktionen auf einen oder mehrere der Einzelstoffe ein ebenfalls positives Ergebnis anzeigte [8]. Die Häufigkeit des Einsatzes in Gummiprodukten, insbesondere in Schutzhandschuhen, kann Schwankungen unterliegen. Aus diesem Grunde müssen Listen zum Vorkommen (auch anderer Additive) ständig aktualisiert werden; eine Deklaration ist unseres Erachtens dringend erforderlich. Thiurame werden - wie auch Dithiocarbamate - in unterschiedlichem Ausmaß aus Gummihandschuhen freigesetzt [9]. Gleichzeitig ist die Auslöseschwelle für kontaktallergische Reaktionen (unter den Bedingungen des Epikutantests, aber wahrscheinlich in ähnlicher Weise unter Anwendungsbedingungen) interindividuell sehr unterschiedlich: von 19 entsprechend untersuchten Patienten reagierten 6 noch auf eine Konzentration von 0,005% Thiuram-Mix in Ethanol/synthetischem Schweiß-Gemisch allergisch, so dass nur eine Freisetzung von weniger als 0,001 mg/cm² nach Knudsen und Menné [10] als "akzeptabel" erscheint. In entsprechenden Handbüchern werden zahlreiche weitere Gummiprodukte aufgeführt, die zu Kontaktallergien gegen Gummiinhaltsstoffe einschließlich der Thiurame geführt haben [5].

Weitere Verwendungen, die zum Teil zu kontaktallergischen Reaktionen geführt haben, sind berichtet worden:

- TMTD als antiseptischer Bestandteil von Sprühpflaster (Nobecutan ®, laut "Rote Liste" [11]) [12]
- Thiurame in Klebepflastern [13], z.B. zur Befestigung von Kondom-Urinalen sowie auch in den Urinal-Beuteln selbst [14] sowie in Klebern für Neopren-Materialien [15]
- Thiurame als Antioxidans in Polyolefin-Kunststoffen [15] (z.B. Polyethylen, Polypropylen)
- TETD als Alkoholentwöhnungsmittel (Antabus ®, laut [11]), früher auch in implantierbarer Form [16]. Auch Hautkontakt zu TETD kann zu einem Antabus-Effekt nach Genuss von Alkohol führen [15]
- "Thiram" als Fungizid in einer Papp-Einlegesohle für Holzschuhe [17]

III.2.12. Thiuram-Mix (Gummi-Inhaltsstoffe)

- Thiurame als Insektizide und Fungizide (auch im Veterinär-Bereich), sowie in Ölen und Farben [15]
- Insekten-Repellents [15]

Neben einem - diagnostisch oft wegweisendem - Befall direkt exponierter Hautareale ist als Besonderheit eine rezidivierende Erythrodermie bei einem Patienten mit Psoriasis vulgaris und Thiuram-Kontaktallergie beschrieben worden, die durch den Kontakt mit den Thiuram-haltigen Schutzhandschuhen der Krankenschwestern ausgelöst wurde [18] (vgl. auch eigene Beobachtung Abb. III.2.12.2), sowie eine Purpura Schönlein-Henoch, die wahrscheinlich durch Kontakt zu TMTD ausgelöst wurde [19].



Abb. III.2.12.2.: Akutes allergisches Kontaktekzem auf Thiuram-haltige Gummi-Handschuhe. Während eines stationären Aufenthaltes wegen eines generalisierten Ekzems wurde der Patient vom Krankenpflegepersonal wie üblich mit Gummihandschuhen mit Corticoidhaltigen Salben eingerieben. Diese Behandlung führte zur Besserung. Bei der häuslichen Nachbehandlung zog der Patient dann wie die Schwestern Gummihandschuhe an, und es kam zum akuten allergischen Kontaktekzem

Literatur

1. Norman PS, Fish JE, Lowery A, MacFadden ER, (Guest Editors) ChEReed (2002) Natural Rubber Latex Sensitivity. *J All Clin Immunol (Supplement)* 110 (2):S1-S140
2. Geier J, Schnuch A (1995) A comparison of contact allergies among construction and noncon workers attending contact dermatitis clinics in Germany - results of the Information Network of Departments of Dermatology from november 1989 to july 1993. *Am J Contact Dermatits* 6:86-94
3. Schnuch A, Uter W, Geier J, Frosch PJ, Rustemeyer Th (1998) Contact allergies in healthcare workers. Results from the IVDK. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 78:358-363
4. Uter W, Gefeller O, Geier J, Lessmann H, Pfahlberg A, Schnuch A (2001) Epidemiologische Untersuchungen zur Abhängigkeit der Kontaktsensibilisierungen gegen wichtige "ubiquitäre" Allergene von arbeitsbedingten sowie individuellen Faktoren. Im Auftrag der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Berlin, Forschungsvorhaben F 5156
5. Fuchs Th (1995) Gummi und Allergie. DUSTRI-Verlag, München-Deisenhofen
6. von Hintzenstern J, Heese A, Koch HU, Peters K- P, Hornstein OP (1991) Frequency, spectrum and occupational relevance of type IV allergies to rubber chemicals. *Contact Dermatitis* 24:244-52
7. Knudsen BB, Menne T (1996) Contact allergy and exposure patterns to thiurams and carbamates in consecutive patients. *Contact Dermatitis* 35:97-99
8. Geier J, Gefeller O (1995) Sensitivity of patch tests with rubber mixes: results of the Information Network of Departments of Dermatology from 1990 to 1993. *Am J Contact Dermatitis* 6:143-9
9. Knudsen BB, Larsen E, Egsgaard H, Menne T (1993) Release of thiurams and carbamates from rubber gloves. *Contact Dermatitis* 28:63-9
10. Knudsen BB, Menne T (1996) Elicitation thresholds for thiuram mix using petrolatum and ethanol/ sweat as vehicles. *Contact Dermatitis* 34:410-413
11. (2001) Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Rote Liste 2001. Editio Cantor Verlag, Aulendorf
12. Pock Steen B (1988) Contact allergy to Nobecutan. *Contact Dermatitis* 18:52-3
13. Marks JG Jr, Rainey MA (1984) Cutaneous reactions to surgical preparations and dressings. *Contact Dermatitis* 10:1-5
14. Bransbury AJ (1979) Allergy to rubber condom urinals and medical adhesives in male spinal injury patients. *Contact Dermatitis* 5:317-23
15. Rietschel RL, Fowler (Eds.) JF (1995/4th ed) Fisher's Contact Dermatitis, Williams & Wilkins, Baltimore
16. Lachapelle JM (1975) Allergic "contact" dermatitis from disulfiram implants. *Contact Dermatitis* 1:218-20
17. Fogh A, Pock-Steen B (1992) Contact sensitivity to thiram in wooden shoes. *Contact Dermatitis* 27:348
18. Pagliaro JA, Jones SK (1999) Recurrent erythrodermic psoriasis in a thiuram-allergic patient due to contact with nurses' rubber gloves. *Brit J Dermatol* 140:567-568
19. Duell PB, Morton WE (1987) Henoch-Schonlein purpura following thiram exposure. *Arch Intern Med* 147:778-779

III. 2. 13. Quecksilber (Quecksilber(II)amidchlorid)

Anfang des 20. Jahrhunderts waren irritative und allergische Reaktionen auf Quecksilberverbindungen recht häufig, da diese früher vielfältig in der Medizin verwendet wurden [1]. Medizinische Anwendungen von Quecksilber-Verbindungen sind inzwischen jedoch zumeist obsolet, Ausnahmen bilden hierzulande einige antimikrobielle Wirkstoffe wie Thiomersal, Merbromin oder Phenylquecksilber-Verbindungen.

Allergische Reaktionen auf Quecksilberverbindungen manifestieren sich vor allem als umschriebene Kontaktdermatitis der Hände oder des Gesichtes, es kann aber auch ein generalisiertes Ekzem oder eine Erythrodermie auftreten, z.B. nach systemischer Zufuhr von Kalomel oder inhalativer Aufnahme von Quecksilberdämpfen [2-6]. In seltenen Fällen wurden auch Erythema multiforme-ähnliche oder Erysipel-artige Reaktionen beschrieben [6-8].

Im Rahmen der Standardreihe wird mit Quecksilber(II)amidchlorid ($\text{Hg}(\text{NH}_2)\text{Cl}$, Amidoquecksilber(II)chlorid, weißes unschmelzbares Präzipitat, CAS 10124-48-8), das früher als topisches Antiseptikum verwendet wurde, getestet, um eine Sensibilisierung gegen Quecksilber oder anorganische Quecksilberverbindungen nachzuweisen. Die Testung mit Quecksilber(II)amidchlorid kann bei Verwendung von Wasser als Vehikel zu chemischen Reaktionen mit dem Aluminium der Testkammern und dadurch zu falsch-positiven Reaktionen führen [9, 10].

Auch in den neueren Untersuchungen an größeren Kollektiven fanden sich bei der konsekutiven Testung von Patienten - auch Kindern [11-13] - immer noch relativ häufig, und mit geographischen Unterschieden, positive Reaktionen auf Quecksilber(II)amidchlorid (oder andere Quecksilberverbindungen), jedoch oft ohne nachweisbare oder nur mit fraglicher klinischer Relevanz: z.B. bei 3,2% von 3389 [14], 1,6% von 11544 [15] oder 1,2% von 42839 [16] konsekutiv getesteten Patienten, verglichen mit 1,2% von 593 hautgesunden Rekruten [17]. Außerdem wurde in mehreren Fallberichten über allergische Reaktionen, teilweise generalisierte Ekzeme ("Quecksilber-Exanthem") durch Quecksilber oder Quecksilberverbindungen-haltige Produkte berichtet:

- Quecksilber aus zerbrochenen Thermometern [z.B. 18, 19],
- eine homöopathische Zubereitung (Mercurius Heel® S) bei einem 5-jährigen Kind [25849]
- bei einem 5-jährigen Kind Kunststoff-Stiefel aus PVC, bei dessen Herstellung (insbesondere bei Importware) Quecksilber zur Konservierung des Weichmachers eingesetzt wird [20]

- manuelle Amalgam-Zubereitung [21, 22],
- Medikamente gegen Psoriasis [23] oder andere topisch angewendete Zubereitungen [24],
- Präparate gegen Pediculosis [25, 26],
- Präzipitat-haltige Bleichcremes [27, 28],
- Tätowierungspigmente (z.B. Zinnober = Quecksilbersulfid, HgS) [29, 30],
- Quecksilber und Quecksilber-Verbindungen im chemischen Labor [22, 31],
- Quecksilberfulminat (Knallquecksilber) [1],
- Quecksilberoxycyanid als Konservierungsmittel [32].

Ob die in mehreren Fallserien beschriebenen Veränderungen der Mundschleimhaut, einschließlich Lichen ruber mucosae, rezidivierende Aphthen oder Leukoplakien, einen prädisponierender Faktor für eine eigenständige Sensibilisierung durch elementares Quecksilber aus Amalgam-Füllungen anzusehen sind, oder ob sie umgekehrt Ausdruck der Sensibilisierung sind, ist bisher nicht endgültig geklärt. Die Beteiligung weiterer Faktoren, wie eine raue Oberfläche der Füllungen, muss bei einer vermuteten Unverträglichkeitsreaktion auf Amalgam-Füllungen ggfs. ebenso berücksichtigt werden wie auch eine zunächst asymptomatische Sensibilisierung durch vorangehenden Kontakt mit anorganischen oder organischen Quecksilberverbindungen [33-37].

Abschließend sollen widersprüchliche Ergebnisse in experimentellen Untersuchungen beim Menschen und am Tier erwähnt werden: während im sogenannten ‚Maximierungstest‘ an Freiwilligen ein positives Ergebnis mit Quecksilber(II)amidchlorid erzielt wurde (Angaben zu Kontrolluntersuchungen fehlen jedoch) [38], lieferte ein ebenfalls mit 10% Quecksilber(II)amidchlorid durchgeführter Bühler-Test am Meer-schweinchen ein negatives Ergebnis [39].

Literatur

1. Bonnevie P (1939) Aetiologie und Pathogenese der Ekzemkrankheiten, Johann Ambrosius Barth, Leipzig
2. Bartolo E, Brandao FM (1988) Mercury exanthem. Contact Dermatitis 18:172
3. Bolzinger T, Ducombs G, Labreze C, Taïeb A, Maleville J (1993) Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée chez un Enfant et Tests Épicutanés aux Mercuriels. Ann Dermatol Venereol 120:223-5
4. Barraza V, Meunier P, Escande JP (1998) Acute contact dermatitis and exanthematous pustulosis due to mercury. Contact Dermatitis 38:361
5. Le-Coz CJ, Boos V, Cribier BJ, Grosshans EM, Heid E (1996) An unusual case of mercurial baboon syndrome. Contact Dermatitis 35:112
6. Nakada T, Higo N, Iijima M, Nakayama H, Maibach HI (1997) Patch test materials for mercury allergic contact dermatitis. Contact Dermatitis 36:237-239

III.2.13. Quecksilber

7. Nakayama H, Niki F, Shono M, Hada S (1983) Mercury exanthem. *Contact Dermatitis* 9:411-7
8. Descamps V, Lejoyeux F, Marck Y, Bouscarat F, Crickx B, Belaich S (1997) Erysipelas-like mercury exanthem. *Contact Dermatitis* 36:277-278
9. Kalveram KJ, Rapp Frick C, Sorck G (1980) Misleading patch test results with aluminum Finn chambers and mercury salts. *Contact Dermatitis* 6:507-8
10. Lachapelle JM, Douka MA (1985) An evaluation of the compatibility between aluminium Finn Chambers and various mercurials dissolved in water or dispersed in petrolatum. *Derm Beruf Umwelt* 33:12-4
11. Brasch J, Geier J (1997) Patch test results in schoolchildren. Results from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) and the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Contact Dermatitis* 37:286-293
12. Gonçalves S, Gonçalves M, Azenha A, Barros MA, Sousa Bastos A, Brandao FM, Faria A, Marques MSJ, Pecegueiro M, Rodrigues JB, Salgueiro E, Torres V (1992) Allergic contact dermatitis in children - a multicenter study of the Portuguese Contact Dermatitis Group (GPEDC). *Contact Dermatitis* 26:112-5
13. Romaguera C, Vilaplana J (1998) Contact dermatitis in children: a 6 years experience (1992-1997). *Contact Dermatitis* 39:277-280
14. Frosch PJ (1990) Aktuelle Kontaktallergene. *Hautarzt* 41 (Suppl. 10):129-33
15. Kranke B, Binder M, Derhaschnig J, Komericki P, Pirkhammer D, Ziegler V, Aberer W (1995) [Patch testing with the "Austrian standard series"--epidemiologic test values and results]. *Wien Klin Wochenschr* 107:323-330
16. Sertoli A, Francalanci St, Acciai MC, Gola M (1999) Epidemiological survey of contact dermatitis in Italy (1984-1993) by GIRDCA (Grupo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali). *Am J Contact Dermatitis* 10:18-30
17. Seidenari S, Manzini BM, Danese P, Motolese A (1990) Patch and prick test study of 593 healthy subjects.. *Contact Dermatitis* 23:162-7
18. al Cuadra Jde (1993) Sensibilisation cutanée au mercure et à ses composés. *Ann Dermatol Venereol* 120:37-42
19. Faria A, de-Freitas C (1992) Systemic contact dermatitis due to mercury. *Contact Dermatitis* 27:110-1
20. Koch P, Nickolaus G (1996) Allergic contact dermatitis and mercury exanthem due to mercury chloride in plastic boots. *Contact Dermatitis* 34:405-409
21. Goh CL, Ng SK (1988) Occupational allergic contact dermatitis from metallic mercury. *Contact Dermatitis* 19:232-3
22. Kanerva L, Tarvainen K, Estlander T, Jolanki R (1994) Occupational allergic contact dermatitis caused by mercury and benzoyl peroxide. *Eur J Dermatol* 4:359-361
23. Kanerva L, Komulainen M, Estlander T, Jolanki R (1993) Occupational allergic contact dermatitis from mercury. *Contact Dermatitis* 28:26-28
24. Aberer W, Gerstner G, Pehamberger H (1990) Ammoniated mercury ointment: outdated but still in use. *Contact Dermatitis* 23:168-71
25. Anonide A, Massone L (1996) Periorbital contact dermatitis due to yellow mercuric oxide. *Contact Dermatitis* 35:61
26. Vena GA, Foti C, Grandolfo M, Angelini G (1994) Mercury exanthem. *Contact Dermatitis* 31::214-216
27. Kawai K, Zhang XM, Nakagawa M, Kawai J, Okada T, Kawai K (1994) Allergic contact dermatitis due to mercury in a wedding ring and a cosmetic. *Contact Dermatitis* 31:330-331
28. Sun CC (1987) Allergic contact dermatitis of the face from contact with nickel and ammoniated mercury in spectacle frames and skin-lightening creams. *Contact Dermatitis* 17:306-9
29. Juhlin L, Öhman S (1968) Allergic reactions to mercury in red tattoos and in mucosa adjacent to amalgam fillings. *Acta Dermatol Venereol* 48:103-105

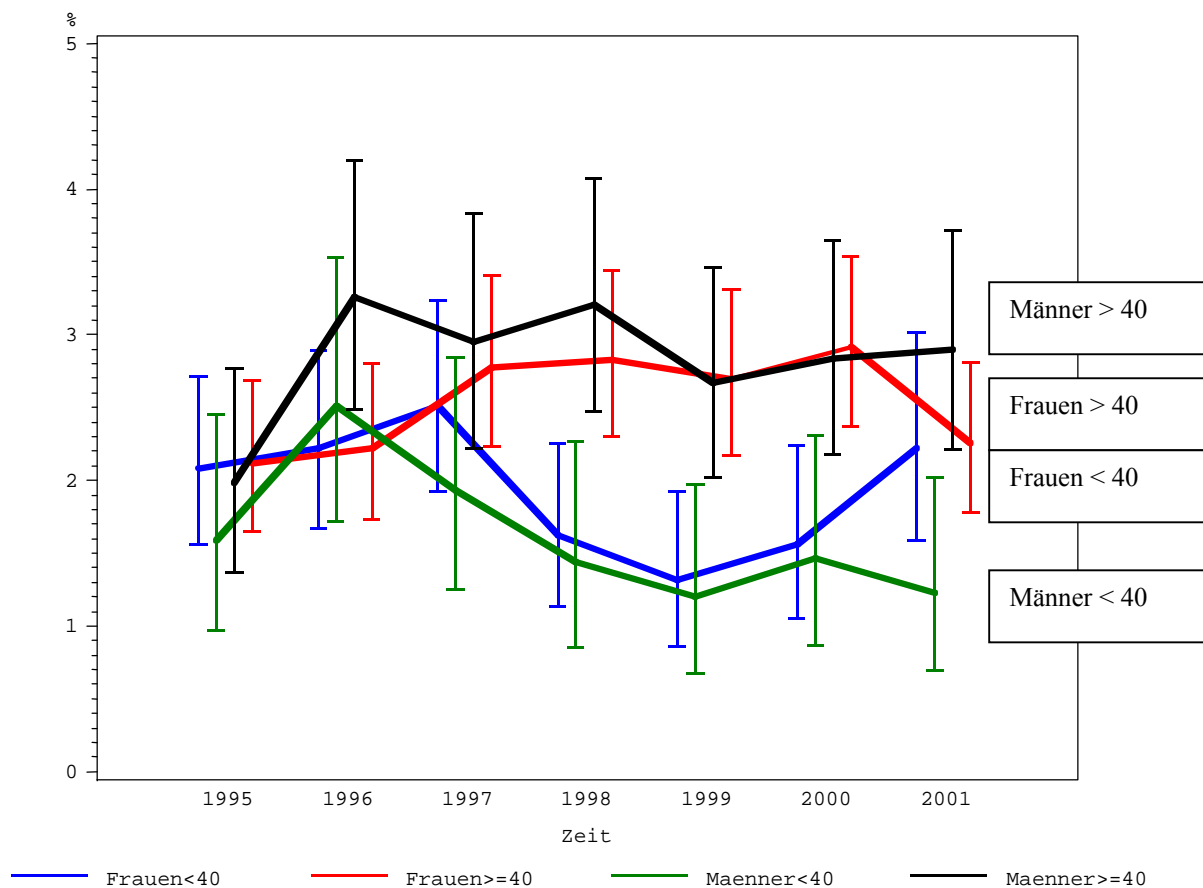
III.2.13. Quecksilber

30. Sulzberger MB, Tolmach JA (1959) Allergische Aufflammungs-Reaktionen in roten Tätowierungen (Beobachtungen über Entstehen und Abklingen einer Quecksilberempfindlichkeit und über allergische granulomatöse und sarkoidale Reaktionen). *Hautarzt* 10:110-114
31. Thomas P, Rueff F, Przybilla B (1994) Aerogene allergische Kontaktdermatitis durch Quecksilberverbindungen bei einer Chemiestudentin. *Allergologie* 17:557-558
32. van Ketel WG, Roeleveld CG (1977) A curious case of allergy to mercuric compounds. *Contact Dermatitis* 3:106
33. Alanko K, Kanerva L, Jolanki R, Kannas L, Estlander T (1996) Oral mucosal diseases investigated by patch testing with a dental screening series. *Contact Dermatitis* 34:263-267
34. Ibbotson SH, Speight EL, Macleod RI, Smart ER, Lawrence CM (1996) The relevance and effect of amalgam replacement in subjects with oral lichenoid reactions. *Br J Dermatol* 134:420-423
35. Koch P, Bahmer FA (1995) Oral lichenoid lesions, mercury hypersensitivity and combined hypersensitivity to mercury and other metals: histologically-proven reproduction of the reaction by patch testing with metal salts. *Contact Dermatitis* 33:323-328
36. vonMayenburg J, Frosch PJ, Fuchs Th, Aberer W, Baurle G, Brehler R, Busch R, Gaber G, Hensel O, Koch P, Peters K-P, Rakoski J, Rueff F, Szliska Ch (1996) Mercury and amalgam sensitivity - possible clinical manifestations and sources of contact sensitization. a multicenter study of the German Contact Dermatitis Group (DKG). *Dermatosen* 44:213-21
37. Pang BK, Freeman S (1995) Oral lichenoid lesions caused by allergy to mercury in amalgam fillings. *Contact Dermatitis* 33:423-427
38. Kligman AM (1966) The identification of contact allergens by human assay: III. The maximization test. A procedure for screening and rating contact sensitizers. *J Invest Dermatol* 47:393-409
39. Bühler EV (1965) Delayed contact hypersensitivity in the guinea pig. *Arch Dermatol* 91:171-175

III. 2. 14. (Chlor-)methylisothiazolinon (CMI/MI)

CMI/MI ist seit langem als Kontaktallergie-auslösender Stoff bekannt [1]. Unsere aktuelle Trend-Ermittlung sieht zunächst weiterhin stabil bleibende Raten der CMI/MI-Sensibilisierung (Abb. III.2.14.1), die gleichwohl CMI/MI als immer noch wichtiges Kontaktallergen ausweisen. Ein Teil der Sensibilisierungen in den beiden Altersgruppen > 40 könnten "Alt-Sensibilisierungen" sein, die in den 80-er Jahren, also bei noch hoher CMI/MI-Exposition, erworben worden sein könnten. Der (allerdings noch nicht signifikante) leichte Anstieg im Kollektiv der jungen Frauen (<40) könnte für (noch nicht identifizierte) Neu-Expositionen sprechen, und bestätigt die Notwendigkeit der kontinuierlichen Überwachung dieses wirksamen Biozids, das aber gleichzeitig ein potentes Allergen ist.

Abb. III.2.14.1.: MCI/MI -Sensibilisierung 1995-2001



III.2.14. (Chlor-)methylisothiazolinon (CMI/MI)

Beim CMI/MI handelt es sich bei den üblicherweise eingesetzten Produkten um Gemische von zwei Substanzen:

- 5 Chlor-2-methyl-4-isothiazolin-3-on (CMI) [CAS 26172-55-4] und
- 2-Methyl-4-isothiazolin-3-on (MI) [CAS 2682-20-4]

Die Einzelsubstanzen CMI und MI sollen normalerweise als Gemisch [CAS 55965-84-9] im Verhältnis 3:1 in den in den Handel gebrachten Produkten vorliegen, wobei aber allzuhäufig auch in chemischen Analysen Abweichungen zugunsten des chlorierten (allergie-potenteren) Moleküls (s.u.) in Produkten festgestellt wurden (2). Die bekanntesten Markenprodukte sind Kathon CG ("cosmetic grade"), Kathon MW ("metal working"), Acticide und Euxyl 100.

CMI/MI ist ein Biozid mit bakterizider (CMI) und fungizider (MI) Wirkung. Es wird eingesetzt in Kühlschmierstoffen, Klebern, Wachsen, Leder- und Textilien, wassermischfarbenen Farben, Holzschutzmitteln, bei der Papierherstellung (als Papierschleimbekämpfungsmittel), in (geschlossenen) Kühlwasserkreisläufen sowie in verschiedenen Kosmetika und Haushaltsprodukten (1, 3, 4). Die Einsatzkonzentration liegt zwischen 5 ppm (0,0005%) (Papierherstellung) und 30 ppm (0.003%) (wässrige Farben, jedoch s.u.). In Kosmetika sollte die Konzentration von 15 ppm nicht überschritten werden (rinse-off-produkte), bei 'leave-on'-Produkten soll die Konzentration, wenn es dort überhaupt eingesetzt wird, noch niedriger liegen. Selbst bei 7ppm in leave-on-Produkten soll ein Sensibilisierungsrisiko bestehen (1). Unterschiedliche Konzentrationen in verschiedenen Anwendungen scheinen vertretbar, da die Freisetzung von der Formulierung abhängt - z.B. geringere Freisetzung aus Polymer-Emulsionen und Farben, als aus wässrigen Lösungen (5). Während im industriellen Bereich CMI/MI in großem Maßstab eingesetzt wird, ist seine Verwendung in Kosmetika in der ersten Hälfte der 90-iger Jahre deutlich zurückgegangen (6), scheint aber nach Angaben von Herstellern in den letzten Jahren wieder verstärkt nachgefragt zu werden.

CMI/MI ist in der MAK- und BAT-Werte-Liste 1997 mit "Sh" gekennzeichnet, womit die Gefahr der Sensibilisierung der Haut angezeigt wird (7; Neuere Übersichten: 3, 8). CMI/MI erwies sich sowohl bei humanen als auch tierexperimentellen Untersuchungen zur Sensibilisierungspotenz als potenter Sensibilisator (8-12). Beziehungen zwischen der Induktionsdosis und der Sensibilisierung konnten ermittelt werden (9), wobei bis zur Konzentration von 15 ppm an über 200 Versuchspersonen keine Sensibilisierung erzeugt werden konnte (12). In einer anderen Untersuchungsserie (12) reagierte nach einer Induktion mit 12,5ppm 1/84 und mit 20 ppm 2/45, so dass die Induktionsschwelle wohl zwischen 10 und 20 ppm liegt. Für CMI/MI wurde ein Sicherheitsfaktor von 5 berechnet (13). (Bei Werten unter 1 wird

III.2.14. (Chlor-)methylisothiazolinon (CMI/MI)

die Sensibilisierungsschwelle durch die empfohlene Einsatzkonzentration überschritten; zum Vergleich: Formaldehyd 0,6, Parabene 7,8). Konzentrations-schwellenbestimmungen ergaben, dass bis zu einer Konzentration von 7 ppm im Epikutantest noch Reaktionen bei CMI/MI-Sensibilisierten nachgewiesen werden. Diese Konzentration, bei einer 24 bzw. 48 Std. Okklusiv-Exposition ermittelt, kann jedoch nicht auf andere Expositionsarten (z.B. 'rinse-off'-Produkte) extrapoliert werden. Bei einem Anwendungstest mit Shampoo, das mit 15ppm konserviert war, zeigte die weitaus überwiegende Mehrzahl der CMI/MI-positiven Probanden (75%) keinerlei Hautreaktionen auf das Produkt (14). Zu bemerken ist aber auch, dass insbesondere die Anwendung auf (chronisch) vorgeschädigter Haut das Risiko für eine Sensibilisierung wahrscheinlich wesentlich erhöht. So wiesen einer finnischen Studie zufolge nur 4 von 33 Patienten, die im Epikutantest positiv auf 100 ppm CMI/MI reagierten, keine begleitende oder vorausgehende Hautschädigung auf [15]. Hilfreich bei der Absicherung einer klinischen Relevanz kann ein "Repeated Open Application Test" (ROAT) sein, der in mehreren Untersuchungen bei durchschnittlich etwa der Hälfte der im Epikutantest als CMI/MI-allergisch diagnostizierten Patienten zu einer Unverträglichkeitsreaktion zumeist gegen leave on-Produkte mit 7-15 ppm CMI/MI führte [16-20], besonders häufig bei Patienten, die auch im Epikutantest auf Konzentrationen von weniger als 50 ppm eine positive Reaktion zeigten (z.B. [21]).

Bei Untersuchungen zur Struktur-Allergenitätsbeziehung ergab sich, dass das chlorierte (CMI) und (ausgeprägter) das dichlorierte Isothiazolinon (22) (als geringe Verunreinigung auch in CMI/MI enthalten) eine stärkere Sensibilisierungspotenz aufweisen, als das nicht chlorierte MI (8, 23).

In einer eigenen, bisher nicht veröffentlichten Untersuchung wurden 85 Patienten, die eine fragliche (n=13) oder eine allergische Reaktion (+ - +++) auf CMI/MI gezeigt hatten, mit dem nicht-chlorierten, deutlich weniger sensibilisierenden MI im Epikutantest mit 500 ppm und 1000 ppm (der 5-fachen vorgesehenen Einsatzkonzentration) nachgetestet. Die Frage war, ob bereits sensibilisierte Arbeitnehmer durch Fertigungshilfsstoffe (wie Kühlschmiermittel) gefährdet sind, wenn diese gegenüber 200 ppm MI konservierten Fertigungshilfsstoffen exponiert werden. 32% (27/85) der CMI/MI-Allergiker reagierten auch auf MI (CI 22%-40%). Bei der Testung stellte sich eine eindeutige (signifikante) Beziehung zwischen dem Grad der CMI/MI-Sensibilisierung und der Reaktionsfrequenz auf MI heraus. Während 15% der Fraglichen und 24% der "+"- CMI/MI-Allergiker auch auf MI alleine reagierten, stieg diese Rate bei den eindeutigen (++)/+++ CMI/MI-Allergikern auf 61% an. Die Schlussfolgerung der Untersuchung war, dass CMI/MI-Allergiker auch durch eine MI-Exposition potentiell gefährdet sein würden, MI alleine also kein geeignetes Substitut für CMI/MI sein würde. Ob die Reaktion auf einer Kreuzreaktion oder auf einer Sensibilisierung durch das MI des Gemisches CMI/MI hervorgerufen wurde, konnte nicht entschieden werden.

Hingegen ist die Sensibilisierungspotenz von Isothiazolinonen mit "längerkettiger" Substitution wie N-Octylisothiazolinon (OIT) oder 1,2-Benzisothiazolinon (BIT) deutlich geringer (11, 24). Während CMI/MI-Allergiker sowohl auf CMI als auch (seltener) auf MI reagieren (22), sind nach unseren eigenen Untersuchungen (25) Kreuzreaktionen zwischen CMI/MI und OIT, oder CMI/MI und BIT (26, 27) praktisch nicht beobachtet wurden. Auf Abbauprodukte von CMI/MI wurden keine allergischen Reaktionen nachgewiesen (28).

Sensibilisierungshäufigkeiten

Für den Einsatz in Kosmetika wurde das Biozid Mitte der 80-er Jahre als Formaldehyd-Ersatz eingeführt, geriet aber selbst recht bald in die Diskussion [18, 29-31]. Nach 1985 wurde aus Holland [32], Finnland [15], Italien [33], der Schweiz [34], Frankreich [35] und Deutschland [18] über Sensibilisierungsquoten von ca. 3% bis über 8% berichtet. In einer großen multizentrischen Studie unter Beteiligung zahlreicher europäischer Kliniken lagen die Raten zwischen 0,4% und 11,1% (36). In Italien wurden schon bei Kindern Quoten von bis zu 6% ermittelt (37). In Nordamerika spielen die Isothiazolinone als Allergene hingegen nicht die Rolle, die sie in Europa einnahmen (38, 39), was mit den von vorneherein geringeren Einsatzkonzentrationen dort erklärt werden könnte. Lagen die Sensibilisierungsquoten in einer Multicenter-Studie der DKG aus dem Jahre 1988 bei 5,2% [40], so sind diese seit Anfang der 90-iger Jahre rückläufig, auch in anderen Ländern [41, 42], und verbleiben seit Jahren stabil auf einem Niveau um 2-3% [43, 44]. In der Allgemeinbevölkerung wurden Sensibilisierungsprävalenzen von unter 1% ermittelt [45], bei Männern 0,4% und bei Frauen 1,0% - zum Vergleich mit anderen Allergenen: Duftstoffe 1,1/1,0), Nickel (2,2/11,1), Kalium Dichromat (0,7/0,3) (Glostrup Allergy Study/Dänemark (46). Nach einem von uns vorgeschlagenen epidemiologischen Modell (vgl. Kapitel III.1) lässt sich für Deutschland eine Sensibilisierungsprävalenz für CMI/MI von etwa 0,4% errechnen [47].

Der im Vergleich zu den 80-er Jahren zu verzeichnende Rückgang der CMI/MI-Sensibilisierungen mag einerseits auf einem generell verminderten Einsatz in Kosmetika [48, 49], andererseits auf einer zunehmenden Beschränkung auf "rinse-off" Produkte beruhen [48], bei denen das Sensibilisierungs- und Elizitationsrisiko als gering erachtet wird [14, 50]. Andererseits finden sich nach eigenen Untersuchungen in bestimmten Berufen wie z.B. Druckern, Masseurern, Altenpflegern oder Schlossern erhöhte CMI/MI-Quoten [51], die trotz des deutlichen Rückgangs der Kosmetika-assoziierten CMI/MI-Exposition [52] quasi zu einer '_Basis-Quote_' von Sensibilisierungen beitragen.

III.2.14. (Chlor-)methylisothiazolinon (CMI/MI)

Ein Beispiel für eine solche problematische Exposition besteht, oder bestand in wassermischbaren Farben. Mittlerweile wurde nämlich über eine Reihe von Patienten berichtet, die auf CMI/MI aus Dispersions- oder Latex-Wandfarben ein ausgedehntes aerogenes Kontaktekzem entwickelten. Ein Großteil der Patienten hatte dabei die Räume zuvor nicht selbst gestrichen, und durch Provokationstests in frisch gestrichenen Räumen ließen sich die Hautreaktionen reproduzieren [53-56]. Obgleich diese Reaktionen wahrscheinlich nur nach vorangehender Sensibilisierung durch CMI/MI aus anderen Quellen auftreten, ist letztlich noch nicht auszuschließen, dass auch eine aerogen vermittelte Sensibilisierung möglich ist. In einer umfangreichen Untersuchung des Umweltbundesamtes wurden ähnliche Emissionswerte ermittelt, wie sie auch in einigen der klinischen Berichte angegeben waren. In frisch gestrichenen Räumen konnten am ersten Tag bis zu $85 \mu\text{g CMI/m}^3$ und nach 14 Tagen noch bis zu $3 \mu\text{g CMI/m}^3$ nachgewiesen werden. Die Emission von MI war deutlich geringer. Eine erneute CMI-Freisetzung (maximal $7 \mu\text{g/m}^3$) konnte mehrere Monate später nach Erhöhung der Luftfeuchtigkeit und in etwas geringerem Ausmaß (maximal $2-3,6 \mu\text{g/m}^3$) nach erneutem Streichen der Wände - mit einer CMI/MI-freien Farbe - gemessen werden [57]. Offenbar muss auch mit einer gewissen Dunkelziffer für derart verursachte Hautreaktionen gerechnet werden [58]. Daher ist auch eine Deklaration von (Wand-)Farben und anderen CMI/MI-haltigen (Haushalts-)Produkten anzustreben. Um eine länger währende Emission geringer CMI-Mengen zu unterbinden kann eine "Sanierung" der Räume durch Streichen mit einer Natriumdisulfit-Lösung in Erwägung gezogen werden, die das CMI durch eine chemische Reaktion deaktiviert [8, 54].

In einer Studie fanden wir bei Farben-Exponierten eine sehr hohe Quote an CMI/MI-Sensibilisierten, die mit der (durchweg zu hohen, im Einzelfall sogar bis zu Werten von 100ppm reichenden) Konservierung von Dispersionsfarben mit diesem Biozid erklärt wurde. Im Gefolge einer Reduktion der Einsatzkonzentration auf 15 ppm in Farben konnte dann ein deutlicher Abfall in den Sensibilisierungsquoten bei Farben-Exponierten festgestellt werden [59]. Als Erfolg kann ebenfalls angesehen werden, dass in Baumärkten Wandfarben mittlerweile als ‚konservierungsmittelfrei‘ angeboten werden. Wir überzeugten uns davon, dass zumindest auf der Verpackung Isothiazolinone nicht angegeben waren.

Unsere Ergebnisse zum Vorkommen der Sensibilisierungen, wie auch die Einträge in Produktdatenbanken sprechen für eine sehr heterogene, private und industriell-handwerkliche Exposition gegenüber CMI/MI. Als Quellen einer Sensibilisierung durch CMI/MI sind - z.T. in beruflichem Kontext - beschrieben worden:

- feuchtes, mit CMI/MI konserviertes Toilettenpapier [60-62],

III.2.14. (Chlor-)methylisothiazolinon (MCI/MI)

- Geschirr- und Haushaltsreiniger [18]
- CMI/MI-haltige Kühlflüssigkeiten [63] oder Wasser in Kühlanlagen [64]
- Kühlschmieremulsionen [65, 66], wobei besonders die Praxis der "Nachkonservierung" problematisch ist, wenn keine genaue Bestimmung des Wirkstoffgehaltes vorgenommen werden kann
- Dieselmotorkraftstoff [67]
- Entwicklerlösungen für (radiologische) Filme [68, 69]
- Bindemittel für Kleber und Farben [70]
- (Wand-) Farben auf Wasserbasis (z.B. [71, 72])

Das dänische Produktregister PROBAS registrierte über 500 CMI/MI-haltige Produkte [73]. Bemerkenswert ist, dass 23% der Produkte eine Konzentration von mindestens 100 ppm aufwiesen [73], also Konzentrationen, die eindeutig über der Sensibilisierungsschwelle liegen.

Die hohe allergene Potenz des Biozids und seine breite und heterogene Verbreitung bei teilweise noch nicht ausreichend abgesenkter Konzentration machen eine kontinuierliche, aufmerksame Beobachtung der Sensibilisierungsquoten auch in Zukunft erforderlich.

Literatur

1. DeGroot AC (1990) Methylisothiazolinone/Methylchlorisothiazolinone (Kathon CG) Allergy: An Updated Review. *Am J Contact Dermatitis* 1:151-6
2. Rastogi SC (1990) Kathon CG and cosmetic products. *Contact Dermatitis* 22:155-60
3. Bruze M, Gruvberger B, Björkner B (1990) Kathon CG - an unusual contact sensitizer. in: T Menne, H I Maibach (Eds), "Exogenous dermatoses: Environmental dermatitis", CRC Press Boca Raton Ann Arbor Boston:283-98
4. Hausen BM, Brinkmann J, Dohn W (1992/1994) Lexikon der Kontaktallergene, Ecomed Fachverlag, Landsberg am Lech
5. Jayjock MA, Hazelton GA, Lewis PG, Wooder MF (1996) Formulation Effect on the Dermal Bioavailability of Isothiazolone Biocides. *Food Chem Toxicol* 34 (3):277-282
6. Ellis J (1995) Preservatives in cosmetic products - "Hitlists" and EEC legislation. *Preservatech Conference Proceedings*, Verlag für chemische Industrie, H Ziolkowsky, Augsburg:136-158
7. Deutsche-Forschungsgemeinschaft/-Senatskommission-zur-Prüfung-gesundheitsschädlicher-Arbeitsstoffe (1997) MAK- und BAT-Werte-Liste 1998. Wiley-VCH, Weinheim
8. Gruvberger B (1997) Methylisothiazolinones. *Diagnosis and prevention of allergic contact dermatitis. Acta Derm Venereol (Stockh) Suppl* 200:1-42
9. Chan PK, Baldwin RC, Parsons RD, Moss JN, Stiratelli R, Smith JM, Hayes AW (1983) Kathon Biocide: Manifestation of Delayed Contact Dermatitis in Guinea Pigs is Dependent on the Concentration for Induction and Challenge. *J Invest Dermatol* 81:409-411
10. Bruze M, Fregert S, Gruvberger B, Persson K (1987) Contact allergy to the active ingredients of Kathon CG in the guinea pig. *Acta Derm Venereol Stockh* 67:315-20
11. Botham PA, Hilton J, Evans CD, Lees D, Hall TJ (1991) Assessment of the relative skin sensitizing potency of 3 biocides using the murine local lymph node assay. *Contact Dermatitis* 25:172-

III.2.14. (Chlor-)methylisothiazolinon (MCI/MI)

7

12. Cardin CW, Weaver JE, Bailey PT (1986) Dose-response assessments of Kathon biocide. (II). Threshold prophetic patch testing. *Contact Dermatitis* 15:10-6
13. Lewis PhG, Jayjock MA (1994) Risk assessment modeling: allergic contact dermatitis application. *Am J Contact Dermatitis* 5:143-9
14. Frosch PJ, Lahti A, Hannuksela M, Andersen KE, Wilkinson JD, Shaw S, Lachapelle JM (1995) Chlormethylisothiazolone/methylisothiazolone (CMI/MI) use test with a shampoo on patch-test-positive subjects. *Contact Dermatitis* 32:210-17
15. Hannuksela M (1986) Rapid increase in contact allergy to Kathon CG in Finland. *Contact Dermatitis* 15:211-4
16. Aberer W, Ziegler V, Anegg B (1992) Kontaktallergie auf Kathon: Elimination oder Deklaration?. *Derm Beruf Umwelt* 40:112-5
17. Björkner B, Bruze M, Dahlquist I, Fregert S, Gruvberger B, Persson K (1986) Contact allergy to the preservative Kathon CG. *Contact Dermatitis* 14:85-90
18. Frosch PJ, Schulze-Dirks A (1987) Kontaktallergie auf Kathon CG. *Hautarzt* 38:422-5
19. Hannuksela M, Salo H (1986) The repeated open application test (ROAT). *Contact Dermatitis* 14:221-7
20. Hjorth N, Roed Petersen J (1986) Patch test sensitivity to Kathon CG. *Contact Dermatitis* 14:155-7
21. Menné T (1991) Relationship between use test and threshold patch test concentration in patients sensitive to 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one and 2-methyl-4-isothiazolin-3-one (MCI/MI). *Contact Dermatitis* 14:375
22. Bruze M, Dahlquist I, Gruvberger B (1989) Contact allergy to dichlorinated methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis* 20:219-20
23. Bruze M, Gruvberger B, Persson K (1987) Contact allergy to a contaminant in Kathon CG in the guinea pig. *Derm Beruf Umwelt* 35:165-8
24. Emmett EA, Ng SK, Levy MA, Moss JN, Morici IJ (1989) The irritancy and allergenicity of 2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one (Skane M-8), with recommendations for patch test concentration. *Contact Dermatitis* 20:21-6
25. Geier J, Schnuch A (1996) No cross-sensitization between MCI/MI, benzisothiazolinone and octylisothiazolinone. *Contact Dermatitis* 34:148-149
26. Taran JM, Delaney TA (1997) Allergic contact dermatitis to 1,2-benzisothiazolin-3-one in the carpet industry. *Australas J Dermatol* 38:42-3
27. Damstra RJ, van-Vlotten WA, van-Ginkel CJ (1992) Allergic contact dermatitis from the preservative 1,2-benzisothiazolin-3-one (1,2-BIT; Proxel): a case report, its prevalence in those occupationally at risk and in the general dermatological population, and its relationship to allergy to its analogue Kathon CG. *Contact Dermatitis* 27:105-9
28. Bruze M, Gruvberger B (1989) Patch testing with degradation products of Kathon CG. *Contact Dermatitis* 21:124-5
29. Shuster S, Spiro J (1987) Measurement of risk of sensitisation and its application to Kathon. *Contact Dermatitis* 17:299-302
30. Fousereau J, Brandle I, Boujnah Khouadja A (1984) Allergisches Kontaktekzem durch Isothiazolin-3-on-Derivate. *Derm Beruf Umwelt* 32:208-11
31. DeGroot AC, Liem DH, Weyland JW (1985) Kathon CG: cosmetic allergy and patch test sensitization. *Contact Dermatitis* 12:76-80
32. DeGroot AC, Bos JD (1987) Preservatives in the European standard series for epicutaneous testing. *Brit J Dermatol* 116:289-292
33. Tosti A (1988) Prevalence and sources of Kathon CG sensitization in Italy. *Contact Dermatitis* 18:173-4
34. Pasche F, Hunziker N (1989) Sensitization to Kathon CG in Geneva and Switzerland. *Contact*

III.2.14. (Chlor-)methylisothiazolinon (MCI/MI)

Dermatitis 20:115-9

35. Ledieu G, Martin P, Thomas P (1991) L'allergie de contact au Kathon R CG. *Ann Dermatol Venereol* 118:181-189
36. Menné T, Frosch PJ, Veien NK, Hannuksela M, Björkner B, Lachapelle J-M, White IR, Veilsgaard G, Schubert HJ, Andersen KE, Dooms-Goossens A, Shaw S, Wilkinson JD, Camarasa JG, Wahlberg JE, Brandrup F, Brandao FM, der Walle HBvan, Angelini G, Thestrup-Pedersen K, Burrows D, Ducombs G, Tosti A (1991) Contact sensitization to 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one and 2-methyl-4-isothiazolin-3-one (MCI/MI) - A European multicentre study. *Contact Dermatitis* 24:334-341
37. Manzini BM, Ferdani G, Simonetti V, Donini M, Seidenari S (1998) Contact Sensitization in Children. *Pediatr Dermatol* 15:12-17
38. Marks Jr. JG, Moss JN, parno JR, Fowler Jr. JF, Storrs FJ, Belsito DB, Taylor JS, Rietschel RL, DeLeo VA, Maibach HI, Adams RM, Larsen WG (1990) Methylisothiazolinone/Methylchloroisothiazolinone (Kathon CG) Biocide - United States Multicenter Study of Human Skin Sensitization. *Am J Contact Dermatitis* 1:157-61
39. Holness DL, Nethercott JR (1994) Patch testing in an occupational health clinic. *Am J Contact Dermatitis* 5:150-5
40. Frosch PJ (1990) Aktuelle Kontaktallergene. *Hautarzt* 41 (Suppl. 10):129-33
41. Bangha E, Elsner P (1996) Sensitizations to allergens of the European standard series at the Department of Dermatology in Zurich 1990-1994. *Dermatology* 193:17-21
42. Giorgini S, Francalanci S, Sertoli A, Angelini G, Ayala F, Balato N, Berardesca E, Danese P, Deledda S, Goitre M, Kokelj F, Lisi P, Lodi A, Pigatto P, Rafanelli A, Santucci B, Saccabusi S, Schena D, Hermes Valsecchi R (2001) GIRDCA (Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali) epidemiological survey on contact dermatitis in Italy (1984-1998): data on the aetiology of cosmetic allergic contact dermatitis. *Ann Ital Dermatol Allergol Clin Sper* 55:76-87
43. Schnuch A, Uter W, Lehmacher W, Fuchs Th, Enders F, Arnold R, Bahmer F, Brasch J, Diepgen TL, Frosch PJ, Henseler T, Müller St, Peters K-P, Schulze-Dirks A, Stary A, Zimmermann J (1993) Epikutantestung mit der Standardserie - Erste Ergebnisse des Projektes "Informationsverbund Dermatologischer Kliniken" (IVDK). *Dermatosen* 41:60-70
44. Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ, Lehmacher W, Aberer W, Agathos M, Arnold R, Fuchs Th, Laubstein B, Lischka G, Pietrzyk PM, Rakoski J, Richter G, Rueff F (1997) National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series. Population adjusted frequencies of sensitization (PAFS) in 40.000 patients from a multicenter study (IVDK). *Contact Dermatitis* 37:200-209
45. Nielsen NH, Linneberg A, Menne T, Maden F, Frolund L, Dirksen A, Jorgensen T (2001) Allergic contact sensitization in an adult Danish population: two cross-sectional surveys eight years apart (The Copenhagen Allergy Study). *Acta Derm Venereol* 81:31-34
46. Nielsen NH, Menné T (1992) Allergic contact sensitization in an unselected danish population - the Glostrup allergy study, Denmark. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 72:456-60
47. Schnuch A, Uter W, Geier J, Gefeller O (2002) Epidemiology of contact allergy: an estimation of morbidity employing the clinical epidemiology and drug utilisation research (CE-DUR) approach. *Contact Dermatitis* 47:32-39
48. Gruvberger B, Bruze M, Tammela M (1998) Preservatives in moisturizers on the Swedish market. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 78:52-56
49. Gruvberger B, Bruze M, Tammela M (2000) Preservatives in shampoos/shower gels on the Swedish market. *Amer J Contact Derm* 11:252
50. Fewings J, Menne T (1999) An update of the risk assessment for methylchloroisothiazolinone /methylisothiazolinone (MCI/MI) with focus on rinse-off products. *Contact Dermatitis* 41:1-13
51. Uter W, Gefeller O, Geier J, Lessmann H, Pfahlberg A, Schnuch A (2001) Epidemiologische Untersuchungen zur Abhängigkeit der Kontaktsensibilisierungen gegen wichtige "ubiquitäre" Allergene von arbeitsbedingten sowie individuellen Faktoren. Im Auftrag der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Berlin, Forschungsvorhaben F 5156

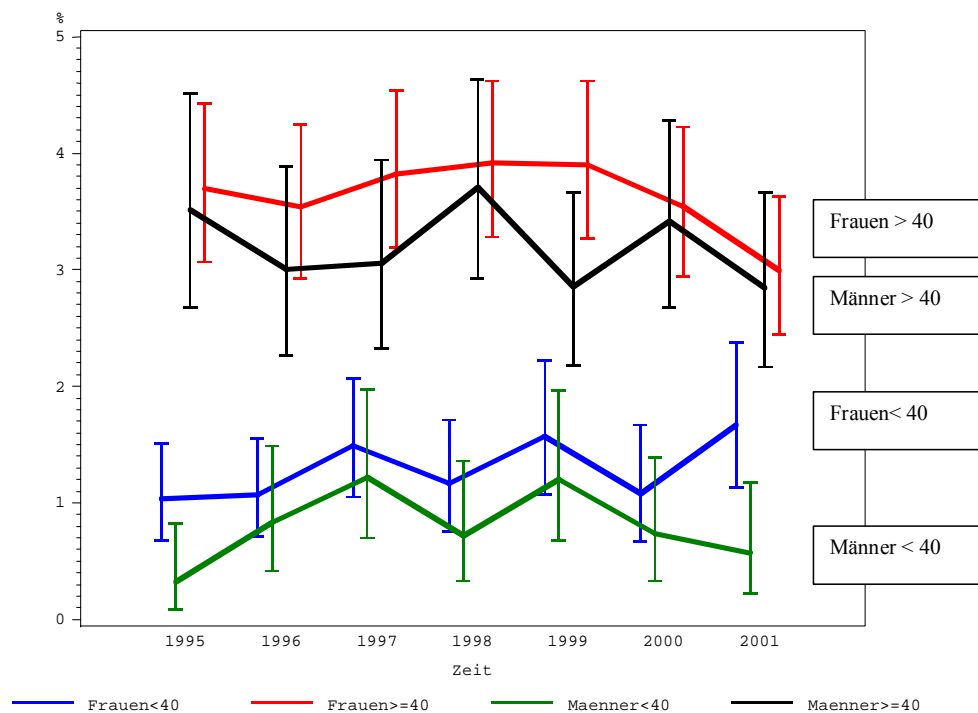
III.2.14. (Chlor-)methylisothiazolinon (MCI/MI)

52. Wüstermann S, Siebert J (1997) Contact allergies to Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone as preservatives in cosmetics: relevance and exposure. *Seifen Öle Fette Wachse* 123:398-404
53. Bentrop I, Gall H, Beyer AV, Peter RU (1999) Aerogenes Kontaktekzem auf (Chlor)Methylisothiazolinon in einer Wandfarbe. *Allergo J* 8:39-40
54. Bohn S, Niederer M, Brehm K, Bircher AJ (2000) Airborne contact dermatitis from methylchloroisothiazolinone in wall paint. Abolition of symptoms by chemical allergen inactivation. *Contact Dermatitis* 42:196-201
55. Finkbeiner H, Kleinhans D (1994) Airborne allergic contact dermatitis caused by preservatives in home-decorating paints. *Contact Dermatitis* 31:275-276
56. Hausen BM (1999) Aerogene Kontaktdermatitis durch (Chlor)Methylisothiazolinon (Kathon (R) CG) in Wandfarben. *Akt Dermatol* 25:9-14
57. Roßkamp E, Horn W, Ullrich D, Seifert B (2001) Biozidemissionen aus Dispersionsfarben. Teil 1: Emission von Isothiazolinonen. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 61:41-47
58. Niederer M, Bohn S, Bircher A (1999) Emission von Isothiazolinonen aus wässrigen Anstrichstoffen als Ursache für gesundheitliche Probleme nach Wohnungssanierungen. *Mitt Lebensm Hyg* 90:325-332
59. Schnuch A, Uter W, Geier J, Lessmann H, Hillen U (2002) Kontaktallergien gegen Dispersionsfarben. Epidemiologische Überwachung durch den IVDK, Intervention des Umweltbundesamtes und erfolgreiche Primärprävention. *Allergo J* 11:39-47
60. DeGroot AC (1997) Vesicular dermatitis of the hands secondary to perianal allergic contact dermatitis caused by preservatives in moistened toilet tissues. *Contact Dermatitis* 36:173-174
61. Guimaraens D, Conde-Salazar L, Gonzalez MA (1996) Allergic contact dermatitis on the hands from chloromethylisothiazolinone in moist toilet paper. *Contact Dermatitis* 35:254
62. Hulsman R-F-J, van-der-Ben EJM, Boreas AHMP, Royackers AANM, Weyland JW, DeGroot AC (1995) Moist toilet paper: an important source of contact sensitizers in a proctological patient population with pruriginous perianal dermatoses. *Br J Dermatol* 132:307
63. Pilger C, Nethercott JR, Weksberg F (1986) Allergic contact dermatitis due to a biocide containing 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one. *Contact Dermatitis* 14:201-4
64. Tay P, Ng SK (1994) Delayed skin burns from MCI/MI biocide used in water treatment. *Contact Dermatitis* 30:54-55
65. Madden SD, Thiboutot DM, Marks JG (1994) Occupationally induced allergic contact dermatitis to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone among machinists. *J Am Acad Dermatol* 30:272-274
66. Valsecchi R, Leghissa P, Piazzola S, Cainelli T, Seghizzi P (1993) Occupational dermatitis from isothiazolinones in the nylon production. *Dermatology* 187:109-11
67. Bruynzeel DP, Verburgh CA (1996) Occupational dermatitis from isothiazolinones in diesel oil. *Contact Dermatitis* 34:64-65
68. Brown R (1990) 2 cases of occupational allergy to Kathon 886. *Contact Dermatitis* 23:116
69. Pazzaglia M, Vincenzi C, Gasparri F, Tosti A (1996) Occupational hypersensitivity to isothiazolinone derivatives in a radiology technician. *Contact Dermatitis* 34:143-144
70. Gruvberger B, Bruze M, Almgren G (1998) Occupational dermatoses in a plant producing binders for paints and glues. *Contact Dermatitis* 38:71-77
71. Fischer T, Bohlin S, Edling C, Rystedt I, Wieslander G (1995) Skin disease and contact sensitivity in house painters using water-based paints, glues and putties. *Contact Dermatitis* 32:39-45
72. Torres V, Lobo L, Ferreira MJ (1997) Occupational contact dermatitis to Kathon C.G., as water-based paints bactericide. *Am J Contact Derm* 8 (1):63 (Nr. 20)
73. Nielsen H (1994) Occupational exposure to isothiazolinones - a study based on a product register. *Contact Dermatitis* 31:18-21

III. 2. 15. Neomycin

Neomycin erreichte im Beobachtungszeitraum 1995-2001 eine nach Alter und Geschlecht standardisierte Sensibilisierungsquote von 2,5% (Tab III.2.1.4). Die nach Alter und Geschlecht stratifizierten Quoten zeigen jedoch, dass besonders ältere Jahrgänge betroffen sind (Tab III.2.1.1 und Tab III.2.1. 2). Ein besonderer Trend ist nicht erkennbar (Abb. III.2.15.1). Schon vor 30 Jahren gehörte Neomycin mit vergleichbar hohen Quoten zu den wichtigen Allergenen (Tab. III.2.1. 5.).

Abb. III.2.15.1.: Neomycin-Sensibilisierungen 1995-2001



Neomycin (INN, CAS 1404-04-2 bzw. 1405-10-3 [Sulfat]) ist ein Antibiotika-Komplex, der aus *Streptomyces fradiae* und anderen *Streptomyces*-Arten gewonnen wird und vor allem Neomycin B [CAS 119-04-0] neben Neomycin C [CAS 66-86-4] enthält. Gegenwärtig sind topische Zubereitungen, einschließlich Vaginalsuppositorien, sowie Kapseln oder Trockensubstanz zur enteralen Therapie (eine Resorption findet nicht statt) im Handel [1]. Bei den topischen Arzneispezialitäten fallen mengenmäßig weniger die ausschließlich Neomycin-haltigen, als vielmehr die Kombinationspräparate mit Kortikosteroiden ins Gewicht [1].

Die Bedeutung von Neomycin als Kontaktallergen ist seit langem bekannt (Tab III.2.1.5) [2, 3]. Das Muster von Kreuzreaktionen zu anderen Aminoglykosid-Antibiotika (z.B. Framycetin, Paromomycin, Kanamycin, Streptomycin) ist je nach primärem Sensibilisator und der Applikationsart unterschiedlich [4-7]. Anhand klinischer Epiku-

tantest-Daten ist die Annahme einer Kreuzreaktivität trotz großer struktureller Gemeinsamkeiten der Aminoglykosid-Antibiotika problematisch, da häufig eine gleichzeitige Exposition gegen andere Aminoglykoside nicht auszuschließen ist. Bei niedriger Neomycin-Schwelle im Epikutantest ist die Wahrscheinlichkeit dafür allerdings wohl höher [16924].

Die Sensibilisierungsquote bei konsekutiv getesteten Patienten liegt relativ stabil bei 2,5%; ältere Ekzem-Patienten sind zwar vermehrt betroffen [8], aber auch bei Kindern handelt es sich um ein wichtiges Kontaktallergen [9]. Eine besondere Häufung ist bei Patienten mit Ulcus cruris / Unterschenkelekzem [10], Gehörgangsekzem [11-13] oder Perianalekzem [14] zu beobachten. Der klinische Verdacht ergibt sich gelegentlich verzögert, da die Verschlechterung eines vorbestehenden Ekzems zunächst nicht als Ausdruck einer Neomycin-Allergie gewertet wird und ein sehr akuter, vesikulo-bullöser Verlauf des Kontaktekzems meist nicht auftritt [14]. Die Verzögerung der Diagnose-Stellung hat neben der individuellen Belastung durch die weiter bestehende Erkrankung auch ökonomische Konsequenzen. Trotz einer epikutanen Testkonzentration von 20%, ein Vielfaches der therapeutisch eingesetzten Konzentration, sind falsch negative Testergebnisse möglich. Daher wurde ein vor der Testung durchzuführender wiederholter Tesafilm-Abriß empfohlen. Falsch negative Ergebnisse können auch dadurch auftreten, dass positive Testreaktionen bei Neomycin nicht selten erst verzögert, d.h. später als nach der üblicherweise letzten Ablesung nach 72 oder 96 h auftreten, so dass Spätablesungen bis nach einer Woche empfehlenswert sind [15].

(Siehe auch Kap. III.3.2.)

Literatur

1. (2001) Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Rote Liste 2001. Editio Cantor Verlag, Aulendorf
2. Prystowsky StD, Nonomura JH, Smith RW, Allen AM (1979) Allergic Hypersensitivity to Neomycin - Relationship between Patch Test Reactions and "Use" Tests. Arch Dermatol 115:713-5
3. Morris SD, Rycroft RJ, White IR, Wakelin SH, McFadden JP (2002) Comparative frequency of patch test reactions to topical antibiotics. Br J Dermatol 146:1047-1051
4. Kimura M, Kawada A (1998) Contact sensitivity induced by neomycin with cross-sensitivity to other aminoglycoside antibiotics. Contact Dermatitis 39:148-150
5. Geier J, Schnuch A (1995) Kreuzreaktionen zwischen topisch angewandten Aminoglykosid-Antibiotika. Dermatosen 43:266-269
6. Förström L, Pirlä V, Pirlä L (1979) Cross-Sensitivity within the Neomycin Group of Antibiotics. Acta Derm Venereol Stockh 59 (Suppl.85):67-9
7. Chung CW, Carson TR (1976) Cross-sensitivity of common aminoglycosides antibiotics. Arch Dermatol 112:1101-1107
8. Brasch J, Geier J, Schnuch A (1998) Differenzierte Kontaktallergenlisten dienen der Qualitäts-

III.2.15. Neomycin

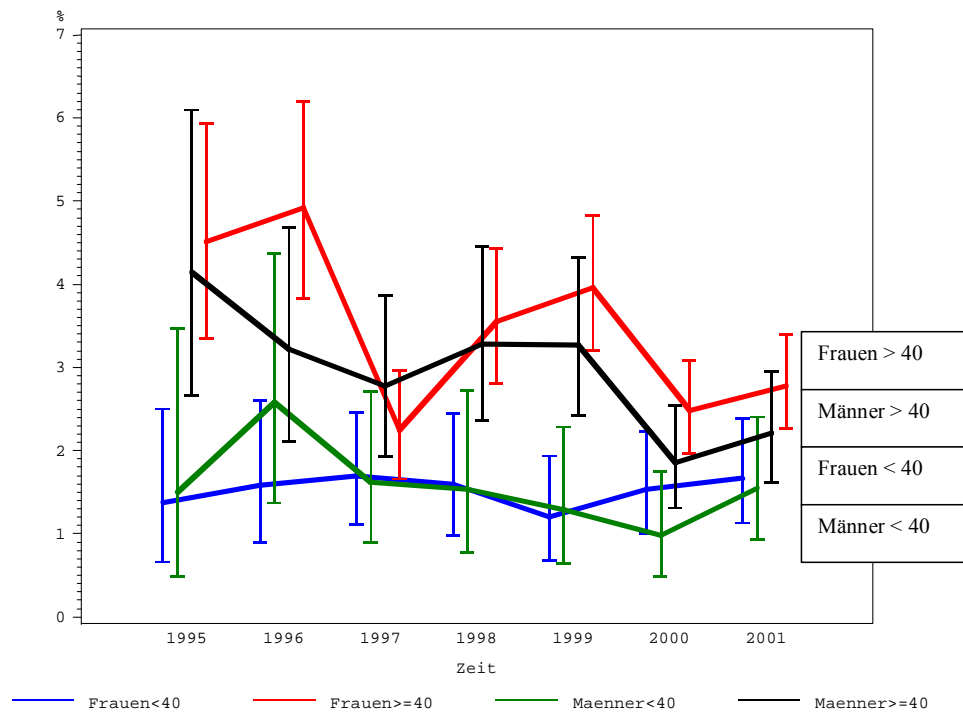
verbesserung. *Hautarzt* 49:184-191

9. Barros MA, Baptista A, Correia TM, Azevedo F (1991) Patch testing in children: a study of 562 schoolchildren. *Contact Dermatitis* 25:156-9
10. Löchner J, Agathos M, Geier J, Breit R (1997) Die Bedeutung von Kontaktallergien bei der Behandlung älterer Menschen mit Stauungsdermatitis. *Phlebologie* 26:111-114
11. Hillen U, Geier J, Goos M (2000) Kontaktallergien bei Patienten mit Ekzemen des äußeren Gehörgangs. Ergebnisse des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken und der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe. *Hautarzt* 51:239-243
12. Önder M, Önder T, Özönlü A, Makki SS, Gürer MA (1994) An investigation of contact dermatitis in patients with chronic otitis externa. *Contact Dermatitis* 31:116-117
13. Buxton PK, Keay DG, Smith IM (1989) Contact hypersensitivity in patients with chronic otitis externa. in: PJ Frosch, A Dooms-Goossens, J-M Lachapelle, RJG Rycroft, RJ Scheper (Eds) *Current Topics in Contact Dermatitis* Springer Verlag Berlin Heidelberg New York :217-221
14. Andersen KE, Burrows D, White IR (1995) Allergens from the standard series. in: RJG Rycroft, T Menné, PJ Frosch (Eds), *Textbook of contact dermatitis*, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York (Second Ed):415-58
15. Jonker MJ, Bruynzeel DP (2000) The outcome of an additional patch-test reading on days 6 or 7. *Contact Dermatitis* 42:330-335

III. 2. 16. Propolis

Propolis wird erst seit Mitte der 90er Jahre als Allergen der Standardreihe getestet [1]. Mit Sensibilisierungsquoten über 2% qualifiziert es sich als wichtiges Allergen nicht nur der Standardreihe, sondern vor allem der "Alternativmedizin" und "Alternativkosmetik" [2-5]. Ältere Jahrgänge, und darunter wieder Frauen, sind häufiger betroffen (Tab III.2.1.1 und Tab. III.2.1.2.). Ein besonderer Trend ist nicht erkennbar. Die höheren Quoten zu Beginn des Auswertzeitraums könnten noch auf einer nicht durchgängigen standardmäßigen, sondern z.T. selektiven Testung beruhen.

Abb. III.2.16.1.: Propolis-Sensibilisierungen 1995-2001



Propolis (Bienenharz, Bienenkitt, Bienenleim, Stopfwachs, Vorwachs; INCI (für das Wachs aus Propolis): PROPOLIS CERA, CAS 85665-41-4) ist ein harzartiges, aromatisch riechendes, von Bienen als Kleb-, Dicht- und Balsamiermasse verwendetes Naturprodukt. Hauptbestandteil ist der klebrige Belag von Pappelknospen, z.B. der Schwarzpappel (*Populus nigra* L.), aber auch von Birkenknospen oder den Knospen anderer Bäume [6, 7]. Propolis kann mehr als 180 Substanzen, in wechselnden, auch regional unterschiedlichen Konzentrationen enthalten, u.a. Flavonoide, Pino-cembrin, Galangin, Pinobanksin-3-acetat, Sakuranetin, p-Cumarsäurebenzylester sowie ein Gemisch von isomeren Kaffeesäurepentenylestern. Hausen und Wollen-

weber [8] wiesen in einem Pappelknospen-Extrakt mittels kombinierter Gaschromatographie/ Massenspektroskopie Kaffeesäure-3-methyl-2-butenylester, Kaffeesäure-3-methyl-3-butenylester, Kaffeesäure-2-methyl-2-butenylester neben Kaffeesäurephenylethylester sowie geringen Mengen Kaffeesäure und Kaffeesäurebenzylester nach. Die Hauptkomponente Kaffeesäure-3-methyl-2-butenylester (1,1-Dimethylallylkaffeesäureester; Kaffeesäure-1,1-dimethylallylester; 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-prop-2-ensäure 3-methyl-2-butenylester; $C_{14}H_{16}O_4$; CAS 100884-13-7) wurde bereits 1978 aus dem Exsudat von Pappelknospen isoliert [9] und kommt auch in einigen (nicht allen!, siehe z.B. [10]) anderen Pappelarten Europas, West- und Zentralasiens sowie Nord- und Südamerikas vor, z.B. in *Populus italica* [11]. Daneben sind Cinnamyl-Kaffeesäureester und der Benzylester der Zimt- und Ferulasäure sowie freie Zimt- und Ferulasäure nachgewiesen worden [7, 12]. Propolis anderer Herkunft kann sich in der Zusammensetzung unterscheiden, da z.B. in Venezuela die Blüten von *Clusia major* (Balsamapfel) den Bienen als Hauptquelle für die Propolis dienen [13].

Einige der Substanzen in Propolis, insbesondere die Flavonoide, werden für eine antimikrobielle Wirkung der Propolis und die Kaffeesäure-Derivate für eine virustatische Wirkung verantwortlich gemacht [6]. Da Propolis auch eine fungizide, entzündungshemmende und adstringierende Wirkung haben soll, wird sie vor allem in zahlreichen "Naturheilmitteln" sowohl topisch in Cremes oder Salben bei einer Vielzahl von Krankheitsbildern, z.B. Akne, Neurodermitis, Psoriasis, *Ulcus cruris*, Brandwunden, als auch in Form von Tropfen, Tinkturen oder Tabletten systemisch bei Erkrankungen der Ohren, Bronchitis, rheumatischen Erkrankungen, Depression oder Müdigkeit verwendet. Auch in Kosmetika wie Cremes und Lotionen, Lippenstift, Zahnpasta oder Mundwasser kann Propolis enthalten sein. Gegebenenfalls muss auch eine Verwendung der direkt aus Pappelknospen hergestellten ‚Pappelsalbe‘ (*Unguentum populi*) als Auslöser in Betracht gezogen werden, da diese Salbe topisch u.a. auch zur Förderung der Wundheilung (bei Verbrennungen oder Entzündungen) sowie bei Hämorrhoiden eingesetzt wird [14].

Durch Propolis verursachte Kontaktekzeme sind daher nicht selten und sie sind zudem häufig mit Reaktionen auf Perubalsam assoziiert [12, 15, 16]. In einer Übersicht wurden etwa 200 in insgesamt 43 Berichten beschriebene Kasuistiken mit allergischen Reaktionen auf Propolis oder Pappelknospen(-produkte) seit 1915 aufgeführt [17]. Mit etwa $\frac{1}{4}$ der Fälle waren Imker besonders häufig vertreten. Italienische Untersuchungen ergaben eine Prävalenz von 4,8-5,8% bei Imkern im Bezirk Bologna [18]. In weiteren Mitteilungen werden ebenfalls relativ hohe Quoten für positive Epikutantest-Reaktionen angegeben: 1,2% von 3177 [12], oder 6,7% [19], verglichen mit durchschnittlich 0,97% bei gesunden Frauen (Männer: 0,27%) [20]. Im

Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK) wurde bis 1994 bei 79 von 3382 getesteten Patienten (2,3%) eine positive Reaktion auf Propolis registriert, in 39 Fällen mit klinischer Relevanz [21]. Zahlreiche neuere Fallbeschreibungen verdeutlichen die immer noch aktuelle Problematik [z.B. 22-28]. Über Fälle von allergischen Reaktionen gegen Propolis in Bienenwachs oder Bienenwachs-haltigen Präparaten, bei denen der Propolis-Gehalt nicht immer erkennbar ist (z.B. Unguentum leniens) [29-32], eine aerogen ausgelöste Kontaktdermatitis bei einem Hobby-Imker [33] sowie über anaphylaktoide Reaktionen nach Einnahme von Propolis-Tropfen [34] wurde ebenfalls berichtet.

Bei der Testung mit einem komplex zusammengesetzten Extrakt aus Pappelknospen ('LB-1'; 1% in Vaseline) zeigten 8 von 9 Patienten mit einer Propolis-Allergie eine positive Reaktion [17]. In einer anderen Untersuchung wurde eine gleichzeitige Reaktion auf Propolis und ein Gemisch der isomeren Kaffeesäurepentenylester nur bei 7 von 26 Patienten gefunden [20]. Auf synthetisch hergestellten Kaffeesäure-3-methyl-2-butenylester (1% in Vaseline) reagierten nur 3 von 9 Propolis-Allergikern [35]. Daher ist Kaffeesäure-3-methyl-2-butenylester offenbar nicht das alleinige Allergen in Propolis. Hausen und Wollenweber [8] fanden bei 3 Patienten positive Reaktionen auf den Kaffeesäurephenylethylester ohne eine Reaktion auf den Pappelknospenextrakt. In einer späteren Untersuchung reagierten jedoch 10 gegen Propolis sensibilisierte Patienten im Epikutantest auch auf den Phenylethylester der Kaffeesäure [12]. Untersuchungen mit Kaffeesäure sowie den übrigen Kaffeesäureestern wurden bisher nicht durchgeführt, während sich der Benzylester der Isoferulasäure im Rahmen der Untersuchung zur sensibilisierenden Wirkung der Inhaltsstoffe von Perubalsam ebenfalls als sensibilisierend erwies [36].

Propolis erwies sich im Maximierungstest an Meerschweinchen bei 15 von 19 Tieren als sensibilisierend [19] und im FCA-Test wurden ebenfalls positive Ergebnisse mit einem Extrakt aus Pappelknospen (,LB 1') und mit Kaffeesäurephenylethylester erzielt [12, 17].

Literatur

1. Agathos M (1996) "Öko"-Substanzen in den Standard?! - Epikutantesterfahrungen mit einem "Öko"-Block. *Allergologie* 19:92
2. Happle R (1998) The essence of alternative medicine. A dermatologist's view from Germany. *Arch Dermatol* 134:1455-1460
3. Ernst E (2000) The usage of complementary therapies by dermatological patients: a systematic review. *Brit J Dermatol* 142:857-861
4. Reider N, Komericki P, Hausen BM, Fritsch P, Aberer W (2001) The seamy side of natural medicines: contact sensitization to arnica (*Arnica montana* L.) and marigold (*Calendula officinalis*)

III.2.16. Propolis

- L.). *Contact Dermatitis* 45:269-272
5. Riehle A, Wichmann J, Ring H-E, Schäfer T (2002) Alternativmedizin und Allergien: Lebenszufriedenheit, Kontrollüberzeugung zu Gesundheit und Krankheit sowie Lebensqualität. *Allergo J* 11:447-451
 6. Falbe J, Reglitz (Hrsg.) M (1992/ 9. Aufl) *Römpp Chemie Lexikon* (Band 6), Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
 7. Fiedler HP (1996) *Lexikon der Hilfsstoffe*. Band 2 (L-Z). Editio Cantor Verlag, Aulendorf
 8. Hausen BM, Wollenweber E (1988) Propolis allergy. (III). Sensitization studies with minor constituents. *Contact Dermatitis* 19:296-303
 9. Wollenweber E, Asakawa Y, Schillo D, Lehmann U, Weigel H (1987) A novel caffeic acid derivative and other constituents of populus bud excretion and propolis (bee-glue). *Z Naturforsch C* 42:1030-1034
 10. Greenaway W, Gümüşdere I, Whatley FR (1991) Analysis of phenolics of bud exudate of *Populus euphratica* by GC-MS. *Phytochemistry* 30:1883-1886
 11. Bankova VS, Popov SS, Marekov NL (1989) Isopentenyl cinnamates from poplar buds and propolis. *Phytochemistry* 28:871-874
 12. Hausen BM, Evers P, Stüwe HT, König WA, Wollenweber E (1992) Propolis allergy (IV). Studies with further sensitizers from propolis and constituents common to propolis, poplar buds and balsam of Peru. *Contact Dermatitis* 26:34-44
 13. Tomas-Barberan FA, Garcia-Viguera C, Vit-Olivier P, Tomas-Lorente F (1993) Phytochemical evidence for the botanical origin of tropical propolis from Venezuela. *Phytochemistry* 34:191-196
 14. Braun H, Frohne D (1984) *Heilpflanzenlexikon*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart:455-457
 15. Rudzki E, Grzywa Z (1983) Dermatitis from propolis. *Contact Dermatitis* 9:40-5
 16. Rudzki E, Rebandel P, Jaworski E (1998) Comparison of the eliciting properties of 3 different propolis samples. *Contact Dermatitis* 39:142-143
 17. Hausen BM, Wollenweber E, Senff H, Post B (1987) Propolis allergy. (II). The sensitizing properties of 1,1-dimethylallyl caffeic acid ester. *Contact Dermatitis* 17:171-7
 18. Tosti A, Caponeri GM, Bardazzi F, Melino M, Veronesi S (1985) Propolis contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 12:227-8
 19. Petersen HO (1977) Hypersensitivity to propolis. *Contact Dermatitis* 3:278-9
 20. Hegyi E, Suchy V, Nagy M (1990) Zur Frage der Propolisallergie. *Hautarzt* 41:675-680
 21. Geier J, der Ohe W von (1994) Kontaktallergie gegen Propolis. *Der Deutsche Dermatologe* 42:190
 22. Angelini G, Vena GA, Meneghini CL (1987) Psoriasis and contact allergy to propolis. *Contact Dermatitis* 17:251-3
 23. Herold D (1989) Propolis-Allergie. *Z Hautkrh* 64:603
 24. Raton JA, Aguirre A, Diaz-Perez JL (1990) Contact dermatitis from propolis. *Contact Dermatitis* 22:183-4
 25. Schuler TM, Frosch PJ (1988) Kontaktallergie auf Propolis (Bienen-Kittharz). *Hautarzt* 39:139-42
 26. Schulze IS (1993) Propolis-Allergie, Freizeit-Imker. *Dermatol Monschr* 179:303
 27. Silvani S, Spetoli E, Stacul F, Tosti A (1997) Contact dermatitis in psoriasis due to propolis. *Contact Dermatitis* 37:48-49
 28. Thomas P, Korting HC (1998) Propolis-induced allergic contact dermatitis mimicking pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 134:511-513
 29. Eichenseer M, Eisele S, Disch R (1994) Gleichzeitiges Vorliegen von Kontaktallergien auf Propolis und Unguentum leniens. *Allergologie* 17:265-267
 30. Garcia M, del-Pozo MD, Diez J, Munoz D, de-Corres LF (1995) Allergic contact dermatitis from

III.2.16. Propolis

a beeswax nipple-protective. Contact Dermatitis 33:440-441

31. Panneck WB (1990) Kontaktallergie auf Unguentum leniens. Allergologie 13:183-184
32. Junghans V, Geier J, Fuchs T (2002) Allergy to propolis caused by beeswax-containing ointment. Am J Contact Dermatitis 13:87
33. Kleinhans D (1987) Airborne contact dermatitis due to propolis. Contact Dermatitis 17:187-8
34. Frosch PJ (1987) Aktuelle Kontaktallergene. Z Hautkr 62:1631-4, 1637-8
35. Ginanneschi M, Acciai MC, Bracci S, Sertoli A (1991) Studies on Propolis Components. Synthesis and Haptenic Activity of 1,1-Dimethylallyl Ester of Caffeic Acid and of Its O-Methyl Derivatives. A Qualitative Approach to Structure-Activity Relationship. Am J Contact Dermatitis 2:60-4
36. Hausen BM, Simatupang T, Bruhn G, Evers P, Koenig WA (1995) Identification of New Allergenic Constituents and Proof of Evidence for Coniferyl Benzoate in Balsam of Peru. Am J Contact Derm 6:199-208

III. 2. 17. Terpentinöl

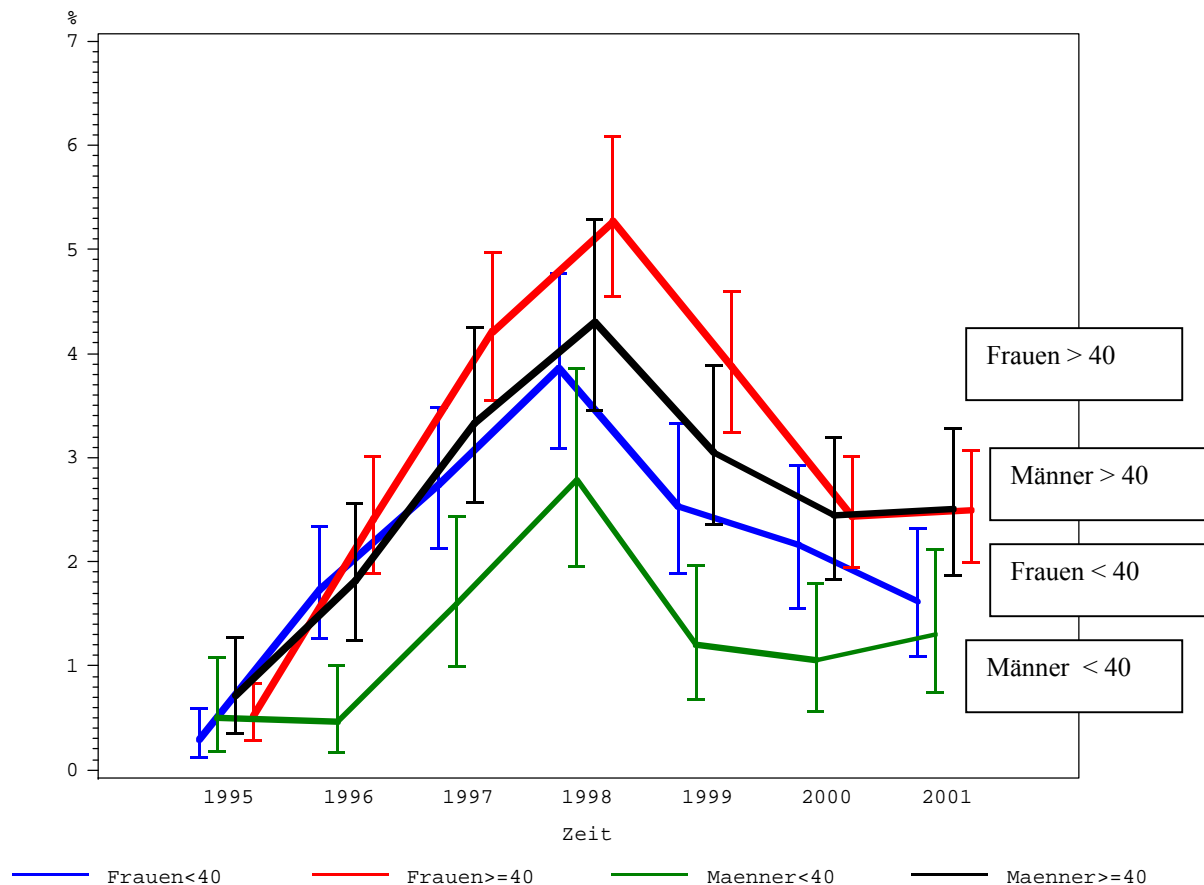
Terpentinöle sind etherische Öle, die durch verschiedene Destillationsverfahren aus dem Harz (=Terpentin!) von Nadelhölzern (Pinusarten) gewonnen werden, oder - im Falle des heute auf dem Markt vorherrschenden Sulfat-Terpentinöls - als Nebenprodukt bei der Cellulose-Herstellung anfallen (1). Hauptbestandteile der Terpentinöle sind mono- und bicyclische gesättigte und ungesättigte Terpene wie alpha-Pinen, beta-Pinen, d- und l-Limonen, delta3-Caren und Camphen. Darüberhinaus sind auch Terpenalkohole (Menthol, Terpinol, Isoborneol u.a.) sowie Ester, Ketone und Carbonsäuren identifiziert worden. Die quantitative Zusammensetzung der Terpene variiert z.T. erheblich, wofür im wesentlichen die botanische Spezies und die geographische Herkunft der Ursprungspflanze sowie das Herstellungsverfahren maßgebend sind (z.B. hoher delta3-Caren-Anteil in ost- und nordeuropäischen, niedriger in südeuropäischen oder ostasiatischen Spezies (2-4). So ist auch der Caren-Anteil in den (früheren) Patch-Testpräparaten der ehemaligen DDR hoch, in Westdeutschland dagegen kaum nachweisbar (5). Die verschiedenen Terpene sind, im Vergleich zu den anderen Inhaltsstoffen, die unter allergologischen Gesichtspunkten wichtigen Substanzen.

Terpentinöl und seine Derivate finden sich als Löse- oder Verdünnungsmittel in Lacken, Farben, in Schuhcremes, Bodenreinigungsmitteln, Harzen, antirheumatischen und broncholytischen Mitteln, sowie in Insektiziden (1).

Terpentinöle erwiesen sich sowohl bei humanen als auch bei tierexperimentellen Untersuchungen als Haut-Sensibilisator. Im Maximierungstest reagierten 16 von 25 Meerschweinchen positiv, im Maximierungstest am Menschen reagierten 18 von 25 Probanden positiv (1). Als allergene Inhaltsstoffe wurden nicht nur delta3-Caren, sondern auch alpha-Pinen, beta-Pinen und Dipenten (=racemisches Limonen) ermittelt, wobei dem alpha-Pinen bei dem delta3-Caren- armen oder -freien Terpentinöl eine große Bedeutung zukommt (2, 4, 6,7). Es stellte sich weiterhin heraus, dass nicht die genannten Terpene, sondern ihre Oxidationsprodukte (Hydroperoxide und Epoxide) für die sensibilisierende Wirkung verantwortlich zu machen sind (8-12). Die Sensibilisierungsraten von Terpentinöl sind in den letzten 30 Jahren stetig zurückgegangen. Bis Mitte der siebziger Jahre in verschiedenen Untersuchungen mit Raten von weit über 1% noch als bedeutendes berufliches und nicht-berufliches Allergen eingestuft (Tab. III.2.1.5) (13-15), nahm die Sensibilisierungshäufigkeit in der Folge ab (16, 17), und lag bei Auswertungen des IVDK Anfang der 90iger Jahre bei unter 1% (18, 19). Dies dürfte vor allem auf die verminderte Exposition zurückzuführen sein, da Terpentinöl zunehmend durch andere (preiswertere) Lösungsmittel er-

setzt wurde, wie petrochemisch hergestellte Kohlenwasserstoffe (Testbenzin) oder halogenierte Aliphaten (z.B. Perchlorethylen) (20, 21). Einschränkend zu berücksichtigen ist bei chronologischen oder geographischen Vergleichen allerdings, dass mit unterschiedlichen Produkten in unterschiedlichen Konzentrationen und unterschiedlichen Vehikeln getestet wurde.

Abb. III.2.17.1.:Terpentin-Öl -Sensibilisierung 1995-2001



Diese Entwicklung ließ den Gedanken aufkommen, Terpentinöl nicht mehr standardmäßig zu testen (16, 22). Auswertungen der Jahre 1997 und 1998 aus dem IVDK zeigten jedoch erneut einen Anstieg der Terpentinöl-Sensibilisierungen, der sich schon 1996 ankündigte (Abb. III.2.17.1). Diese Daten müssen als Warnhinweis gesehen werden, und zwar nicht in der Art, dass Terpentinöl selbst als Allergen erneut eine Rolle spielen würde, als vielmehr, dass offenbar eine zunehmende berufliche und nicht berufliche Terpen-Exposition zu verzeichnen ist, die zu Terpen-Sensibilisierungen führt. Insofern wäre der Terpentinöl-Patchtest ein Suchtest für eine Gruppe von Allergenen oder kreuzreagierenden Allergenen, deren Ursprung andernorts zu suchen wäre. In der erwähnten Untersuchung aus dem IVDK (5) deuten die Co-Sensibilisierungen der Terpentinöl-Allergiker (fast 50% der Frauen sind auch gegen Duftstoffe sensibilisiert) und die Ekzem-Lokalisationen (signifikant häufi-

ger Gesichtsekzeme (19% versus 15%) und Unterschenkelekzeme (16% versus 8%), signifikant seltener (13% versus 29%) Handekzeme) auf die mögliche Allergen-Exposition: "Alternative" (?) Kosmetika und medizinische Externa, mglw. aber auch verborgene Duftstoff-Expositionen in Haushaltsprodukten (23). Inwieweit der Anstieg der Sensibilisierungen auf die erneute Zunahme des Einsatzes von Terpentinöl selbst (z.B. als „nachwachsender Rohstoff“ für (Öko-)Farben und Lacke) zurückzuführen ist, kann noch nicht beurteilt werden.

Andererseits wäre besonders auf den offenbar zunehmend geschätzten Gebrauch von Teebaumöl hinzuweisen (24). Die Zahl der Teebaumöl-Allergien überschreitet mittlerweile die Dimension der Kasuistik (25). Von 431 Terpentin-positiven wurden 16 mit ihrem eigenen Teebaumöl-präparat getestet (5). Von diesen 16 Terpentinallergikern reagierten 10 auf das Teebaumöl, wobei anzumerken ist, dass die Testung mit Teebaumöl noch nicht standardisiert (d.h. optimiert) ist. Auf der DKG/ IVDK-Arbeitstagung in München am 13./14. November 1998 berichtete B. HAUSEN ebenfalls von 20 Fällen einer Teebaumöl-Allergie, von denen sich über die Hälfte auch gegenüber Terpentinöl sensibilisiert zeigte. Gleichzeitig berichtete er über die allergenen Moleküle, über die bereits schon publiziert worden war (25), wie alpha-Terpinen, d-Limonen, p-Cymen, Aromadendren, fügte aber dieser Liste mit dem Ascaridol eine von ihm neu identifizierte Substanz zu. Ob allerdings dem industriell als Lösungsmittel in großem Maßstab eingesetzten Limonen die große Bedeutung als Allergen beigemessen werden kann, die ihr IPPEN zuschreibt (26, 27), muss die weitere Entwicklung zeigen. Unsere Daten der "Terpentinöl"-Allergie mit überwiegend privater Exposition und kaum Fällen aus dem berufsdermatologischen Bereich stützen diese Annahme zunächst nicht (5). Limonen ist in der reinen (nicht-oxydierten) Form kein Allergen [28]. Mit oxydiertem Limonen wurden bei der unselektiven Testung in einer aktuellen Studie aus 4 europäischen Kliniken Quoten von über 3% ermittelt [28]. Die Testung mit oxydiertem Limonen ist allerdings noch nicht standardisiert, so dass diese Ergebnisse in größeren Studien noch bestätigt werden müssen. Der IVDK plant eine derartige Studie.

Die Entwicklung der Sensibilisierungsraten von Terpentinöl ist geradezu exemplarisch als "*sentinel health event*" eines Überwachungssystems zu verstehen (Kapitel II), auch wenn sich in den letzten Jahren eine gewisse Entspannung abzeichnet (vgl. auch Kommentar zur Duftstoff-Allergie (III.2.3)).

Terpentinöl- und Propolis-Allergien sind ein wichtiger (und in der Öffentlichkeit zu wenig beachteter) Beleg dafür, dass Naturstoffe per se nicht als allergologisch harmlos gelten können.

Literatur

1. Kayser D, Schlede E, (Hrsg.) (1995) Chemikalien und Kontaktallergie - eine bewertende Zusammenstellung, MMV Medizin Verlag, München
2. Cachao P, Menezes Brandao F, Carmo M, Frazao S, Silva M (1986) Allergy to oil of turpentine in Portugal. *Contact Dermatitis* 14:205-8
3. Rudzki E, Berova N, Czernielewski A, Grzywa Z, Hegyi E, Jirasek J, Kalensky J, Michailov P, Nebenfuhrer L, Rothe A, Schubert H, Stransky J, Szarmach H, Temesvari E, Ziegler V (1991) Contact allergy to oil of turpentine: a 10-year retrospective view. *Contact Dermatitis* 24:317-8
4. Romaguera C, Camarasa JM, Grimalt F, Alomar A (1983) Turpentine: an attempt to explain sensitization to this allergen in Spain. *Contact Dermatitis* 9:384-6
5. Treudler R, Richter G, Geier J, Schnuch A, Orfanos CE, Tebbe B (2000) Increase of sensitization to oil of turpentine: Recent data from a multicenter study on 45005 patients from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *Contact Dermatitis* 42:68-73
6. Schubert H, Rudzki E, Berova N et al. (1991) Kontaktallergie auf Terpentinöl - ein Rückblick (Vortragsabstrakt). *Zbl Haut* 158:672
7. Lear JT, Heagerty AH, Tan BB, Smith AG, English JS (1996) Transient re-emergence of oil of turpentine allergy in the pottery industry. *Contact Dermatitis* 35:169-172
8. Hellerström S, Lodin A, Rajka G, Swedin B, Widmark G (1963) Sensitization of pigs with 3-carene. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 43:311-323
9. Hellerström S, Thyresson N, Blohm SG, Widmark G (1955) On the nature of the eczematogenic component of oxidized delta3-carene. *J Invest Dermatol* 24:217-224
10. Pirilä V, Kilpiö O, Olkkonen A, Pirilä L, Siltanen E (1969) On the chemical nature of the eczematogens in oil of turpentine, V.. *Dermatologica* 139:183-194
11. Grimm W, Gries H (1970) Untersuchungen über die Terpentinöl-Allergie, III.. *Dermatosen* 18:165-177
12. Karlberg A-Th, Dooms-Goossens A (1997) Contact allergy to oxidized d-limonene among dermatitis patients. *Contact Dermatitis* 36:201-206
13. Bandmann HJ, Calnan CD, Cronin E, Fregert S, Hjorth N, Magnusson B, Maibach H, Malten KE, Meneghini CL, Pirilae V, Wilkinson DS (1972) Dermatitis from applied medicaments. *Arch Dermatol* 106:335-337
14. Magnusson B, Blohm SG, Fregert S, Hjorth N, Hovding G, Pirilä V, Skog E (1966) Routine patch testing. III. Frequency of contact allergy at six Scandinavian clinics. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 46:396-400
15. Fregert S, Hjorth N, Magnusson B, Bandmann H-J, Calnan CD, Cronin E, Malten K, Meneghini CL, Pirilä V, Wilkinson DS (1969) Epidemiology of contact dermatitis. *Transactions St John's Hospital Derm Soc* 55:17-35
16. Cronin E (1979) Oil of turpentine--a disappearing allergen. *Contact Dermatitis* 5:308-11
17. Gollhausen R, Enders F, Przybilla B, Burg G, Ring J (1988) Trends in allergic contact sensitization. *Contact Dermatitis* 18:147-54
18. Schnuch A, Uter W, Lehmacher W, Fuchs Th, Enders F, Arnold R, Bahmer F, Brasch J, Diepgen TL, Frosch PJ, Henseler T, Müller St, Peters K-P, Schulze-Dirks A, Stary A, Zimmermann J (1993) Epikutantestung mit der Standardserie - Erste Ergebnisse des Projektes "Informationsverbund Dermatologischer Kliniken" (IVDK). *Dermatosen* 41:60-70
19. Scriba PC (1999) Immer dringender: Evaluation von Gesundheitszielen und Leitlinien. *Dt Ärztebl* 96:A910-914
20. Fischer T, Bohlin S, Edling C, Rystedt I, Wieslander G (1995) Skin disease and contact sensitivity in house painters using water-based paints, glues and putties. *Contact Dermatitis* 32:39-45
21. Ippen H (1998) Kontaktekzem zwischen Skylla und Charybdis. *Dermatosen* 46:4

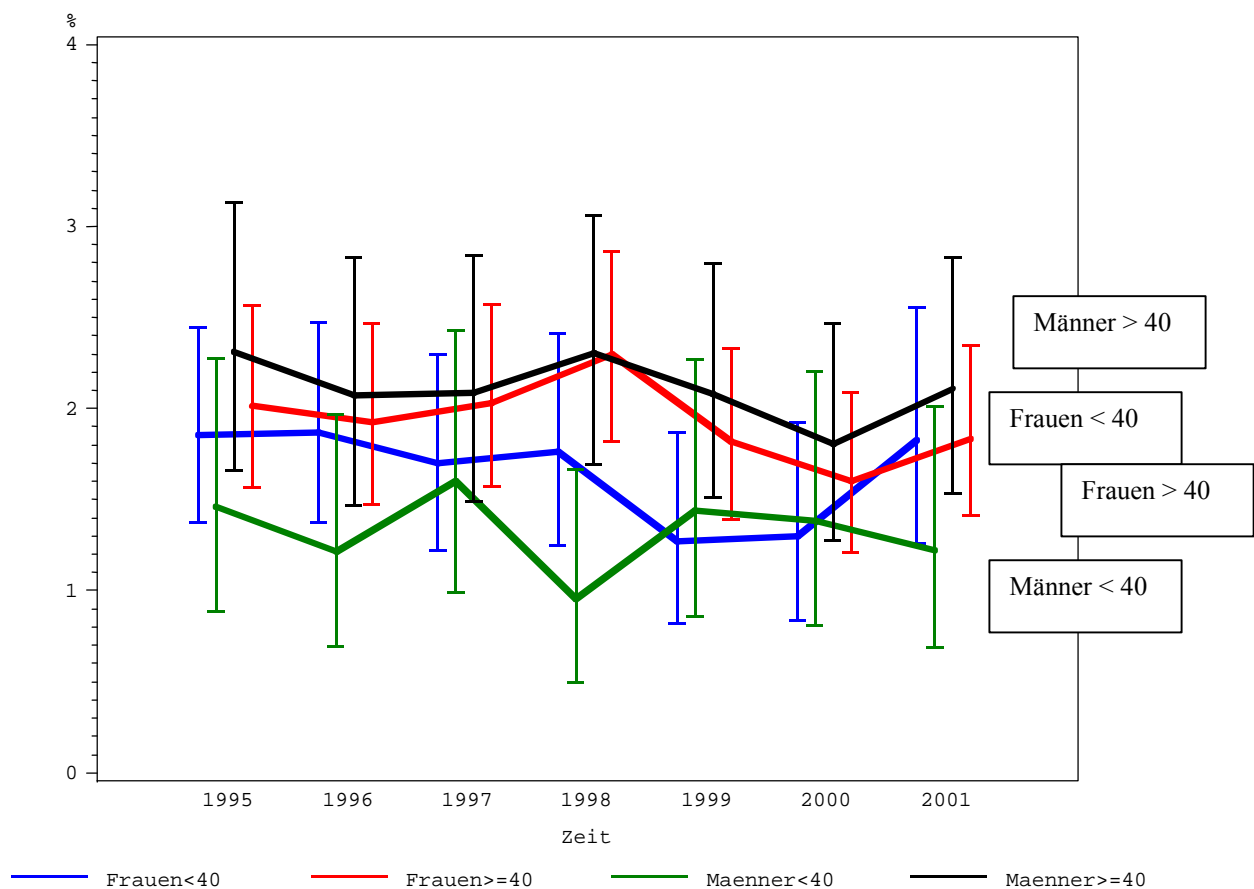
III.2.17. Terpentinöl

22. Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ, Lehmacher W, Aberer W, Agathos M, Arnold R, Fuchs Th, Laubstein B, Lischka G, Pietrzyk PM, Rakoski J, Richter G, Rueff F (1997) National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series. Population adjusted frequencies of sensitization (PAFS) in 40.000 patients from a multicenter study (IVDK). *Contact Dermatitis* 37:200-209
23. Jackson EM (1998) Masking fragrances revisited. *Am J Contact Dermatitis* 9:193-195
24. Buchbauer G (1997) Über das Teebaumöl. *Euro Cosmetics* 5 (1):21-26
25. Knight TE, Hausen BM (1994) Melaleuca oil (tea tree oil) dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 30:423-427
26. Ippen H (1998) Limonen - Dipenten, Citrus-Öle und Citrus Terpene. Teil I: Allgemeines, Vorkommen, Verwendung, Penetration, Kinetik, Metabolismus. *Dermatosen* 46:18-25
27. Ippen H (1998) Limonen - Dipenten, Citrus-Öle und Citrus-Terpene. Teil II: Reizwirkung, Allergenität. *Dermatosen* 46:61-74
28. Matura M, Goossens A, Bordalo O, Garcia-Bravo B, Magnusson K, Wrangsjo K, Karlberg AT (2002) Oxidized citrus oil (R-limonene): a frequent skin sensitizer in Europe. *J Am Acad Dermatol* 47:709-714

III. 2. 18. Formaldehyd

Zwar ist Formaldehyd als Kontaktallergen seit langem bekannt, mit früher bedeutenden Sensibilisierungsquoten (Tab III.2.1.5.). Seit dem aber der Einsatz in Kosmetika Ende der 80er Jahre praktisch zum Erliegen kam, liegen die Sensibilisierungsquoten stabil unter 2%. Eine besondere Alters- oder Geschlechtsbezogenheit lässt sich nicht erkennen (Tab. III.2.1. 1. und Tab. III.2.1. 2). Die Sensibilisierung erfolgt wahrscheinlich eher in einem beruflichen Kontext (s.u.)

Abb. III.2.18.1.: Formaldehyd-Sensibilisierungen 1995-2001



Formaldehyd (Methanal; INCI: FORMALDEHYDE; CAS: 50-00-0) ist eine in Spuren nahezu ubiquitäre Verbindung, die u.a. bei der unvollständigen Verbrennung organischen Materials (z.B. im Zigarettenrauch), als intermediäres Stoffwechselprodukt oder auch bei der Luftoxidation von nicht-ionischen, ethoxylierten Detergenzien [1, 2] entsteht. Formaldehyd wird als Baustein für eine Vielzahl von Verbindungen und Produkten verwendet. Die wässrig-alkoholische, etwa 37% Formaldehyd enthaltende Lösung wird auch als Formalin oder Formol und kristalliner, polymerisierter Formaldehyd als Paraformaldehyd (,Triformol', ,Trioxymethylen') bezeichnet.

Eine Exposition gegen Formaldehyd ist sowohl im privaten Bereich als auch durch beruflichen Kontakt möglich. Aus dem privaten Bereich ist vor allem der, mittlerweile stark rückläufige, Einsatz von Formaldehyd als Konservierungsmittel in Kosmetika zu nennen. Kosmetika dürfen derzeit bis 0,2% Formaldehyd enthalten und müssen ab einem Gehalt von 0,05% freiem Formaldehyd entsprechend deklariert sein. In Kosmetika steht inzwischen aber der Ersatz von Formaldehyd durch Formaldehyd-abspaltende Substanzen („Formaldehyd-Liberatoren“) im Vordergrund. In (Flächen-) Desinfektionsmitteln wurde Formaldehyd inzwischen vielfach durch andere antimikrobielle Wirkstoffe ersetzt, z.B. auch durch die Aldehyde Glyoxal und Glutardialdehyd, teils ist er aber nach wie vor enthalten [3]. In wassermischbaren Kühlschmiermitteln wird Formaldehyd wegen der relativ hohen Flüchtigkeit nicht eingesetzt, sondern bevorzugt Formaldehyd-Liberatoren [4].

Zur Epikutantestung wird eine wässrige 1%ige Formaldehyd-Lösung verwendet. Etwa 10-20% der Patienten mit einer positiven Reaktion auf 1% Formaldehyd reagieren auch auf 0,05% Formaldehyd positiv [5]. Anderen Untersuchungen zufolge wurden Schwellenkonzentrationen für eine positive Reaktion im Epikutantest oder die wiederholte Exposition an den Axillen von 150-250 ppm ermittelt [siehe bei 6]. Bei der Testung an größeren Kollektiven zeigten sich deutliche geographische Unterschiede, in Europa dabei nach deutlicher Abnahme der Prävalenz bis zu einem inzwischen offenbar nahezu konstanten Wert von durchschnittlich etwa 2%, in Nordamerika bis Mitte der 90er Jahre mit steigender Tendenz der Prävalenz auf etwa 9% [z.B. 7-11]. (Die deutlich abweichenden Quoten in Nordamerika beruhen allerdings sehr wahrscheinlich auf einer abweichenden Testmethodik, die mit höheren Konzentrationen (2%) zahlreiche "falsch positive" (nicht-allergische) Reaktionen zur Folge hat). In Österreich wurde in den Jahren 1992 bis 1993 nur bei 0,9% von etwa 11500 Patienten eine positive Reaktion auf Formaldehyd festgestellt [12]. Bei der Testung von Formaldehyd an 811 Kindern im Alter von ½ bis 12 Jahren wurden in Italien lediglich 4 positive Reaktionen beobachtet, hingegen z.B. 40 Reaktionen auf CMI/MI [13].

Reaktionen auf Formaldehyd-abspaltende Biozide werden weniger häufig beobachtet, und richten sich häufig gegen das Gesamtmolekül. Dennoch steigt bei bestehender Formaldehyd-Sensibilisierung die Wahrscheinlichkeit einer Reaktion auf einen Formaldehyd-Liberator mit zunehmender Formaldehyd-Freisetzung [14, 15]. Gleichzeitige Reaktionen auf Formaldehyd und andere Aldehyde wie Glyoxal [16] und Glutardialdehyd [17] sind wahrscheinlich nicht als immunologische Kreuzreaktionen zu

interpretieren, sondern sind eher Ausdruck einer Kosensibilisierung infolge Kopp- lungsexposition, z.B. durch den kombinierten Einsatz in Flächendesinfektionsmitteln.

Besonders häufig sind positive Reaktionen auf Formaldehyd daher bei Beschäftigten in Gesundheitsdienstberufen oder bei Beschäftigten mit feuchten Reinigungstätig- keiten [10, 18, 19].

Kontaktmöglichkeiten gegen Formaldehyd ergeben sich u.a. durch:

- Formaldehyd oder Formaldehyd-freisetzende Biozide (z.B. Quaternium-15, Gro- tan-BK und zahlreiche andere) in Kosmetika, Reinigungsmitteln, Desinfektions- mitteln, Farben
- Formaldehyd-Reste in ungewaschenen Stoffen, die zur ‚Knitter‘- oder ‚Bügelfreiheit‘ mit speziellen Textilausrüstungsstoffen behandelt wurden. Form- aldehyd war bis in die 70er Jahre relativ häufig die Ursache für Unverträglich- keitsreaktionen auf Textilien. Heute stellt sich dieses Problem nur noch selten, da Textilien, die nach neueren Verfahren und mit neueren Ausrüstungsstoffen (z.B. mit Dimethyloldihydroxyethylenharnstoff oder Dimethylolpropylenharnstoff) be- handelt wurden, nur noch sehr wenig freien Formaldehyd enthalten [20-22]
- Unausgehärtete Phenol- oder *p-tert*-Butylphenol-Formaldehyd-Harze, Melamin- Formaldehyd-Harze in Klebern und Kunststoffen (z.B. Bakelite, Novoplaste) oder Toluolsulfonamid-Formaldehyd-Harze für Nagellack [23] sind wahrscheinlich ebenfalls nur selten relevanten Quellen für eine Formaldehyd-Exposition
- Eine ebenfalls wohl selten relevante Expositionsmöglichkeit dürften (Zeitungs-) Papier [24] oder Banknoten [25] und Hygiene-Tücher [26] darstellen.

Literatur

1. Bergh M, Magnusson K, Nilsson JL, Karlberg AT (1997) Contact allergenic activity of Tween 80 before and after air exposure. *Contact Dermatitis* 37:9-18
2. Bergh M, Magnusson K, Nilsson JLG, Karlberg A-Th (1998) Formation of formaldehyde and peroxides by air oxidation of high purity polyoxyethylene surfactants. *Contact Dermatitis* 39:14-20
3. (2001) Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Rote Liste 2001. Editio Cantor Verlag, Aulendorf
4. Thamm H (1997) Formaldehyd und Formaldehydabspalter in Kühlschmierstoffen: Aktueller Stand. *Allergologie* 20:232-238
5. Trattner A, Johansen JD, Menne T (1998) Formaldehyde concentration in diagnostic patch testing: comparison of 1% with 2%. *Contact Dermatitis* 38:9-13
6. Agner T, Flyvholm M-A, Menne T (1999) Formaldehyde allergy: a follow-up study. *Am J Contact Dermatitis* 10:12-17
7. Albert MR, Gonzalez S, Gonzalez E (1998) Patch testing reactions to a standard series in 608

III.2.18. Formaldehyd

patients tested from 1990 to 1997 at Massachusetts General Hospital. *Am J Contact Dermat* 9:207-211

8. Jacobs M-C, White IR, Rycroft RJG, Taub N (1995) Patch testing with preservatives at St. John's from 1982 to 1993. *Contact Dermatitis* 33:247-54
9. Marks JG, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF, Fransway AF, Maibach HI, Mathias CGT, Pratt MD, Rietschel RL, Sherertz EF, Storrs FJ, Taylor JS (2000) North American Contact Dermatitis Group Patch-Test Results, 1996-1998. *Arch Dermatol* 136:272-273
10. Schnuch A, Geier J (1997) Formaldehyd-Allergie: Aktuelle Trends im internationalen Vergleich. Auswertungen der IVDK-Daten der Jahre 1992-1995. *Allergologie* 20:205-214
11. Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ (1998) Patch testing with preservatives, antimicrobials and industrial biocides. Results from a multicenter study (IVDK). *Br J Dermatol* 138:467-476
12. Kranke B, Binder M, Derhaschnig J, Komericki P, Pirkhammer D, Ziegler V, Aberer W (1995) [Patch testing with the "Austrian standard series"--epidemiologic test values and results]. *Wien Klin Wochenschr* 107:323-330
13. Conti A, Motolese A, Manzini BM, Seidenari St (1997) Contact sensitization to preservatives in children. *Contact Dermatitis* 37:35-36
14. Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Fuchs Th (1997) Kontaktallergien durch Formaldehyd abspaltende Biozide. *Allergologie* 20:215-224
15. Uter W, Lessmann H, Rothe A (2001) Kreuzreaktionen ("Gruppenallergie") - eine Übersicht unter Einschluss anderer Ursachen mehrere Testreaktionen. In: T Fuchs, W Aberer (Hrsg) - Kontaktekzem und Berufsdermatosen, Teil 1: Kontaktekzem - Pathogenese, Epidemiologie, Klinik, Diagnostik Dustri Verlag, Deisenhofen 1:11.4
16. Uter W, Schwanitz HJ, Lessmann H, Schnuch A (2001) Glyoxal is an important allergen for (medical care) cleaning staff. *Int J Hyg Environ Health* 204:251-3
17. Geier J, Schnuch A (1995) Glutardialdehyd - Berufsspektrum eines Allergens. *Dermatosen* 43:30-1
18. Gall H, Hutter J, Kaufmann R, Seidel H-J (1997) Epikutantest-Ergebnisse in Frauenberufen. Friseurberuf, Reinigungskräfte, Heil- und Pflegeberufe. *Dermatosen* 45:160-164
19. Schnuch A, Uter W, Geier J, Frosch PJ, Rustemeyer Th (1998) Contact allergies in healthcare workers. Results from the IVDK. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 78:358-363
20. Hatch KL, Maibach HI (1986) Textile chemical finish dermatitis. *Contact Dermatitis* 14:1-13
21. Peters KP, Heese A (1997) Formaldehyd und Formaldehydharze. Ihre Bedeutung bei Textilallergien. *Allergologie* 20:239-245
22. Scheman AJ, Carroll PA, Brown KH, Osburn AH (1998) Formaldehyde-related textile allergy: an update. *Contact Dermatitis* 38:332-336
23. Sainio EL, Engstrom K, Henriks-Eckerman ML, Kanerva L (1997) Allergenic ingredients in nail polishes. *Contact Dermatitis* 37:155-162
24. Sanchez I, Rodriguez F, Quinones D, Garcia-Abujeta JL, Fernandez L, Martin-Gil D (1997) Occupational dermatitis due to formaldehyde in newspaper. *Contact Dermatitis* 37:131-132
25. Koch P (1995) Occupational contact dermatitis from colophony and formaldehyde in banknote paper. *Contact Dermatitis* 32:371-372
26. Piletta-Zanin PA, Pasche-Koo F, Auderset PC, Huggengerger D, Saurat JH, Hauser C (1998) Detection of formaldehyde in moistened baby toilet tissues. *Contact Dermatitis* 38:46

III. 2. 19. Bufexamac

Bufexamac ist erst seit kurzer Zeit (Mitte 1999) routinemäßig in der Standardreihe getestet worden, und erscheint deshalb nicht in den Tabellen 1995-2001, sondern nur in der aktuellen des Jahres 2001 (Tab. III.2.1.3.). Mit 1,6% (alters- und geschlechtsstandardisiert) ist die Substanz fraglos ein wichtiges Allergen (Siehe auch Abb. I.1).

Bufexamac (INN), 2-(4-Butoxyphenyl)acetohydroxamsäure (CAS 2438-72-4), ist eine antiphlogistische Substanz (NSAID) für ausschließlich topische Anwendung. Sie wurde auch als "Corticoid-Ersatz" zur Behandlung der atopischen Dermatitis beworben, und wird nicht nur von Dermatologen und Kinderärzten verordnet, sondern auch von Allgemeinärzten zur Behandlung von "Ekzemen" (z.B. Stasis-Dermatitis), oder noch weniger präzise, von "Dermatosen", die, weil hier wirkungslos, gar keine Indikation für das Arzneimittel darstellen, wie Molluscum contagiosum (viraler Genese) oder Pityriasis versicolor (einer Hautpilzkrankung) (1). Kasuistische Beiträge über kontaktallergische Reaktionen reichen bis in die 70er Jahre (2, 3). Bis 1987 waren in der Literatur 25 Fälle publiziert (1). 10 Jahre später war bei einer vergleichenden Auswertung der durch topische NSAID hervorgerufenen Sensibilisierungen Bufexamac das bei weitem wichtigste Allergen [4]. Die Kontaktekzeme haben häufig eine lange, bis zu Monaten reichende Vorgeschichte bis zur Diagnosestellung (1), und der klinische Verlauf ist nicht selten schwer, mit Erythema exsudativum multiforme artigen Hautveränderungen (5) oder schweren generalisierten (auch pustulösen) Exanthenen (3, 6, 7). Da Bufexamac nicht nur in Ekzemsalben, sondern auch in Hämorrhoidalsalben zu finden ist, wurden kontaktallergische Reaktionen auch nach dieser Applikationsform beobachtet [8, 9]. Kreuzreaktionen mit anderen topischen Antiphlogistica wie Diclofenac, Indometacin oder Etofenamat wurden bei entsprechenden Untersuchungen nicht gefunden (10, 11), wohl aber Expositionskopplungen (Gruppenallergien) mit topischen Corticoiden (12, 13). Auf die sich auch quantitativ manifestierende Problematik dieses Medikamentes machten dann Frosch und Raulin (14, 15) sowie Geier und Fuchs (1) aus der Göttinger Hautklinik aufmerksam. Aufgrund einer zu beobachtenden Zunahme von Kontaktallergien in den letzten Jahren (16) hielten es Aberer und Mitarbeiter aus Graz an der Zeit, die Substanz zusammen mit der Standardreihe zu testen (17), und schlugen vor, die Bedeutung der Substanz in ganz Deutschland mittels Testung im Monitor-Block des IVDK zu überprüfen, um dem Vorwurf der Hersteller begegnen zu können, es handle sich nur um ein lokales Grazer Problem. Erste Ergebnisse wurden bereits veröffentlicht (18). Bei der Testung erreichte Bufexamac in 14 Kliniken des IVDK im Zeitraum 3/97 bis 12/97 eine Sensibilisierungsrate von 1,8% (64 Fälle von 3.506 getesteten Patienten - 37/64 waren

eindeutige, ++ und +++ Reaktionen). Die Häufigkeit war allerdings geographisch ungleich verteilt, mit hohen Raten in Göttingen (3,9%), Duisburg (3,4%), Graz (3,2%), Homburg/Saar (2,6%) oder Ulm (2,2%), wohingegen gar keine Fälle aus Dresden oder Lübeck berichtet wurden. Die Unterschiede mögen die lokalen Verschreibungsusancen der praktischen Ärzte widerspiegeln, es deutet sich aber auch ein Zusammenhang mit der Zusammensetzung des jeweiligen Patienten-Kollektivs an, mit höheren Raten in Kliniken mit hohem Anteil von Patienten mit atopischer Dermatitis. In einer kürzlich abgeschlossenen multifaktoriellen Auswertung ermittelten wir für Patienten mit atopischer Dermatitis ein signifikant erhöhtes Risiko [19]. Dass diese Gruppe von Patienten jedoch nicht die einzige betroffene Gruppe ist, zeigt eine weitere Auswertung: Hausfrauen waren zu 3,7% gegen diese Substanz sensibilisiert (20), woran sich die Frage anschließt, ob zur Behandlung etwa des chronisch-irritativen Hausfrauenekzems eine Substanz geeignet ist, die selbst sensibilisierend wirkt.

Während die seltene Erwähnung von Bufexamac in Übersichtsarbeiten zu Nebenwirkungen topisch eingesetzter Medikamente auf ein allgemein noch nicht ausgeprägtes Problembewusstsein deutet (21, 22), konnten wir mit dem Monitorblock und mit den aktuellen Ergebnissen der routinemäßigen Testung eine Häufigkeit an Kontaktallergien belegen, die Maßnahmen im Bereich der Arzneimittelsicherheit erforderlich macht. In einem ersten Schritt hat die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft unter anderem gestützt auf unsere Daten auf diese problematische Substanz hingewiesen [23]. Zu fordern wäre mindestens eine Abgleichung der Informationen zu den Nebenwirkungen: Während es lapidar und eher euphemistisch bei Parfenac®) hieß: "Nebenw.: Gelegentlich Überempfindlichkeitsreaktionen", informiert der Text z.B. bei Logomed® Ekzem-Salbe, oder bei Bufexamac-ratiopharm ausführlicher über die Symptome eines Kontaktekzems, gleichwohl fehlt auch hier der Begriff Kontaktekzem (Rote Liste).

Im Hinblick darauf, dass Bufexamac-haltige Ekzemsalben in Doppelblind-Untersuchungen nicht oder kaum besser als Placebo abschnitten [24, 25], in Standardwerken der Dermatotherapie ihre Wirksamkeit sehr kritisch beurteilt wird [26, 27], und die Nebenwirkung als solche schwer zu erkennen ist, da ihre Symptome (Ekzem) diejenigen der zu behandelnden Grundkrankheit (Ekzem) imitieren, *muss über das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieses Arzneistoffes neu entschieden werden.*

Literatur

1. Geier J, Fuchs T (1989) Kontaktallergien durch Bufexamac. *Med Klin* 84:333-8
2. Lachapelle JM (1975) Contact sensitivity to bufexamac. *Contact Dermatitis* 1:261
3. Collet E, Lacroix M, Boulitrop Morvan C, Dalac S, Sallin J, Lambert D (1993) Dermite de Contact Grave à la Crème Parfenac. *Ann Dermatol Venereol* 120:892-3
4. Gniazdowska B, Rueff F, Przybilla B (1999) Delayed contact hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Contact Dermatitis* 40:63-65
5. Koch P, Bahmer FA (1994) Erythema-multiforme-like, urticarial papular and plaque eruptions from bufexamac: report of 4 cases. *Contact Dermatitis* 31:97-101
6. Foin T, Genillier-Foin N (1996) Contact dermatitis as acute generalized exanthematous pustulosis due to bufexamac. *Nouv Dermatol* 15 (3):126
7. Landrieux C, Estève E, Serpier H, Kalis B (1996) Dermite de contact grave au bufexamac avec desquamation en grands lambeaux. *Ann Dermatol Venereol* 123:198-199
8. Bauer A, Greif C, Gebhardt M, Elsner P (1999) Schwere Epikutantestreaktion auf Bufexamac in einem Hämorrhoidal-Therapeutikum. *Dtsch Med Wochenschr* 124:1168-1170
9. Proske S, Uter W, Schnuch A, Schulze-Dirks A, Hartschuh W Schwere allergische Kontaktdermatitis mit generalisierter Streuung auf Bufexamac unter dem Bild eines "Baboon"-Syndrom. *Dtsch Med Wschr - im Druck*
10. Beller U (1989) Cross-allergy to non-steroidal antiphlogistic drugs. in: PJ Frosch, A Dooms-Goossens, J-M Lachapelle, RJG Rycroft, RJ Scheper (Eds) *Current Topics in Contact Dermatitis* Springer Verlag Berlin Heidelberg New York :248-249
11. Barbaud A, Trechot P, Aublet-Cuvelier A, Reichert-Penetrat S, Schmutz J-L (1998) Bufexamac and diclofenac: frequency of contact sensitization and absence of cross-reactions. *Contact Dermatitis* 39:272-273
12. Senff H, Kunze J, Kreyes E, Hausen BM (1992) Allergisches Kontaktekzem gegen Bufexamac und Amcinonid mit Kreuzreaktionen zu chemisch verwandten Glukokortikosteroiden. *Derm Beruf Umwelt* 40:62-65
13. Fuhrmann H-J, Sorhage B (1998) Patient mit Dermatitis atopica sowie Kontaktallergien auf Clobetasol-17-propionat und Bufexamac. *Z Hautkr* 73:39-41
14. Frosch PJ, Raulin C (1987) Kontaktallergie auf Bufexamac. *Hautarzt* 38:331-4
15. Frosch PJ (1987) Aktuelle Kontaktallergene. *Z Hautkr* 62:1631-4, 1637-8
16. Kränke B, Derhaschnig J, Komericki P, Aberer W (1996) Bufexamac is a frequent contact sensitizer. *Contact Dermatitis* 34:63-64
17. Kränke B, Szolar-Platzer C, Komericki P, Derhaschnig J, Aberer W (1997) Epidemiological significance of bufexamac as a frequent and relevant contact sensitizer. *Contact Dermatitis* 36:212-215
18. Szolar-Platzer Ch, Aberer W, Kränke B (1998) Bufexamac in die Standardserie ? Ergebnisse einer Studie des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK). *Dermatosen* 46:81-83
19. Jappe U, Schnuch A, Uter W Sensitizing potential of antimicrobials in patients with atopic eczema compared to non-atopic individuals: a retrospective multicentre study. *Brit J Dermatol - im Druck*
20. Schnuch A (1998) Untersuchungen zur Verbreitung von umweltbedingten Kontaktallergien mit Schwerpunkt im privaten Bereich. Im Auftrag des Umweltbundesamtes. Abschlußbericht, Forschungsvorhaben 116 06 114, Umweltbundesamt
21. Andersen KE, Maibach HI (1980) Allergic reactions to drugs used topically. *Clin Toxicol* 16:415-65

III.2.19. Bufexamac

22. Angelini G (1995) Topical drugs. in: RJG Rycroft, T Menné, PJ Frosch (Eds) Textbook of contact dermatitis, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York:477-503
23. Arzneimittelkommission-der-deutschen-Ärzeschaft (2000) Bufexamac: Ein Ekzemtherapeutikum, das selbst häufig allergische Kontaktekzeme hervorruft. Dtsch Ärztebl 97:B2703
24. Christiansen JV, Gadborg E, Kleiter I et al. (1977) Efficacy of bufexamac (NFN) cream in skin diseases. A double-blind multicentre trial. Dermatologica 154:177-184
25. Queille-Roussel C, Duteil L, Padilla J-M, Poncet M, Czernielewski J (1990) Objective assessment of topical anti-inflammatory drug activity on experimentally induced nickel contact dermatitis: comparison between visual scoring, colorimetry, laser doppler velocimetry and transepidermal water loss. Skin Pharmacol 3:248-55
26. Merk HF, Bickers DR (1992) Dermatopharmakologie und Dermatotherapie. Blackwell, Berlin
27. Gloor M, Thoma K, Flur J (2000) Dermatologische Externatherapie. Unter besonderer Berücksichtigung der Magistralrezeptur, Springer, Berlin, S 1-469

III. 2. 20. Cetylstearylalkohol

Cetylstearylalkohol wurde erst Ende der 90er Jahre routinemäßig in der Standardreihe getestet, so dass Ergebnisse nur in der aktuellen Tabelle des Jahres 2001 wieder gegeben werden. Im Hinblick auf die weite Verbreitung mögen Sensibilisierungsquoten von 1,4% (Tab III.2.1.3 und 4) niedrig erscheinen, und die allergene Potenz ist deshalb sicher als schwach anzusehen. Andererseits wird man bei Dermatika/Kosmetika-Grundlagenstoffen besonders hohe Maßstäbe an die Sicherheit anlegen müssen.

Cetylstearylalkohol (CSA; INCI: CETEARYL ALCOHOL, Warenzeichen z.B. Lanette 0, CAS 8005-44-5) ist eine Mischung der langkettigen Alkohole Cetylalkohol und Stearylalkohol, die zu der Gruppe der "selbstemulgierenden Wachse" gehört [1]. Der Emulgator ist relativ weit verbreitet, sowohl als Gemisch, welches epikutan getestet wird, als auch in Form der Einzelsubstanzen. Wenngleich Cetylalkohol die intakte epidermale Barriere nur in äußerst geringer Menge penetriert, ist bei Anwendung auf erkrankter Haut mit einer nennenswerten perkutanen Absorption zu rechnen [2]. Der besonders unmittelbare Kontakt zwischen immunkompetenten Zellen und Externa aufgrund der geschädigten bzw. zerstörten epidermalen Barriere bei der Therapie des Ulcus cruris dürfte einer der Gründe für die bei diesen Patienten seit langem beobachtete besondere Häufung von Kontaktsensibilisierungen gegen Grundlagenbestandteile sowie Wirk- und Hilfsstoffe sein, darunter auch den Cetyl- und/oder Stearylalkohol [3-5].

Die relative Häufigkeit von Sensibilisierungen gegen CSA in einer DKG-Testreihe "Salbengrundlagen" [6] war der Grund für die Aufnahme in die Standardreihe. Die Analyse von Reaktionen auf die o.g. Testreihe hatte ergeben, dass wesentlich häufiger auf Stearylalkohol (2,6%) als auf Cetylalkohol (0,6%) positive Testreaktionen aufgetreten waren, und dass singuläre Reaktionen bei Cetylalkohol nie, bei Stearylalkohol jedoch relativ häufig vorkamen [6], was die Bedeutung des Stearylalkohols unterstreicht. In der Folge war allerdings in der Gruppe der mit CSA - konsekutiv - getesteten Patienten eine Sensibilisierungsquote von "nur" 1,0% zu beobachten [7], lediglich bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit Ulcus cruris ist nach wie vor eine wesentlich höhere Quote zu verzeichnen [8].

(Siehe auch Diskussion der Lanolin/Wollwachsalkohol-Allergie III.2.8.)

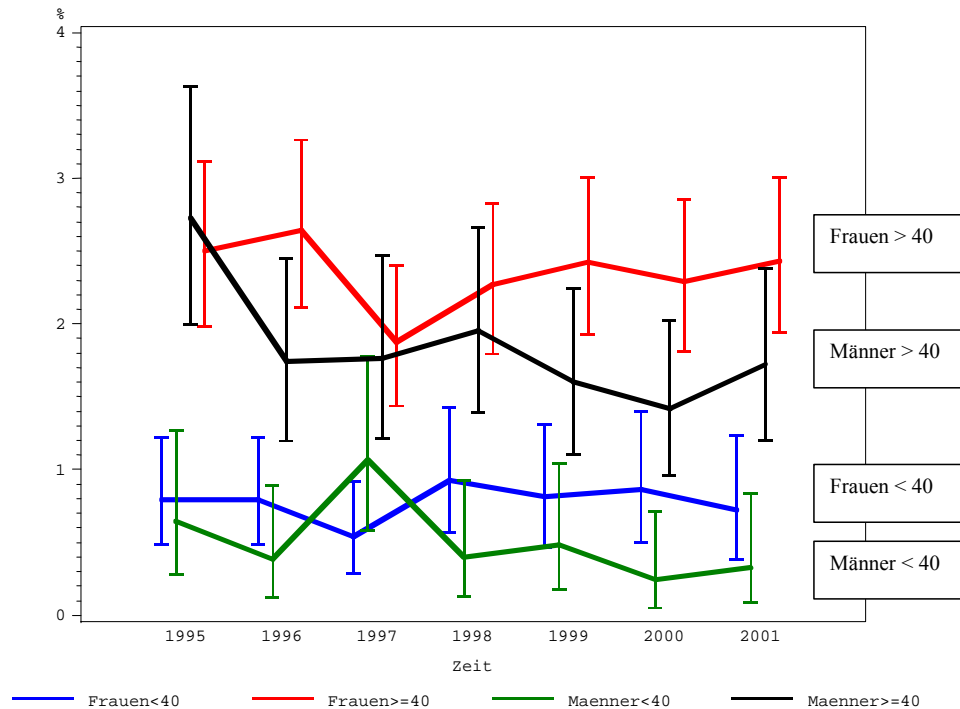
Literatur

1. Hornstein OP, Nürnberg E (1985) Externe Therapie von Hautkrankheiten - Pharmazeutische und medizinische Praxis. Thieme Verlag, Stuttgart-New York
2. Zesch A, Bauer E (1985) Quantitative Aspekte zur perkutanen Aufnahme von Wollwachsalkoholen (Cetylalkohol) und Paraffinen (Octadecan) aus verschiedenen Salbengrundlagen. Derm Beruf Umwelt 33:15-20
3. Gaul LE (1969) Dermatitis from cetyl and stearyl alcohols. Arch Dermatol 99:593
4. Hausen BM, Kulenkamp D (1985) Kontaktallergie auf Fludroxycortid und Cetylalkohol. Derm Beruf Umwelt 33:27-8
5. Keilig W (1983) Kontaktallergie auf Cetylstearylalkohol (Lanette O) als therapeutisches Problem bei Stauungsdermatitis und Ulcus cruris. Derm Beruf Umwelt 31:50-4
6. Schnuch A, Arnold R, Bahmer F, Brasch J, Diepgen TL, Enders F, Frosch PJ, Fuchs Th, 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). Dermatosen 41:176-83
7. Brasch J, Geier J, Schnuch A (1998) Differenzierte Kontaktallergenlisten dienen der Qualitätsverbesserung. Hautarzt 49:184-191
8. Löchner J, Agathos M, Geier J, Breit R (1997) Die Bedeutung von Kontaktallergien bei der Behandlung älterer Menschen mit Stauungsdermatitis. Phlebologie 26:111-114

III. 2. 21. Benzocain

Benzocain liegt mit Sensibilisierungsquoten von 1,4% im unteren Bereich der aktuellen Allergen-"Hitliste" (Tab.III.2.1.3.). Es ist aber erkennbar (Tab.III.2.1.1 und Tab.III.2.1.2 sowie Abb. III.2.21.1), dass vor allem ältere Jahrgänge betroffen sind (s.u.).

Abb. III.2.21.1: Benzocain-Sensibilisierungen 1995-2001



Benzocain (4-Aminobenzoesäure-ethylester, CAS 94-09-7) wurde 1890 nach dem Cocain als erstes Oberflächenanaestheticum entdeckt. Es wird als Creme, Salbe oder Puder bei zahlreichen Indikationen (z.B. auch bei ‚Reizzuständen der Haut‘, Sonnenbrand, Pruritus, Herpes zoster, (Brand-)Wunden oder Hämorrhoiden), als Zäpfchen bei Hämorrhoiden, Pruritus ani oder Fissuren, als Pastillen bei ‚Hustenreiz‘, ‚Heiserkeit‘ oder ‚Schluckbeschwerden‘, als Tabletten bei Halsschmerzen, Heiserkeit oder Rachen- und Halsentzündungen, in Lösung bei schmerzhaften Schleimhautentzündungen der Mund- und Rachenhöhle sowie als Balsam bei Dentitio difficilis angeboten [1].

Wegen der Jahrzehnte-langen Vermarktung und der häufigen Anwendung auch auf geschädigter Haut ist Benzocain ein "klassisches", bereits früh nachgewiesenes Kontaktallergen (siehe z.B. [2] und Tab III.2.1.5). Zwischen 1961 und 1967 wurde z.B. bei 5,2% von 755 Patienten ein positiver Test mit 5% Anaesthesin®-Salbe er-

halten [3]. In weiteren älteren Arbeiten wurden bei nicht näher definierten Patientenkollektiven Prävalenzen von 2,2 bis 7,6% angegeben (z.B. [4-7]). In aktuellen Untersuchungen werden hingegen zumeist deutlich geringere Prävalenzen von 0,3 bis etwa 2% beschrieben [8-10].

Eine Sensibilisierung gegen Benzocain betrifft vor allem Patienten mit einem chronischen Ekzem, vor allem der Unterschenkel (Stauungsdermatitis) (siehe Kap. III.3.2), und besonders Patienten mit Ulcus cruris [11-13]. Daher liegt das Durchschnittsalter der Benzocain-Allergiker mit 55-67 Jahren deutlich über dem Bevölkerungsdurchschnitt [13, 14], und oft ist eine mehrjährige Anamnese zu ermitteln [13]. Offenbar wird eine Sensibilisierung gegen Benzocain durch die langfristige, intensive Anwendung auf chronisch geschädigter Haut begünstigt. Patienten aus dermatologischen Praxen mit möglicherweise eher weniger chronischen Grunderkrankungen zeigen deutlich seltener eine positive Reaktionen auf Benzocain [15], und bei 1158 "jüngeren" Probanden wurden lediglich 0,17% positiver Reaktionen auf Benzocain gefunden [16]. Andere Expositionsmöglichkeiten, z.B. als Lokalanästhetikum im Zuge von Piercing [17] oder im Gleitmittel von Kondomen [18] können in Einzelfällen ebenfalls eine Rolle spielen.

Eine Allergie gegen topisch verabreichtes Benzocain birgt nach Ruzicka et al [19] kein erhöhtes Risiko bei einer Injektion von Lokalanästhetica. Häufig reagieren Benzocain-Sensibilisierte auch auf andere Substanzen, einschließlich sogenannter "Para-Stoffe" [13]. Bei den ursprünglich als immunologische "Kreuzreaktionen" eingestuft Reaktionen von Benzocain-Allergikern auf Glyceryl-PABA handelt es sich jedoch zumeist um Reaktionen auf Benzocain als Verunreinigung in den Glyceryl-PABA-Präparaten (Nachweis bei [20]; allergische Reaktionen z.B. bei [21, 22]). Ob es sich bei den gleichzeitigen Reaktionen auf andere Substanzen mit freier para-ständiger Aminogruppe - sogenannte "Para(amino)gruppen"-Allergene wie Gummi-Zusatzstoffe, Farbstoffe und vor allem das (früher) zur Färbung von Haaren und Pelzen verwendete p-Phenylendiamin - um echte immunologische Kreuzreaktionen mit dem Benzocain handelt, ist allerdings nicht gesichert.

Mit verschiedenen tierexperimentellen Methoden wurden negative (Draize-Test [23] oder sehr variable Ergebnisse erzielt (Bühler-Test, Offener Epikutantest, Optimierungstest, FCA-Test, Split-Adjuvans-Test und Maximierungstest) [24, 25, 23, 26].

Kligman [27] konnte mit vier verschiedenen Tests, u.a. dem Draize-Test, zunächst keinen von 200 Freiwilligen sensibilisieren. Nach 5-, 10- oder 15malig wiederholter Exposition und Reizung der Haut vor der Testung mit 10% Natriumlaurylsulfat (NLS)

zeigten 1/22, 3/25 bzw. 6 von 25 Freiwilligen eine positive Reaktion auf 5% Benzocain [28]. Im sogenannten Maximierungstest reagierten nach Induktionsbehandlung mit 25% Benzocain 5 von 23 Freiwilligen auf 5% Benzocain. Auch in diesem Versuch erfolgte vor der Induktions- und Auslösebehandlung eine Behandlung mit 10% NLS [29].

Benzocain ist insgesamt als mäßig starker Sensibilisator anzusehen, wobei die meisten Befunde und vergleichenden Untersuchungen dafür sprechen, dass eine Sensibilisierung vor allem, wenn nicht sogar ausschließlich an der (chronisch) erodierten oder ulzerierten Haut möglich ist.

Literatur

1. (2001) Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Rote Liste 2001. Editio Cantor Verlag, Aulendorf
2. Fisher AA (1982) Topical medicaments which are common sensitizers. *Ann Allergy* 49:97-100
3. Kutos W (1968) Analyse der an der 1. Hautklinik der Universität Wien bisher verwendeten Epikutan-Standardreihe und Vorschläge zu Änderungen. *Berufsdermatosen* 16:332-339
4. Burry JN, Kirk J, Reid JC, Turner T (1973) Environmental dermatitis: patch tests in 1.000 cases of allergic contact dermatitis. *Med J Austr* 11:681-685
5. Forg T, Burg G, Zirbs S (1982) Häufigkeitsanalytische Untersuchungen allergischer Kontaktekzeme bei Hausfrauen. *Derm Beruf Umwelt* 30:48-50
6. Kuhlwein A, Hausen BM (1982) Standardepikutantestung: Statistische Auswertung auf fünf Jahren. *Z Hautkrh* 57:1179-1186
7. Malten KE, Fregert S, Bandmann H-J, Calnan CD, Cronin E, Hjorth N, Magnusson B, Maibach HI, Meneghini CL, Pirilä V, Wilkinson DS (1971) Occupational Dermatitis in five European Dermatological Departments. *Derm Beruf Umwelt* 19:1-14
8. Marks JG, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF, Fransway AF, Maibach HI, Mathias CGT, Pratt MD, Rietschel RL, Sherertz EF, Storrs FJ, Taylor JS (2000) North American Contact Dermatitis Group Patch-Test Results, 1996-1998. *Arch Dermatol* 136:272-273
9. Sidhu SK, Shaw S, Wilkinson JD (1999) A 10-year retrospective study on benzocaine allergy in the United Kingdom. *Am J Contact Dermat* 10:57-61
10. Uter W, Schnuch A, Geier J, Frosch PJ (1998) Epidemiology of contact dermatitis: the information network of the departments of dermatology (IVDK) in Germany - a surveillance system on contact allergies. *Eur J Dermatol* 8:36-40
11. Kallusky J (1985) Epikutantest-Ergebnisse bei Hautkrankheiten. *Allergologie* 8:22-6
12. Schnuch A, Uter W, Lehmacher W, Fuchs Th, Enders F, Arnold R, Bahmer F, Brasch J, Diepgen TL, Frosch PJ, Henseler T, Müller St, Peters K-P, Schulze-Dirks A, Sary A, Zimmermann J (1993) Epikutantestung mit der Standardserie - Erste Ergebnisse des Projektes "Informationsverbund Dermatologischer Kliniken" (IVDK). *Dermatosen* 41:60-70
13. Schoppelrey H-P, Breit R (1994) Häufigkeit und Bedeutung der Benzocain-Kontaktallergie. *Derm Beruf Umwelt* 42:62-65
14. Enders F, Przybilla B, Ring J, Burg G, Braun-Falco O (1988) Epikutantestung mit einer Standardreihe - Ergebnisse bei 12026 Patienten. *Hautarzt* 39:779-86
15. Scheuer B, Rütger T, v.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, Kitz-

III.2.21. Benzocain

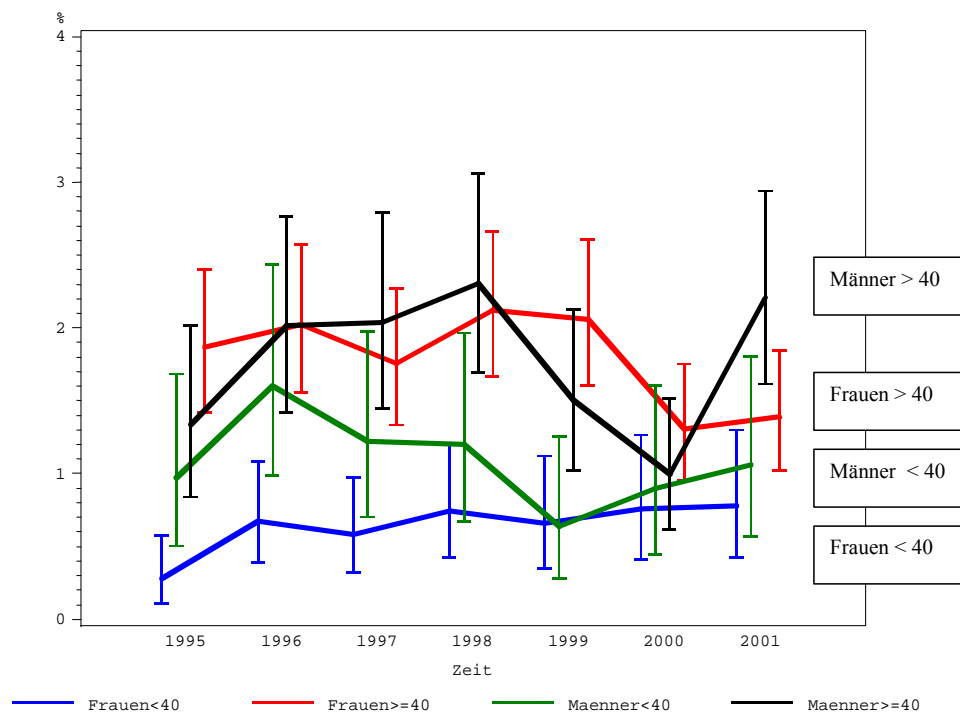
mann H, Kröger J, Mehnert I, Möhlenbeck F, Schlaak HE, Schmoll A, Schmoll M, Schröder I, Sipkova S, Sterry G, Trettel W, Walsdorfer U (1992) Häufige Kontaktallergene - Eine praxisorientierte Multicenterstudie. *Akt Dermatol* 18:44-9

16. Prystowsky StD, Allen AM, Smith RW, Nonomura JH, Odom RB, Akers WA (1979) Allergic Contact Hypersensitivity to Nickel, Neomycin, Ethylendiamin, and Benzocaine - Relationships between Age, Sex, History of Exposure, and Reactivity to Standard Patch Tests and Use Tests in a General Population. *Arch Dermatol* 115:959-62
17. Derhaschnig J (1996) Piercing. *H + G* 71:67
18. Placucci F, Lorenzi S, La-Placa M, Vincenzi C (1996) Sensitization to benzocaine on a condom. *Contact Dermatitis* 34:293
19. Ruzicka T, Gerstmeier M, Ring J (1987) Lokalanästhetika-Allergie. *Z Hautkr* 62:455-60
20. Bruze M, Fregert S, Gruvberger B (1984) Occurrence of para-aminobenzoic acid and benzocaine as contaminants in sunscreen agents of para-aminobenzoic acid type. *Photodermatol* 1:277-285
21. Fisher AA (1977) Dermatitis due to benzocaine present in sunscreens containing glyceryl PABA (Escalol 106). *Contact Dermatitis* 3:170-1
22. Hjorth N, Wilkinson D, Magnusson B, Bandmann HJ, Maibach H (1978) Glyceryl p-aminobenzoate patch testing in benzocaine-sensitive subjects. *Contact Dermatitis* 4:46-8
23. Magnusson B, Kligman AM (1969) The identification of contact allergens by animal assay. The guinea pig maximization test. *J Invest Dermatol* 52:268-276
24. Basketter DA, Scholes EW, Wahlkvist H, Montelius J (1995) An evaluation of the suitability of benzocaine as a positive control skin sensitizer. *Contact Dermatitis* 33:28-32
25. Guillot JP, Gonnet JF, Clement C, Faccini JM (1983) Comparative study of methods by the Association Francaise de Normalisation (AFNOR) for evaluating sensitizing potential in the albino guinea-pig. *Food Chem Toxicol* 21:795-805
26. Maurer Th, Hess R (1989) The maximization test for skin sensitization potential - updating the standard protocol and validation of a modified protocol. *Food Chem Toxicol* 27:807-811
27. Kligman AM (1966) The identification of contact allergens by human assay: I. A critique of standard methods. *J Invest Dermatol* 47:369-374
28. Kligman AM (1966) The identification of contact allergens by human assay: II. Factors influencing the induction and measurement of allergic contact dermatitis. *J Invest Dermatol* 47:375-391
29. Kligman AM (1966) The identification of contact allergens by human assay: III. The maximization test. A procedure for screening and rating contact sensitizers. *J Invest Dermatol* 47:393-409

III. 2. 22. Parabene (Paraben-Mix)

Die Parabene sind seit langem als Allergene bekannt (vgl. Tab III.2.1.5.), spielen aber in der Zusammenschau der Standardallergene und vor dem Hintergrund ihrer weiten Verbreitung mit einer Sensibilisierungsquote von 1,4% (Tab. III.2.1.3. und III.2.1.4.) auch aktuell eine untergeordnete Rolle. Dieses Ergebnis wird weiter relativiert, wenn Sensibilisierungen vor allem nur bei älteren Jahrgängen beobachtet werden (Tab. III.2.1.1. und Tab. III.2.1.2., sowie Abb. III.2.22.1.)

Abb. III.2.22.1.: Paraben-Sensibilisierungen 1995-2001



Parabene und deren Alkali-Salze werden als antimikrobielle Konservierungsmittel in Externa und Interna (z.B. Säften und Injektionslösungen), aber auch in Lebensmitteln und technischen sowie Haushalts-Produkten und (Gel-artigen) Spielzeugen [1] eingesetzt. Durch die Kombination unterschiedlicher Parabene lassen sich synergistische Effekte bei der antimikrobiellen Wirkung erzielen [2].

Der aktuell eingesetzte Paraben-Mix enthält jeweils 4% der in Tab. III.2.22.1. aufgeführten vier Einzelbestandteile in Vaseline. (Zur Testgüte des Paraben-Mix s.u.)

Tab. III.2.22.1.: Parabene (zu je 4% im Paraben-Mix enthalten)

| INCI-Bez. | Synonyma | MW | CAS-Nr. | E-Nr. |
|-------------------------------|---|-----|----------|-----------------|
| (BENZYLPARABEN) ^{a)} | Benzyl-4-hydroxybenzoat, 4-Hydroxybenzoesäurebenzylester | 228 | 94-18-8 | |
| BUTYLPARABEN | Butyl-4-hydroxybenzoat, 4-Hydroxybenzoesäurebutylester | 194 | 94-26-8 | ^{b)} - |
| ETHYLPARABEN | Ethyl-4-hydroxybenzoat, 4-Hydroxybenzoesäureethylester | 166 | 120-47-8 | 214 |
| METHYLPARABEN | Methyl-4-hydroxybenzoat, 4-Hydroxybenzoesäuremethylester | 152 | 99-76-3 | 218 |
| PROPYLPARABEN | Propyl-4-hydroxybenzoat, 4-Hydroxybenzoesäurepropylester | 180 | 94-13-3 | 216 |

^{a)} nicht mehr verwendet (und getestet) wegen des Verdachts einer karzinogenen Wirkung

^{b)} darf Lebensmitteln nicht zugesetzt werden

Früher war Benzylparaben ebenfalls enthalten (in einem Mix mit 5 Parabenen in je 3%iger Konzentration), ist aber wegen des Verdachts auf karzinogene Wirkung ausgeschlossen worden [2].

Zur Einsatzhäufigkeit in Externa liegen - vor allem für die Bundesrepublik - keine aktuellen und zuverlässigen Daten vor (diese wären aber, wie auch bei anderen Allergenen, für eine valide Risikoabschätzung erforderlich). Dem Bericht des Staatlichen Untersuchungsamtes Südhessen zufolge waren 1995 ca. 65% der Kosmetika mit Parabenen konserviert (insgesamt waren 4561 Produkte untersucht worden) [3]. Die Analyse einer Stichprobe von in Schweden käuflichen Feuchtigkeitscremes ergab zum einen, dass Herstellerangaben zu den Inhaltsstoffen bei 17 der 100 Produktproben nicht vollständig (richtig) waren, und zum anderen, dass am häufigsten Parabene eingesetzt wurden [4]. Insgesamt ist aber das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei den Parabenen als günstig einzuschätzen [5, 6]. Eine Häufung von Paraben-Sensibilisierungen ist bei Patienten mit Ulcus cruris bzw. Stauungsdermatitis zu beobachten [7-9] (vgl. Kap. III.3.2.).

Die Ingestion von Parabenen mit Lebensmitteln - in den zugelassenen Konzentrationen - scheint bei Paraben-Sensibilisierten in der Regel kein hämatogenes allergisches Kontaktekzem auszulösen [10]; eine Ausnahme wurde jedoch berichtet [11]. Ebenfalls führte die intramuskuläre Injektion eines mit Parabenen konservierten Antibiotikums bei einer sensibilisierten Ulcus cruris-Patientin zu einem hämatogenen Kontaktekzem [12].

Das Ausmaß der Hautpenetration der Parabene hängt - wie wahrscheinlich bei allen Allergenen - vom Testvehikel ab und ist z.B. bei Verwendung von Vaseline wesentlich geringer als bei Verwendung einer O/W-Emulsion. Außerdem unterscheidet es sich bei letztgenanntem Vehikel z.B. zwischen dem Methyl- und dem Propylparaben [13]. Interessanterweise führt die übliche Okklusion bei Vaseline zu einer Verminderung der Penetration, bei Aceton oder Ethanol jedoch zu einer Verstärkung [14]. Die ideale Testmodalität ist bei Parabenen noch unklar [15] - möglicherweise auch wegen derartiger galenischer Probleme. 16 testeten 215 konsekutive Patienten mit zwei Paraben-Mixen von unterschiedlichen Herstellern und fanden nur bei zwei von 12 insgesamt positiv Reagierenden Konkordanz.

Zusätzlich werden gelegentlich urtikarielle Sofortreaktionen bei der Epikutantestung mit dem Paraben-Mix beobachtet [17]. Befunde in älteren Kasuistiken mit positivem Prausnitz-Küstner Versuch [18] bzw. Nachweis spezifischer IgE-Antikörper gegen Methylparaben [19] deuten auf eine zumindest in einigen Fällen immunologische Genese dieser Reaktionen.

Bei den Parabenen sind einige "Paradoxe" beschrieben worden (welche jedoch nicht nur bei dieser Substanzklasse beobachtet werden): Im wesentlichen handelt es sich um das Phänomen, dass Patienten, die ein Ekzem auf vorgeschädigter Haut, oder eine Verschlechterung bei vorbestehendem Ekzem nach Anwendung von Paraben-haltigen Externa beobachteten, und im Epikutantest positive Reaktionen auf Parabene aufwiesen, dennoch Paraben-haltige Externa (z.B. Kosmetika) auf nicht erkrankter Haut vertrugen. Ähnliche Gründe im Sinne einer vermutlichen Kombination aus galenischen Faktoren und Zustand der epidermalen Barriere hat vermutlich der nicht selten beobachtete negative Epikutantest mit Paraben-haltigen Produkten, die auf erkrankter Haut nicht vertrugen wurden [6].

Zur Testgüte des Paraben-Mix.

Wie schon beim Duftstoff-Mix dargelegt (III.2.3), besteht die Aufgabe eines Allergen-Mixes darin, eine Sensibilisierung gegen einen der Mix-Bestandteile aufzudecken. Hierzu wurde auch beim Paraben-Mix, wenn auch selten, eine "Aufschlüsselung" (Testung mit den einzelnen Komponenten) vorgenommen, und für die Jahre 1995-2000 ausgewertet. Die Reaktionsquoten auf den Mix und die Komponenten werden in Tab III.2.22.2 dargestellt. Interessant ist, dass sich die Reaktionsquoten der einzelnen Komponenten nicht voneinander unterscheiden (dass es also keinen (allergologischen) Grund für die Bevorzugung einer bestimmten Komponente mehr gibt. Das mittlerweile verbotene Benzylparaben hebt sich einer Auswertung des Zeitraums 1990 bis 1994 mit Quoten von 5,4% negativ von den anderen Komponenten ab (Daten nicht gezeigt). Bemerkenswert weiterhin sind die

diagnostisch als gut zu bezeichnenden RI der Einzelkomponenten. Der negative RI sowie der im Verhältnis zu den ++/+++ Reaktionen hohe Anteil an "+" Reaktionen (>80%) deuten auf die Möglichkeit hin, dass nicht wenige der Reaktionen auf den Mix falsch positiv sind. Mit einem positiven prädiktiven Wert von 0.44 (0.26-0.62) wird angezeigt, dass 56% der Reaktionen auf den Mix nicht durch Reaktionen auf eine der Komponenten erhärtet wurden. Sensitivität (0.78) und Spezifität (0.99) waren hingegen passabel bzw. sehr gut (Tab III.2.22.3.).

Tab. III.2.22.2.: Testung mit dem Paraben-Mix sowie den einzelnen Paraben

| | N _(test) | ? | IR | + | ++/+++ | % pos | RI |
|---|---------------------|-----|-----|-----|--------|-------|------|
| 1995 – 2000 (Ablesung nach 72 h) | | | | | | | |
| Paraben-Mix 4 x 4% | 51260 | 877 | 112 | 602 | 143 | 1,5 | -0,1 |
| Butyl-Paraben | 1395 | 5 | - | 8 | 6 | 1,0 | 0,5 |
| Ethyl-Paraben | 1449 | 6 | - | 9 | 4 | 0,9 | 0,4 |
| Methyl-Paraben | 1428 | 7 | 1 | 11 | 5 | 1,1 | 0,3 |
| Propyl-Paraben | 1457 | 6 | - | 7 | 7 | 1,0 | 0,4 |

Tab. III.2.22.3.: Testgüte des Paraben-Mix zur Aufdeckung einer Sensibilisierung gegen eine der Komponenten

| | | 1995 – 2000 Paraben-Mix 4 x 4% | | |
|----------------------------------|------|-----------------------------------|------|------|
| | | Einzel-Parabene | | |
| | | pos. | neg. | |
| Mix | pos. | 14 | 18 | 32 |
| | neg. | 4 | 1234 | 1238 |
| | | 18 | 1252 | 1270 |
| Sensitivität | | 0.78 (0.52 - 0.94) | | |
| Spezifität | | 0.99 (0.98 - 0.99) | | |
| Positiver prädiktiver Wert (PPV) | | 0.44 (0.26 - 0.62) | | |
| Negativer prädiktiver Wert (NPV) | | 1.00 (0.99 - 1.00) | | |

Die Einschätzung des Paraben-Mixes als eher mäßig valides diagnostisches Instrument wird gestützt durch die Literatur: Bei simultaner Doppel-Applikation war nach einer Studie [20] die Übereinstimmung beim Paraben-Mix schlechter als bei allen anderen untersuchten Allergenen, was für - teilweise - falsch-positive Testreaktionen sprechen könnte. Nach einer Studie von Menné und Hjorth [15] könnte immerhin ein Drittel der Reaktionen auf den Mix auf einem "angry back" beruhen, da sie sich bei nachfolgender Testung der Einzelstoffe nicht reproduzieren ließen.

Betrachtet man alle Ergebnisse zusammen - die weite Verbreitung, die relativ niedrigen Reaktionsquoten, das "Paraben-Paradox" (s.o.), die sehr wahrscheinlich (trotz niedriger Quoten) relativ hohe Zahl falsch positiver Reaktionen und die Konzentration der Reaktionen auf besondere Risikogruppen (mit vorgeschädigter Haut), dann erscheinen die Parabene tatsächlich als die am wenigsten problematischen Allergene der Standardreihe. Lediglich ihre schwache antimikrobielle Wirksamkeit und ggf. neu auftretende Erkenntnisse zur (endokrinologischen) Toxizität, die aber bestätigt werden und im Hinblick auf die topische Applikation bewertet werden müssten und hier nicht zu diskutieren sind, könnten das eher positive Gesamt-Bild trüben.

Literatur

1. Downs AM, Sansom JE, Simmons I (1998) Let Rip! Fun Pot dermatitis. *Contact Dermatitis* 38:234
2. Andersen KE, Burrows D, White IR (1995) Allergens from the standard series. in: RJG Rycroft, T Menné, PJ Frosch (Eds), *Textbook of contact dermatitis*, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York (Second Ed):415-58
3. Ellis J (1995) Preservatives in cosmetic products - "Hitlists" and EEC legislation. *Preservatech Conference Proceedings*, Verlag für chemische Industrie, H Ziolkowsky, Augsburg:136-158
4. Gruvberger B, Bruze M, Tammela M (1998) Preservatives in moisturizers on the Swedish market. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 78:52-56
5. Lorenzetti OJ, Wernet TC (1977) Topical parabens: Benefits and risks. *Dermatologica* 154:244-50
6. Mowad CM (2000) Allergic contact dermatitis caused by parabens: 2 case reports and a review. *Am J Contact Dermat* 11:53-56
7. Angelini G, Rantuccio F, Meneghini CL (1975) Contact dermatitis in patients with leg ulcers. *Contact Dermatitis* 1:81-87
8. Ebner H, Lindemayr H (1977) Leg ulcer and allergic eczematous contact dermatitis incidence of contact allergies induced by topical therapy. *Wien Klin Wschr* 89:185-188
9. Lindemayr H, Drobil M (1985) Unterschenkeleczem und Kontaktallergie. *Hautarzt* 36:227-31
10. Rietschel RL, Fowler (Eds.) JF (1995/4th ed) *Fisher's Contact Dermatitis*, Williams & Wilkins, Baltimore
11. Kleinhans D, Knoth W (1973) Paraben-Kontaktallergie mit enteraler Provokation. *Z Hautkrh* 48:699-701
12. Carradori S, Peluso AM, Faccioli M (1990) Systemic contact dermatitis due to parabens. *Contact Dermatitis* 22:238-9
13. Schubert H, Baumbach N, Prater E, Würbach G (1990) Patch testing with parabens. *Contact Dermatitis* 23:245-6
14. Cross SE, Roberts MS (2000) The effect of occlusion on epidermal penetration of parabens from a commercial allergy test ointment, acetone and ethanol vehicles. *J Invest Dermatol* 115:914-918
15. Menne T, Hjorth N (1988) Routine patch testing with paraben esters. *Contact Dermatitis* 19:189-91
16. Wolf R, Brenner S (1995) Another "Paraben Paradox". *Int J Dermatol* 34:21-22

III.2.22. Parabene

17. Katsarou A, Armenaka M, Ale I, Koufou V, Kalogeromitros D (1999) Frequency of immediate reactions to the European standard series. *Contact Dermatitis* 41:276-279
18. Henry JC, Tschien EH, Becker LE (1979) Contact urticaria to parabens. *Arch Dermatol* 115:1231-1232
19. Kokubu M, Oda K, Shinya N (1989) Detection of serum IgE antibody specific for local anesthetics and methylparaben. *Anesth Prog* 36:186-187
20. Breit R, Agathos M (1992) Qualitätskontrolle der Epikutantestung - Reproduzierbarkeit im Rechts-Links-Vergleich. *Hautarzt* 43:417-21

III. 2. 23. Epoxidharz

Die Epoxidharze sind hochpotente Allergene, aber wegen ihrer relativen Beschränkung auf den beruflichen Bereich, allenfalls noch eine Rolle im Heimwerker-Bereich spielend, nicht sehr häufig diagnostiziert. Im Zeitraum 1995 bis 2001 lag die Reaktionsquote bei 1,2% (Tab III.2.1.4) Neben der Chromat-Allergie ist die Epoxidharz-Allergie eine der wenigen, die bei Männern deutlich häufiger auftreten Die Quote von 2% bei Männern mit Lebensalter über 40 (Tab III.2.1.1) deutet jedoch darauf hin, dass in bestimmten Bereichen (s.u.) die Epoxidharz-Allergie ein Problem darstellt (und dass die übliche zusammenfassende Statistik der Allergene leicht spezifische Probleme übersieht).

Als "Epoxidharz" wird eine Gruppe von Kunststoff-Präpolymeren bezeichnet, die seit etwa 50 Jahren zunehmend eingesetzt wird. Die verwendeten Produkte bestehen zumeist aus einem System von oligomerem Harz und Härter, das oft zusätzlich reaktive Verdüner, Füllstoffe, Pigmente sowie verschiedene andere, die Eigenschaften modifizierende Zusätze enthält. Der Name rührt von der Epoxid-Gruppe her, über die die Polymerisation verläuft und die allen Monomeren und Präpolymeren dieser Harze gemeinsam ist. Eine ausführliche, aktuelle Abhandlung sämtlicher allergologisch und gewerbedermatologischer Aspekte findet sich bei [1].

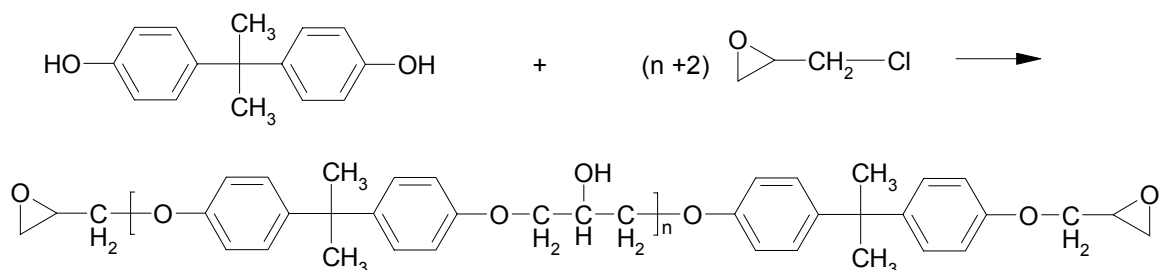


Abb. III.2.23.1.: Reaktion von Bisphenol A und Epichlorhydrin zu einem Epoxidharz auf Basis von Bisphenol A Diglycidylether (BADGE, DGEBA)

In der epikutanen Standardtestreihe wird der wichtigste Epoxidharz-Typ verwendet, nämlich ein Harz auf Basis von Bisphenol A [CAS 106-89-8] und Epichlorhydrin [CAS 80-05-7], das etwa 75% der Weltproduktion ausmacht. Das Monomer aus einem Molekül Bisphenol A und zwei Molekülen Epichlorhydrin, der Diglycidylether von Bisphenol A (BADGE, im englischen Sprachgebrauch: DGEBA; in der Abbildung III.2.23.1 für $n = 0$) weist ein Molekulargewicht von 340 Da auf; Oligomere entsprechend der Verlängerung um ein Bisphenol-A-Molekül und einen Glycidyl-Rest ein jeweils um 284 Dalton erhöhtes Molekulargewicht. Mit steigendem mittleren Moleku-

largewicht eines Harzes nimmt die Viskosität stark zu. Daher werden Reaktivverdünner (meist andere Glycidyl-Ether oder Glycidyl-Ester) zugesetzt, die zu einer Verflüssigung führen und bei der Härtung (die nicht selten thermisch intensiviert wird) im Harz gebunden werden. Als Härter wird eine kaum überschaubare Vielzahl von Substanzen verwendet [1], hauptsächlich aliphatische und aromatische Polyamine oder Anhydride. Sowohl Härter als auch Reaktivverdünner müssen neben dem eigentlichen Harz als Sensibilisator in Betracht gezogen werden; insbesondere bei negativer Testreaktion auf BADGE; Anhydride können auch zu Soforttyp-Sensibilisierungen führen [2]. Vollständig ausgehärtetes, Restmonomer- und Härter-freies Epoxidharz ist kein Allergen mehr. Nach der Gefahrstoffverordnung müssen Harze mit einem mittleren MG < 700 Da als sensibilisierend mit R43 gekennzeichnet werden [3]. Es ist jedoch anzunehmen, dass auch in Harzen mit einem durchschnittlichen MG > 700 Da noch unterschiedliche Mengen niedermolekularer Oligomere enthalten sind.

Verwendung finden Epoxidharze in (2-Komponenten-) Lacken und Farben (sehr gute Beständigkeit), in Klebern (gute Haftung auf fast allen Materialien), in der GFK- (Glasfaserkunststoff-) Herstellung (oft als sogenannte "prepreg" Lamine) oder als Gießharz, bei der Herstellung elektronischer Bauteile (gute Isolierfähigkeit), bei der Reparatur von Bauten (z.B. Betonrissen), für hochbeanspruchte Fußböden, oder zur Beschichtung/Sanierung von Wasserleitungsrohren [4]. Vielfach werden Epoxidharze auch im Fahrzeug-, Boots- und Wind-Rotoren-Bau eingesetzt und können dort häufig zu Sensibilisierungen führen [5]. Außerdem können Pulverlacke (feste) Epoxidharze enthalten, ebenso Immersionsöl oder Nagellacke. Neben Harzen auf Bisphenol-A-Basis werden - aus Kostengründen oder wegen ihrer besonderen Eigenschaften - auch verschiedene andere Epoxidharze eingesetzt. Eine Sensibilisierung z.B. gegen cycloaliphatische Epoxidharze [6] kann durch Testung mit einem Bisphenol-A-Harz nicht diagnostiziert werden. Daher ist es bei negativer Testung des "Standard-Epoxidharzes", aber anamnestisch oder klinisch hochgradigem Verdacht auf eine Epoxidharz-Kontaktallergie erforderlich, die tatsächlich verwendeten Werkstoffe epikutan zu testen, da hierfür in der Regel keine kommerziellen Testsubstanzen zur Verfügung stehen. Hierzu sei auf entsprechende Literatur verwiesen [7, 8]. Ähnliches gilt für andere Derivate, wie Epoxi-di(meth-)acrylate (z.B. Bisphenol-A-diglycidylmethacrylat, BisGMA), die eigenständige Allergene darstellen und z.B. in Druck und Papierveredelung [9] sowie als Dentalwerkstoff eingesetzt werden. Sensibilisierungen sind jedoch nicht nur bei Zahntechnikern, sondern auch selten bei Patienten möglich [10]. Einige Epoxi-Acrylate können im übrigen BADGE als Verunreinigung enthalten [1].

Neben einem unmittelbarem Kontakt wurde häufiger auch eine aerogene Auslösung für ein allergisches Kontaktekzem durch Epoxidharze verantwortlich gemacht (z.B.

[11-13]); Sensibilisierungen können unter ungünstigen Bedingungen "epidemieartig" innerhalb von wenigen Wochen auftreten, wie von Angelini et al [12] anhand einer Gruppe von Marmor-Arbeitern beschrieben. Im Vergleich zum allergischen Kontaktekzem kommen kontakturtikarielle Reaktionen durch Epoxidharz-Komponenten sehr selten vor [1, 14]. Zur primären Prävention müssen geeignete Handschuhe getragen werden (z.B. aus Ethylen-Polyvinylalkohol-Copolymer ["4-H-Glove"] oder dickerwändigem Nitrilkautschuk, nicht aber aus Naturlatex, PE oder PVC). Nach bereits erfolgter Sensibilisierung ist häufig - vor allem bei möglicher aerogener Auslösung - ein Wechsel des Arbeitsplatzes erforderlich [1].

Literatur

1. Jolanki R, Kanerva L, Estlander T (2000) Epoxy resins. in: L Kanerva, P Elsner, JE Wahlberg, HI Maibach (Eds) Handbook of Occupational Dermatology, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York:570-590
2. Schöneich R, Wallenstein G (1991) Dikarbonsäureanhydride als Berufsallergene - Atemwegserkrankungen durch Hexahydrophthalsäureanhydrid als Epoxidharzkomponente. Allergologie 14:372-5
3. (1997) Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften BIA-Report 1/97: Gefahrstoffliste 1997. Erich Schmidt Verlag, Berlin
4. Reed J, Shaw S (1999) Occupational allergic contact dermatitis in water-pipe renovators from diethylenetriamine in an epoxy resin system. Contact Dermatitis 41:297
5. Laskowski J, Heise H (2000) Kasuistik über gehäufte Hauterscheinungen in einem Betrieb zum Windflügelbau. Dermatologie Beruf Umwelt 48:151
6. Dannaker CJ (1988) Allergic sensitization to a non-bisphenol A epoxy of the cycloaliphatic class. J Occup Med 30:641-3
7. Frosch PJ, Pilz B, Peiler D, Dreier B, Rabenhorst S (1997) Die Epikutantestung mit patienteneigenen Produkten. in: G Plewig, B Przybilla (Hrsg), Fortschr prakt Dermatologie und Venerologie, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York 15:166-181
8. Wallenhammar L-M, Örtengren U, Andreasson H, Barregard L, Björkner B, Karlsson S, Wrangsjö K, Meding B (2000) Contact allergy and hand eczema in Swedish dentists. Contact Dermatitis 43:192-199
9. Nethercott JR (1981) Allergic contact dermatitis due to an epoxy acrylate. Brit J Dermatol 104:697-703
10. Kanerva L, Alanko K, Estlander T (1999) Allergic contact gingivostomatitis from a temporary crown made of methacrylates and epoxy diacrylates. Allergy 54:1316-1321
11. Schroder C, Uter W, Schwanitz HJ (1999) Occupational allergic contact dermatitis, partly airborne, due to isocyanates and epoxy resin. Contact Dermatitis 41:117-118
12. Angelini G, Rigano L, Foti C, Grandolfo M, Vena GA, Bonamonte D, Soleo L, Scorpiniti AA (1996) Occupational sensitization to epoxy resin and reactive diluents in marble workers. Contact Dermatitis 35:11-16
13. Irvine C, Pugh CE, Hansen EJ, Rycroft RJG (1994) Cement dermatitis in underground workers during construction of the Channel Tunnel. Occup Med (Oxf) 44:17-23
14. Sasseville D (1998) Contact urticaria from epoxy resin and reactive diluents. Contact Dermatitis 38:57-58

III. 2. 24. Palladium

Palladium wird nicht routinemäßig in der Standardreihe getestet. Deshalb sind die Quoten per se (durch selektive Testung bei Patienten mit entsprechenden Hinweisen) höher. So wurde Palladium im Beobachtungszeitraum an "nur" 11.837 Patienten getestet. Die Reaktionsquote ist mit 6,7% als beachtlich hoch anzusehen. Zunächst rätselhaft muss die Verteilung über Alter und Geschlecht wirken (Tab III.2.1.1 und Tab III.2.1.2): Mit 15,6,% ist die Quote bei den Frauen jüngerer Alters am höchsten, bei Männern höherer Altersgruppen mit 1,6% am niedrigsten. Dieses an die Verteilung der Nickel-Allergie (III.2.2. und Abb. III.2.2.1) erinnernde Muster bedarf der weiteren Erklärung.

In der Übersicht von Cavelier und Fousserau wird das Kapitel zu Palladium mit dem Satz eingeleitet: "Ein immer noch rätselhaftes Allergen" (1). Im Meerschweinchen-Maximierungstest ist Palladium ein potenteres Allergen als Nickel (2). Als Berufsallergen ist Palladium nur ganz vereinzelt aufgefallen, z.B. bei Chemikern, die experimentell damit arbeiteten (1). Es wird als Katalysator eingesetzt und findet sich in Gold-Legierungen (3). Über eine Kontaktallergie auf Palladium-haltigen Schmuck wurde bisher nicht berichtet (3), Palladium reagiert nicht auf die Cl-Ionen des Schweißes, und die Palladium-Dissoziation aus Gold-Legierungen ist extrem niedrig (3). Im Sog der Amalgam-Phobie (4, 5) geriet Palladium in die öffentliche Diskussion²⁰ zusammen mit der angeblich krankheitsverursachenden Rolle der Zahnfüllungen und Zahnprothesen (6), denn Palladium wird als Dentalwerkstoff eingesetzt, und eine einmal im Epikutantest festgestellte Palladium-Allergie schien das Krankheitskonzept des Patienten, der seine diffusen Befindlichkeitsstörungen auf die Zahnfüllungen zurückführte, zu bestätigen (7). Nun sind aber singuläre Palladium-Allergien eine besondere Rarität (8-12). Aberer testete 1382 Patienten mit Palladiumchlorid 1% und fand 115 (=8,3%) mit einer allergischen Reaktion im Epikutantest, aber 107 hatten gleichzeitig eine Nickel-Allergie (6), in guter Übereinstimmung mit einer großen multizenterischen Studie in Österreich an 11.516 Patienten (13) und anderen klinischen Studien vergleichbaren Umfangs (14, 15).

²⁰ "Da läuft ein Großversuch - Palladium, das neue Gift im Mund" (Der Spiegel Nr 7 vom 15.2.1993; S. 81-85; Leserbrief: Nr 9; S. 12-13). Dazu teilt die Bundeszahnärztekammer mit, daß grundsätzlich die Zahnärzte "keine Probleme hätten, hochwertige und qualitativ bessere Alternativen einzusetzen" (*sic!*). Derzeit seien sie aber an die Richtlinien für die zahnärztliche Versorgung gesetzlich Versicherter gebunden (Die Zahnarzt Woche 8/93). Im Sommer 1993 wurden dann vom damaligen BGA Palladium-Kupfer-Legierungen aus den Empfehlungen des Amtes herausgenommen. Eine Expertenkommission, vom 'Kuratorium perfekter Zahnersatz' einberufen, kam zu dem Ergebnis, daß "Palladium kein Schadstoff" sei...nur eine Palladium-Allergie rechtfertige den Verzicht oder die Entfernung Palladiumhaltiger Kronen (Stiftung Warentest Nr 2/95 S. 105).

III.2.24. Palladium

Schließlich ist von einer epidemiologischen Studie aus Finnland zu berichten, bei der 700 Heranwachsende einer Kleinstadt (40.000 Einwohner) im Alter zwischen 14 und 18 (77% der zur Studie eingeladenen) hinsichtlich ihrer Metallsensibilisierung untersucht (16). Bei männlichen und weiblichen Studienteilnehmern war die Rate der orthodontischen Behandlung gleich hoch, (67%-70%), wohingegen die Rate der durchstochenen Ohrläppchen bei den Mädchen 91%, bei den Jungen 12% betrug. Die Gesamtrate Palladium-positiver betrug 7%, die der Mädchen 11% (n=44) und die der Jungen 1%. (n=4). Nur 3 Studienteilnehmer reagierten singulär auf Palladium, alle übrigen reagierten auch auf Nickel. In diesem definierten Alterssegment der Allgemeinbevölkerung betrug die Rate der Nickel-positiven Mädchen betrug 30%, die der Jungen 3%. Die Reaktionen auf Palladium werden als Kreuzreaktionen zur Nickelallergie gedeutet (16).

In einer IVDK-Auswertung des Jahres 1994 war Palladium, das selektiv an 2583 Patienten getestet worden war, unter der Gruppe der häufigsten Allergene vertreten (17). Die dabei festgestellten hohen Palladiumraten (7,5% insgesamt), selbst wenn sie durch eine besondere Indikation zur Testung (z.B. 'Prothesenunverträglichkeit') vergrößert sein sollten, müssen im Hinblick auf gleichzeitig bestehende Nickelsensibilisierungen relativiert werden. Eine weitere Auswertung unserer Daten ergab, dass bei 2.399 sowohl mit Nickel als auch mit Palladium getesteten Personen 80,6% der Palladiumallergiker auch auf Nickel reagierten. Die Palladiumallergiker sollen sich durch eine besonders ausgeprägte Nিকেlempfindlichkeit auszeichnen (18). So reagierten in einer weiteren Untersuchung aus dem IVDK (19) die 2-fach positiven Nickel-Allergiker zu 35% auf Palladium (und zu 23% auf Kobalt), und die 3-fach positiven Nickelallergiker sogar zu 66% gleichzeitig auf Palladium (und zu 40% auf Kobalt).

Zweifel an dem Vorkommen singulärer Palladium-Allergien sind, abgesehen von seltenen Ausnahmen, angebracht. Eine kleinere Untersuchung an Palladium-Positiven, die alle auch gegen Nickel sensibilisiert waren, wurde um den LTT (Lymphozyten-Transformations-Test) ergänzt. Keine der im Epikutantest positiven Palladium-Sensibilisierungen ließ sich damit bestätigen, wohingegen 3/4 im LTT auf Nickel reagierten (20).

Wenn sich mit den hohen Palladium-Reaktionen im Epikutantest tatsächlich eine eigenständig erworbene Allergie darstellen würde, dann entspricht die hohe Rate nicht der relativ begrenzten Palladium-Exposition, es sei denn man nähme eine nennenswerte Palladium-Kontamination der häufig benutzten Nickel-Legierungen an, wofür es wiederum auch keine Hinweise gibt. Die zweite Möglichkeit ist, dass das bloße Vorhandensein einer Nickel-Sensibilisierung weitere Sensibilisierungen im Sinne einer 'Amplifikation' (Moss (21)) erleichtert, aber dann wäre zu fragen, warum gerade Palladium (und nicht im selben Maße andere Allergene) derartig stark "amplifiziert" werden soll. Eine dritte Erklärung wäre die, dass gar keine Palladium-

Allergie besteht, sondern dass der Palladium-Epikutantest ausreichend hoch mit Nickel kontaminiert ist, und somit der Palladium-Test eine Nickel-Allergie anzeigt. Dieser Gedanke findet wegen fehlender (8) oder sehr geringer (22) Nickelkonzentrationen im Epikutantest kaum Zustimmung, auch wenn eingestanden wird, dass die bessere spektrophotometrische Methoden durchaus Konzentrationen von 1ppm in den Epikutantest-Zubereitungen erfassen könnten (20).

Es bleibt die Hypothese der Kreuzallergie zwischen Nickel und Palladium (13). Die durchweg hohen Raten gemeinsam auftretender Reaktionen finden sich kaum bei Expositionskopplungen (Gruppenallergien), aber häufiger bei Strukturkopplungen (Kreuzallergien), wie wir sie z.B. auch bei den Aminoglykosid-Kreuzreaktionen fanden (23). Entscheidende Argumente steuern hier Untersuchungen mit Nickel-reaktiven T-Zell-Klonen an, die auch nach Palladium-Exposition proliferierten (24, 25). Wahlberg und Boman stellen sogar die Frage, ob nicht Palladium der primäre Sensibilisator ist. Im Meerschweinchen Maximierungstest war Palladium im Vergleich zu Nickel eindeutig der stärkere Sensibilisator, und alle Palladium-sensibilisierten Tiere reagierten auch auf Nickel, wohingegen nur ein Teil der Nickel-sensibilisierten Tiere auf Palladium reagierten (2, 26), ein Befund, der ja auch den epidemiologischen Studien entspricht (s.o.). Diese Tatsache erklären Santucci et al (27) damit, dass die nicht auf Palladium reagierenden Nickel-Allergiker ein Subkollektiv darstellen, deren Nickel-Reaktion durch andere Metalle (wie Mg, Zn oder Mn) gehemmt werden könne, was bei Ni-Pd-Allergikern nicht der Fall sei. Sie formulieren die Hypothese, dass im ersten Fall (Ni, Mg, Zn, Mn) von MHC II Molekülen Octahedra-Metall-Komplexe erkannt würden, wohingegen im zweiten Fall (Ni-Pd) nicht Octahedra-Komplexe, sondern Ni-Peptid Verbindungen erkannt würden, und diese nicht von Pd-Peptid-Verbindungen unterschieden werden könnten (27; vgl. jedoch auch 28).

Wenn aber die Palladium-Allergie eine Kreuzreaktion auf Nickel ist, dann würde dadurch die Bedeutung der Nickelsensibilisierung selbst noch erhöht, denn jeder Nickel-Allergiker ginge dann auch das (mehr oder weniger große) Risiko einer Reaktion auf Palladium-haltige Dentalwerkstoffe ein. Dafür, dass dieses Risiko tatsächlich aber sehr gering ist, spricht einerseits die sehr selten im Zusammenhang mit einer Nickel- bzw. Palladium-Allergie stehende orale Symptomatik (s.o.), und andererseits die extrem geringe Dissoziation von Palladium aus Dental-Legierungen (3).

Insgesamt muss die Schlussfolgerung sein, dass die Palladium-"Allergie" im Einzelfall und die hohen Sensibilisierungsraten im Gesamtkollektiv mit großer Zurückhaltung zu betrachten sein sollten, und zunächst im Lichte der klinischen Relevanz geprüft werden müssen.

Literatur

1. Cavelier C, Fousseureau J (1995) Kontaktallergie gegen Metalle und deren Salze - Teil II: Nickel, Kobalt, Quecksilber und Palladium. *Derm Beruf Umwelt* 43:152-162
2. Wahlberg JE, Boman A (1990) Palladium Chloride - A potent Sensitizer in the Guinea Pig. *Am J Contact Dermatitis* 1:112-3
3. Flint GN (1998) A metallurgical approach to metal contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 39:213-221
4. Aberer W (1991) Amalgam- "Allergie" - Volkskrankheit oder Mythos?. *Derm Beruf Umwelt* 39:20-1
5. Mjör IA (1994) Side effects of dental materials - No evidence that dental restorations are hazardous to health. *Br Med J* 309:621-622
6. Aberer W, Holub H, Strohal R, Slavicek R (1993) Palladium in dental alloys--the dermatologists' responsibility to warn?. *Contact Dermatitis* 28:163-5
7. Marcusson JA (1996) Contact allergies to nickel sulfate, gold sodium thiosulfate and palladium chloride in patients claiming side-effects from dental alloy components. *Contact Dermatitis* 34:320-323
8. Camarasa JG, Serra Baldrich E, Lluch M, Malet A, Garcia Calderon P (1989) Recent unexplained patch test reactions to palladium. *Contact Dermatitis* 20:388-9
9. Gailhofer G, Ludvan M (1990) The significance of positive patch test reactions to palladium. *Allergologie* 13:250
10. Todd DJ, Burrows D (1992) Palladium contact sensitivity. *Brit J Dermatol* 127 (Suppl 40):15
11. de-Fine-Olivarius F, Menne T (1992) Contact dermatitis from metallic palladium in patients reacting to palladium chloride. *Contact Dermatitis* 27:71-3
12. Kütting B, Brehler R (1994) Klinisch relevante solitäre Palladiumallergie. *Hautarzt* 45:176-178
13. Kränke B, Aberer W (1996) Multiple sensitivities to metals. *Contact Dermatitis* 34:225
14. Camarasa JG, Burrows D, Menné T, Wilkinson JD, Shaw S (1991) Palladium contact sensitivity. *Contact Dermatitis* 24:370-1
15. Vincenzi C, Tosti A, Guerra L, Kokelj F, Nobile C, Rivara G, Zangrando E (1995) Contact Dermatitis to Palladium: A Study of 2,300 Patients. *Am J Contact Derm* 6 (2):110-112
16. Kanerva L, Kerosuo H, Kullaa A, Kerosuo E (1996) Allergic patch test reactions to palladium chloride in schoolchildren. *Contact Dermatitis* 34:39-42
17. Schnuch A, Geier J (1995) Die häufigsten Kontaktallergene im Jahre 1994. Auswertungen aus den Kliniken des IVDK in Zusammenarbeit mit der Deutschen Kontaktallergiegruppe. *Dermatosen* 43:275-278
18. Uter W, Fuchs Th, Häusser M, Ippen H (1995) Patch test results with serial dilutions of nickel sulfate (with and without detergent), palladium chloride, and nickel and palladium metal plates. *Contact Dermatitis* 32:135-42
19. Brasch J, Geier J (1997) Patch test results in schoolchildren. Results from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) and the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Contact Dermatitis* 37:286-293
20. Camarasa JG, Serra-Baldrich E (1990) Palladium Contact Dermatitis. *Am J Contact Dermatitis* 1:114-5
21. Moss C, Friedmann PS, Shuster S, Simpson JM (1985) Susceptibility and amplification of sensitivity in contact dermatitis. *Clin Exp Immunol* 61:232-41
22. Eedy DJ, Burrows D, McMaster D (1991) The nickel content of certain commercially available metallic patch test materials and its relevance in nickel-sensitive subjects. *Contact Dermatitis* 24:11-5
23. Geier J, Schnuch A (1995) Kreuzreaktionen zwischen topisch angewandten Aminoglykosid-

III.2.24. Palladium

Antibiotika. Dermatosen 43:266-269

24. Moulon C, Weltzien HU (1995) Human Nickel-Specific T Cell Clones Cross-React with Other Metal Sensitizers: Implications for Associated-Contact Sensitivities. *J Invest Dermatol* 105:451 (Nr. 19)
25. Pistor FHM, Kapsenberg ML, Bos JD, Meinardi MMHM, von Blomberg BME, Scheper RJ (1995) Cross-Reactivity of Human Nickel-Reactive T-Lymphocyte Clones with Copper and Palladium. *J Invest Dermatol* 105:92-95
26. Wahlberg JE, Boman AS (1992) Cross-reactivity to Palladium and Nickel Studied in the Guinea Pig. *Acta Derm Venereol* 72:95-7
27. Santucci B, Cannistraci C, Cristaudo A, Picardo M (1996) Multiple sensitivities to transition metals: the nickel palladium reactions. *Contact Dermatitis* 35:283-6
28. Moulon C, Vollmer J, Wild D, Weltzien HU (1998) MHC-dependent and -independent activation of human cytotoxic T cells by nickel in peripheral blood of allergic donors. *J Invest Dermatol* 110:632(Abs.961)

III. 2. 25. Thiomersal

Thiomersal wurde bis vor kurzem in der Standardreihe getestet. Eine Sensibilisierungsquote von 7,5% im Jahre 2001 scheint auf eine große Bedeutung als Allergen hinzuweisen. Auffallend ist aber die große Alterabhängigkeit, mit Bevorzugung der jüngeren Jahrgänge (Tab III.2.1.1 und Tab III.2.1.2). Setzt man die hohen Quoten ins Verhältnis zur tatsächlich gegebenen klinischen Relevanz der Sensibilisierung, dann könnte man Thiomersal beinahe als *"Nicht-Allergen"* unter den Allergenen bezeichnen.

Das lichtempfindliche Thiomersal (Ethyl[2-mercaptobenzoato(2)-O,S]mercurat(1-), Natriumsalz; Merthiolat; INCI: THIMEROSAL; CAS 54-64-8) wird als Antiseptikum zur chirurgischen (Hände-)Desinfektion und zur Wundbehandlung in der Veterinärmedizin sowie als Konservierungsmittel in Ophthalmika, Blutplasma-Präparaten, Impfstoffen und Kosmetika eingesetzt [1]. Thiomersal führt bei der Testung als Bestandteil der Standardreihe zu einer recht unterschiedlich hohen Prävalenz positiver, klinisch jedoch zumeist nicht relevanter Reaktionen [z.B. 2-4] (ältere Testergebnisse siehe bei 5): in Deutschland zwischen 1992 und 1996 von 4,2% auf 7,5% steigend [6], in Österreich durchschnittlich bei 17 bis 19% mit großen regionalen Differenzen [7], in der Schweiz bei 4,2% [8], in den Niederlanden bei 1,3% [9] und in den USA bei 6,2% [10] bis 10,9% [11, 12] der konsekutiv getesteten Patienten. Vor allem bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen wird häufiger eine positive Reaktion auf Thiomersal beobachtet [7,13-15]. Auch Kontrollpersonen oder hautgesunde Erwachsene und Kinder zeigen in einem ähnlich hohen Prozentsatz positive Epikutantest-Reaktionen [3; 16-19].

Die meisten der klinisch stummen Thiomersal-Sensibilisierungen sind sehr wahrscheinlich durch Thiomersal-haltige Impfstoffe induziert worden [z.B. 20], insbesondere bei Beschäftigten aus (zahn-)medizinischen Berufen, die häufiger routinemäßig z.B. gegen Hepatitis B geimpft werden [z.B. 21]. Offenbar sind aber bei erneuter Impfung zumeist keine wesentlichen Unverträglichkeitserscheinungen zu erwarten [2]. Einzelne derart ausgelöste Fälle von Urtikaria oder generalisiertem Exanthem wurden jedoch beschrieben [22; 23]. In einzelnen Fällen sind aber auch Hautreaktionen auf Thiomersal-haltige Präparate, insbesondere Ophthalmika und Reinigungsflüssigkeiten für Kontaktlinsen [24-27] aber auch andere Thiomersal-haltige Externa [28, 29] aufgetreten.

Thiomersal-positive Patienten reagieren in der Mehrzahl auch auf Ethylquecksilberchlorid positiv [15; 17; 30-33]. Angaben zu Kreuzreaktionen auf Thiosalicylsäure sind

demgegenüber ebenso widersprüchlich [32, 33; 34] wie Angaben zu Kreuzreaktionen auf elementares Quecksilber [35, 36]. Nur ein kleiner Teil der Thiomersal-positiven Patienten reagiert auch auf Phenylquecksilberborat [2] oder Quecksilber(II)chlorid, Quecksilber(II)amidchlorid, Merbromin und Phenylquecksilberacetat/-nitrat positiv [33, 37, 38]. In den meisten Fällen dürften diese gleichzeitigen Reaktionen wahrscheinlich Folge einer Expositionskopplung sein und nicht Ausdruck einer immunologischen Kreuzreaktion.

(Eine weitere ausführliche Auseinandersetzung findet sich in Kap. III.3.1.)

Literatur

1. Falbe J, Reglitz (Hrsg.) M (1992/ 9. Aufl) Römpf Chemie Lexikon (Band 6), Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
2. Aberer W (1991) Vaccination despite thimerosal sensitivity. *Contact Dermatitis* 24:6-10
3. Möller H (1994) All these positive tests to thimerosal. *Contact Dermatitis* 31:209-13
4. Tosti A, Guerra L, Bardazzi F (1989) Hyposensitizing therapy with standard antigenic extracts: an important source of thimerosal sensitization. *Contact Dermatitis* 20:173-6
5. Gille J, Goerz G (1992) Thiomersal: ein häufiges Kontaktallergen. *Z Hautkr* 67:1049-54
6. Uter W, Schnuch A, Geier J, Frosch PJ (1998) Epidemiology of contact dermatitis: the information network of the departments of dermatology (IVDK) in Germany - a surveillance system on contact allergies. *Eur J Dermatol* 8:36-40
7. Kranke B, Binder M, Derhaschnig J, Komericki P, Pirkhammer D, Ziegler V, Aberer W (1995) [Patch testing with the "Austrian standard series"--epidemiologic test values and results]. *Wien Klin Wochenschr* 107:323-330
8. Perrenoud D, Bircher A, Hunziker T, Suter H, Bruckner-Tuderman L, Stager J, Thurlimann W, Schmid P, Suard A, Hunziker N (1994) Frequency of sensitization to 13 common preservatives in Switzerland. *Swiss Contact Dermatitis Research Group. Contact Dermatitis* 30:276-279
9. van'tVeen AJ, vanJoost Th (1994) Sensitization to thimerosal (Merthiolate) is still present today. *Contact Dermatitis* 31:293-8
10. Storrs FJ, Rosenthal LE, Adams RM, Clendenning W, Emmett EA, Fisher AA, Larsen WG, Maibach HI, Rietschel RL, Schorr WF, Taylor JS (1989) Prevalence and relevance of allergic reactions in patients patch tested in North America - 1984 to 1985. *J Am Acad Dermatol* 20:1038-45
11. Marks JG, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF, Fransway AF, Maibach HI, Mathias CGT, Nethercott JR, Rietschel RL, Rosenthal LE, Sherertz EF, Storrs FJ, Taylor JS (1995) North American Contact Dermatitis Group Standard Tray Patch Test Results (1992 to 1994). *Am J Contact Dermatitis* 6:160-5
12. Marks JG, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF, Fransway AF, Maibach HI, Mathias CGT, Pratt MD, Rietschel RL, Sherertz EF, Storrs FJ, Taylor JS (2000) North American Contact Dermatitis Group Patch-Test Results, 1996-1998. *Arch Dermatol* 136:272-273
13. Gonçalo S, Gonçalo M, Azenha A, Barros MA, Sousa Bastos A, Brandao FM, Faria A, Marques MSJ, Pecegueiro M, Rodrigues JB, Sagueiro E, Torres V (1992) Allergic contact dermatitis in children - a multicenter study of the Portuguese Contact Dermatitis Group (GPEDC). *Contact Dermatitis* 26:112-5
14. Sevilla A, Romaguera C, Vilaplana J, Botella R (1994) Contact dermatitis in children. *Contact Dermatitis* 30:292-294
15. Wantke F, Hemmer W, Jarisch R, Götz M (1996) Patch test reactions in children, adults and the elderly. A comparative study in patients with suspected allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 34:316-319

III.2.25. Thiomersal

16. Barros MA, Baptista A, Correia TM, Azevedo F (1991) Patch testing in children: a study of 562 schoolchildren. *Contact Dermatitis* 25:156-9
17. Möller H (1977) Merthiolate allergy: a nationwide iatrogenic sensitization. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 57:509-17
18. Nielsen NH, Menné T (1992) Allergic contact sensitization in an unselected danish population - the Glostrup allergy study, Denmark. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 72:456-60
19. Seidenari S, Manzini BM, Danese P, Motolese A (1990) Patch and prick test study of 593 healthy subjects.. *Contact Dermatitis* 23:162-7
20. Schäfer T, Enders F, Przybilla B (1995) Sensitization to thimerosal and previous vaccination. *Contact Dermatitis* 32:114-5
21. Geier J, Schnuch A (1994) Kontaktallergene bei Dentalberufen. *Dermatosen* 42:253-5
22. Pierchalla P, Petri H, Rüping KW, Stary A (1987) Urtikarielle Reaktion nach Injektion von H-B-Vax bei Sensibilisierung auf Thiomersal (Merthiolat). *Allergologie* 10:97-99
23. Tosti A, Melino M, Bardazzi F (1986) Systemic reactions due to thiomersal. *Contact Dermatitis* 15:187-8
24. DeGroot AC, van-Wijnen WG, van-Wijnen-Vos M (1990) Occupational contact dermatitis of the eyelids, without ocular involvement, from thimerosal in contact lens fluid. *Contact Dermatitis* 23:195
25. Herbst, A. R, Maibach, I. H (1991) Contact dermatitis caused by allergy to ophthalmic drugs and contact lens solutions. *Contact Dermatitis* 25:305-312
26. Tosti A, Tosti G (1988) Thimerosal: a hidden allergen in ophthalmology. *Contact Dermatitis* 18:268-73
27. Whittington CV (1985) Elicitation of contact lens allergy to thimerosal by eye cream. *Contact Dermatitis* 13:186
28. Chastagner P, Morali A, Trechot JP, Vidailhet M (1988) Allergie au mercuthiolate chez un nourrisson lors de l'heparinisation d'un catheter intracave. *Presse Med* 17:795-796
29. Landa N, Aguirre A, Goday J et al. (1990) Allergic contact dermatitis from a vasoconstrictor cream. *Contact Dermatitis* 22:290-1
30. Pirker C, Wantke TMöslinger F, Götz M, Jarisch R (1993) Ethylmercuric chloride: the responsible agent in thimerosal hypersensitivity. *Contact Dermatitis* 29:152-154
31. Wantke F, Demmer CM, Gotz M, Jarisch R (1994) Contact dermatitis from thimerosal. 2 years' experience with ethylmercuric chloride in patch testing thimerosal-sensitive patients. *Contact Dermatitis* 30:115-117
32. al Cuadra Jde (1993) Sensibilisation cutanée au mercure et à ses composés. *Ann Dermatol Venereol* 120:37-42
33. Goncalo M, Figueiredo A, Goncalo S (1996) Hypersensitivity to thimerosal: the sensitizing moiety. *Contact Dermatitis* 34:201-203
34. Santucci B, Cannistraci C, Camera E, Cristaudo A, Picardo M (1996) Thimerosal positivities. *Contact Dermatitis* 35:366-367
35. Aberer W, Reiter E, Ziegler V, Gailhofer G (1991) The Importance of Including Thimerosal, an Increasingly Frequent Allergen in Europe, in Standard Screening Series for Allergic Contact Dermatitis. *Am J Contact Dermatitis* 2:110-2
36. Lachapelle JM, Chabeau G, Ducombs G, Lacroix M, Martin P, Reuter G, Marot L (1988) [Multi-center survey related to the frequency of positive patch tests with mercury and thiomersal]. *Ann Dermatol Venereol* 115:793-6
37. Lisi P, Ottaviani M, Foti C, Bacchilega R, Cristaudo A, Deledda S, Kokelj F, Valsecchi R (1992) Patch test reactions to 0.1% thimerosal: allergic or irritant?. *Ann Ital Dermatol Clin Sper* 46:231-4
38. Gebhardt M (1995) Relevanz positiver Epikutanbefunde auf Thiomersal. *Derm Beruf Umwelt* 43:122-125

III. 3. Sonderauswertungen zu ausgewählten Populationen

III. 3. 1. Kinder und Jugendliche

Eine als "Kinder und Jugendliche" bezeichnete Untersuchungsgruppe mit den hier angenommenen Altersgrenzen 0-16 Jahre ist in sich heterogen, vom Säuglings- und Kleinkindalter über das Schulalter bis in die Zeit reichend, in der schon in manchen Ländern die erste berufliche Tätigkeit aufgenommen wird. Die Unterschiede der Allergenexposition und der Sensibilisierungen sind gegenüber den anderen Altersgruppen so groß, dass eigene Untersuchungen über Kinder und Jugendliche gerechtfertigt sind (1-3).

In der Altersgruppe der Mädchen bis zum 10. Lebensjahr fallen in unserer Auswertung bereits die hohen Nickel- und Duftstoffquoten von > 10% auf (IV.2.). Außerdem zeigt sich, dass eine Vielzahl anderer Allergene bereits zu Sensibilisierungen geführt habe. Zur kritischen Bewertung der Thiomersal und Palladium-Sensibilisierungen siehe Kap. III.2.25. und III.2.24. Die Jungen der gleichen Altersgruppe unterscheiden sich nicht prinzipiell in ihrem Sensibilisierungsmuster, wobei gleichwohl die hohen Nickel und Duftstoff-Quoten erstaunlich, da man ja eigentlich eine geringere Exposition in diesem Kollektiv annehmen würde.

In der Gruppe der 11-16 jährigen Mädchen ist ein weiterer (zu erwartender) Abstieg der Nickel-Sensibilisierung zu verzeichnen. Es treten aber auch schon friseurspezifische Allergene auf (GMT und p-Toluylendiamin), die darauf hinweisen könnten, dass ein Teil der Sensibilisierungen durch einen Eintritt in die Friseur-Lehre beruflich bedingt ist.

In der Gruppe der 11-16-jährigen Jungen führen hingegen die irritativ wirkenden (möglicherweise fälschlich allergisch gedeuteten) Quecksilber-Verbindungen und Benzoylperoxid die „Hitliste“ an. Im übrigen sehen wir auch in der Altersgruppe der Jungen und Mädchen eine Vielzahl von Sensibilisierungen, wobei insbesondere die Mercapto-Verbindungen und p-tert-Butylphenolformaldehydharz (als Kleider- bzw. Schuh-assoziierte Allergene) auffallen (IV.2.).

In der langen Geschichte des Kontaktekzems wurde die Frage, ob auch Kinder Kontaktallergien erwerben, relativ spät gestellt, vor allem wohl deshalb, weil man eigentlich eher geneigt war, und wohl immer noch dazu tendiert, ein Ekzem im Kindesalter als "atopisches Ekzem" zu diagnostizieren. Zwar gibt es Kasuistiken (4-6) und auch Studien (7), in denen über Kontaktekzeme schon bei Säuglingen und Kleinkindern berichtet wurde, aber "experimentelle Studien" ergaben eine verminderte Sensibilisierungsfähigkeit in den ersten 12 Lebensmonaten. Vom dritten Lebensjahr an

waren sie jedoch "leicht zu sensibilisieren" (8). Um zu dieser Erkenntnis zu gelangen, hatte man in den USA Anfang der sechziger Jahre - trotz seiner herausragenden Rolle als Allergen bei Kindern (9) - über 100 Kinder mit dem auch allgemein weit verbreiteten Allergen von *Rhus toxicodendron* (Giftefeu) iatrogen sensibilisiert (8) - ein ethisch äußerst fragwürdiges Verfahren.

Wenn also die Ansicht allgemein war, dass das allergische Kontaktekzem im Kindesalter selten ist (10-12), dann konnte sich diese Ansicht plausibel auf die (im Verhältnis zu den anderen Altersgruppen) geringere Allergen-Exposition stützen (13). In Einzelfällen nicht auszuschließen ist jedoch der vorschnelle Fehlschluss, bei einem "Kinder-Ekzem" handele es sich ja immer um eine "atopische Dermatitis", und nicht unwahrscheinlich ist, dass bei einer zweifelsfrei bestehenden atopischen Dermatitis gar nicht erst an den Epikutantest gedacht wird, und die kontaktallergischen Symptome diesem Krankheitsbild subsummiert werden. Insbesondere bei generalisierten Ekzemen liegt nicht zu selten eine atopische Dermatitis und zusätzlich ein allergisches Kontaktekzem vor (14).

Die epidemiologischen Angaben zur Häufigkeit des allergischen Kontaktekzems und der Sensibilisierung gegen Typ-IV-Allergene bei Kindern schwanken:

So berichten einige Autoren von einer Prävalenz eines manifesten allergischen Kontaktekzems in 0,2% (Untersuchung an 3279 Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren (15)), 0,4% (16), 1,3% (17) und 1,4% (18) Zum Vergleich: eine atopische Dermatitis wurde in einer der Studien (15) bei 3,3% der untersuchten diagnostiziert (eine Epikutantestung wurde in dieser Untersuchung nicht durchgeführt). Wenn nun das Ekzem selbst im Kindesalter eher selten manifest ist, so zeigen andererseits die Untersuchungen zum Grad der Sensibilisierung, dass ein erheblicher Teil, zwischen 13% und 17%, bereits in sehr frühen Jahren durch Kontaktallergene sensibilisiert und damit potentiell gefährdet ist (19, Tab 2). Insbesondere Studien aus Schweden (20), Finnland (21), Italien (22) und Deutschland (17) zeigen die hohe Rate der Nickelsensibilisierung bei jungen Mädchen, und belegen dabei auch die große Bedeutung des "Piercing" für die Sensibilisierung.

Mit epidemiologischen Studien an Kindern und Jugendlichen wurden die für die Ekzementwicklung eigentlich ursächlichen Allergene allerdings bisher nicht ermittelt. Darüber hinaus fehlt den epidemiologischen Studien die Information zu besonderen Manifestationsformen des allergischen Kontaktekzems im Kindesalter, aus der sich die Indikation zur Testung (und damit weiteren Abklärung) ergeben würde - einer Information also, die zur Verbesserung der Diagnostik beitragen würde. Deshalb ist die Durchführung *klinisch*-epidemiologischer Studien sowohl für die Erkennung der im Kindesalter wichtigen Allergene, als auch die Kenntnis des klinischen Verlaufs von

besonderer Bedeutung (Übersichten: 2, 9; 13; neuere Studien: 11, 12, 14, 23-31).

In den Jahren 1990 bis 1995 waren in 22 Kliniken des IVDK 416 Kinder im Alter von 6 bis 15 Jahren untersucht und epikutan getestet worden (25). Dieses Kollektiv unterscheidet sich in mancherlei Hinsicht von einem "normalen" Epikutantest-Kollektiv 'unselektionierter Patienten'. Das Verhältnis der Geschlechter war in der 'jungen' Untergruppe der 6-13-jährigen fast ausgeglichen (Mädchen 55%, Jungen 45%), in der Altersgruppe 13-15 Jahre überwogen mit 71% bei weitem die Mädchen, wie ja auch in der Gesamttestpopulation die Frauen mit 65% überwiegen. Häufig fand sich in der Vorgeschichte der Hinweis auf eine atopische Dermatitis (in der Untergruppe der 6-13-jährigen in 48% der Fälle, in der Untergruppe der 14-15-jährigen in 34% der Fälle) In der alle Altersgruppen umfassenden Gesamt-Testpopulation liegt die Rate bei etwa 15% (IV.4.). Ein Handekzem war seltener (6-13 Jahre: 15%; 14-15 Jahre: 21%; Alle Altersgruppen: 27%). Es sollte häufig ein zusätzlich zur atopischen Dermatitis bestehendes allergisches Kontaktekzem ausgeschlossen werden. Selten lag ein klarer Verdacht auf das Vorliegen eines allergischen Kontaktekzems vor. Insofern ist die "Testausbeute" nachgewiesener Sensibilisierungen von 41% (170/416) erstaunlich hoch, und zeigt, dass epikutane Sensibilisierungen im Kindesalter keine Seltenheit sind. Dabei erreichten 16 Allergene eine Reaktionsrate von über 1%.

Wie in anderen Untersuchungen standen auch hier Nickel (insgesamt 15,9%) und Thiomersal (insgesamt 11,3%) an der Spitze der Allergenhitliste. Aber auch andere Allergene sind von Bedeutung, mit denen (also) bei der Aufklärung des Verdachts eines allergischen Kontaktekzems bei Kindern gerechnet werden muss. Sie lassen sich nach ihrem Vorkommen (bzw. nach kreuzreaktiven Verwandtschaften) zu Gruppen zusammenfassen: Eine Externa/Kosmetika assoziierte Gruppe (mit den Duftstoffen (8,2%), Kolophonium (2,4%), Perubalsam (1,8%), den Wollwachsalkoholen (1,6%) und dem Derivat Amerchol L 101 (5,0%), sowie den Konservierungsmitteln Kathon CG (1,1%) und Formaldehyd (1,0%). Eine 'Metall-assoziierte' Gruppe, die neben Nickel auch Kobalt Chlorid (3,9%) und Kalium Dichromat (2,6%) umfasst, sowie eine Quecksilber-assoziierte Gruppe, die neben Thiomersal auch noch Phenylquecksilber-Acetat (5,4%) und Quecksilber-Ammonium Chlorid (6,5%) enthält. In verschiedenen Ländern sind Neomycin und vor allem Gummiinhaltsstoffe wichtige Allergene bei Kindern, und in Portugal war para-tert-Butylformaldehydharz in Klebern im Zusammenhang mit dem Tragen "billiger" Schuhe als Allergen besonders aufgefallen (16), erreichte aber auch in Spanien (23) und Italien (28) relativ hohe Raten, so dass unsere aktuellen Ergebnisse auch in der Literatur ihre Bestätigung finden.

Für Screening Zwecke kann bei Kindern die allgemeine Standardreihe in reduzierter Zusammensetzung empfohlen werden (25, 36). Es bleibt allerdings zu diskutieren, ob

nicht topische Medikamente, die als Allergene bereits zahlenmäßig aufgefallen sind, wie Tromtandin (26), Bufexamac (37, 38) oder topische Corticoide (39-42), in eine Kinder-Standard-Serie aufgenommen werden sollten. In einer italienischen Studie wurde die Zahl der Allergene sogar auf 47 erhöht, so dass (aus "Platzmangel" auf dem Rücken der Kinder) an zwei verschiedenen Terminen getestet werden musste (28). Gelegentlich wurde die Höhe der Testkonzentrationen für Kinder kritisiert (43) - im Gegensatz zu (7, 14, 25, 28). Die "hohen Sensibilisierungsraten" im Kindesalter beruhen zu einem großen Teil auf "falsch positiven Reaktionen" (43), und es gibt (allerdings umstrittene) Hinweise für eine erhöhte Irritabilität der Haut von Kindern (44). Es wurde gezeigt, dass zum Nachweis einer Nickelsensibilisierung in Einzelfällen schon Testkonzentrationen von 1% ausreichen (4). Demgegenüber wurde der Wert der Epikutanteste für die Entdeckung und Meidung von Allergenen und für den signifikant besseren Verlauf bei Kindern mit verschiedenen Ekzem-Manifestationen belegt (14), insbesondere mit atopischer Dermatitis (45), aber auch bei Kindern ohne jeden Hinweis auf eine atopische Diathese (46).

Betrachtet man die Sensibilisierungen eines Kollektivs als Indikator für Allergen-Expositionen, so ist die schon sehr hohe Rate der Nickel-Sensibilisierung von 13,6% bei Mädchen im Alter zwischen 0-10 Jahren, die dann in der Altersgruppe 11-16 Jahre auf 20% ansteigt, als Warnung vor billigem Modeschmuck (Piercing) zu werten, mit dem Mädchen bereits in jüngstem Alter "geschmückt" werden. (In der Auswertung der Jahre 1900 bis 95 (25) waren die Werte noch höher (vgl. auch III.2.2.). Die Kobalt-Sensibilisierungen, ebenfalls häufiger bei den Mädchen auftretend, sind als Nickel-assoziiert zu interpretieren, wobei nicht eindeutig zu entscheiden ist, ob es sich dabei überwiegend um 'Kreuzreaktionen' handelt. Ein Zusammenhang zwischen der Reaktionsstärke der Nickelreaktionen und dem Auftreten einer Kobalt-Kosensibilisierung in der Altersgruppe 16-30, hier zum Vergleich herangezogen, ebenso wie die niedrigere "Nickelschwelle"²¹ bei Kobalt-Kosensibilisierten (47), würden für einen solchen Zusammenhang sprechen (Kobaltrate bei Ni⁺ :12,3%, bei Ni⁺⁺: 23%, bei Ni⁺⁺⁺: 40,1%). Die Raten in der Kindergruppe sind wegen der geringeren Fallzahl nicht schlüssig, sprechen aber in der Tendenz ebenfalls für eine solche Deutung.

Demgegenüber kann die Dichromat-Sensibilisierung nicht der Nickel-Exposition subsumiert werden. Die Rate der Chromatsensibilisierten war, ebenso wie in anderen Studien (26, 34, 48), beachtlich, und lag bei über 2%. Die Zahl der Ni/Cr-Kosensibilisierungen sind im Kindesalter wie aber auch im Erwachsenenalter zu selten, als dass von einer nennenswerten Kreuzallergie oder Expositionskopplung gesprochen werden könnte. Da die Chromatallergie im wesentlichen durch Zement- oder Lederkon-

²¹ die niedrigste zur Auslösung einer Epikutantestreaktion erforderliche Nickelkonzentration.

takt hervorgerufen wird (9) - Werkzeug-Handhabung (34) oder Edelstahlkontakt spielen wahrscheinlich eine eher untergeordnete Rolle - dürfte die relativ hohe Chromat-Sensibilisierungsrate in der jungen Altersgruppe auf Leder, insbesondere Schuhwerk, zurückzuführen sein. Auf den deutlichen Zusammenhang zwischen Fuß-ekzemen und Chromat-Allergien wurde oben hingewiesen. Wegen der schlechten Prognose der Chromat-Allergie (Kap. III.2. 6.) ist die frühe Chromat-Sensibilisierung bedenklich.

Die hohe Rate der Quecksilber-Allergien, insbesondere der Thiomersal-Allergien, die auch in anderen Untersuchungen (in der Allgemeinbevölkerung (17,49), und bezeichnenderweise kaum häufiger in klinischen Gruppen (30)) vor allem in der jungen Altersgruppe beobachtet wurde, und die sich in fortgeschritteneren Altersgruppen (ohne Hinweis auf erneute Allergenexposition) fast verlieren (III.2.1. und IV.2), werden im allgemeinen auf Impfstoffe (50) und seltener auch auf Typ-I-Hyposensibilisierungen (51) zurückgeführt. Nichtsdestoweniger ist auch heute noch mit den früher wohl häufigeren (46, 52, 53) Quecksilbersensibilisierungen durch Antiseptika zu rechnen (54-57). Mit der deutlichen Bevorzugung der jüngeren Jahrgänge in dieser Studie, wie aber auch im Vergleich zu den älteren Jahrgängen der Gesamttestpopulation (58) stellen sich zwei hier nicht beantwortbare Fragen: Hat die Impfhäufigkeit bei Kindern, und damit die Thiomersal-Exposition, in den letzten Jahren zugenommen? Dafür könnte der in den letzten Jahren deutlich zu beobachtende Anstieg der Sensibilisierungsraten sprechen (58). Oder handelt es sich bei der Thiomersal-Allergie um ein passageres Phänomen, das mit den Jahren wieder "verschwindet", das aber durch erneute Exposition (vgl. die signifikant erhöhten Raten in den Berufen des Gesundheitsdienstes (III.2.25.) erneut induziert oder 'geboostert' werden kann.

Die Quecksilber-Allergie ist eine im Verhältnis zu anderen Typ-IV-Allergien wohl zurecht vielfach untersuchte Besonderheit. Dabei gerät beim Thiomersal nicht nur der ungewöhnliche Sensibilisierungsweg, die geographisch (z.B. Österreich) festzustellende Häufung (30), oder die seltene klinische Relevanz (59-62; vgl. jedoch auch 56, 57) ins Blickfeld, sondern auch die Frage der allergenen Strukturkomponente, wobei sowohl Ethylquecksilberchlorid (als Verunreinigung (63)), als auch die Thiosalicylsäure (mit Piroxicam kreuzreagierend) in Frage kommen (56, 64). Patienten mit einer Gold Dermatitis reagieren auf ionisches, nicht aber auf organisch gebundenes Quecksilber (65, 66). Quecksilber ist eine pharmakologisch bzw. toxikologisch nicht inerte Substanz (67-69), und könnte dadurch die immunologische Reaktivität direkt beeinflussen (70-74). Außerdem scheint die Quecksilber-Allergie immunogenetisch determiniert zu sein (75-77). Einen interessanten Hinweis zur viel diskutierten und umstrittenen 'Amalgam-Allergie' (78-80) enthalten die Daten der IVDK/DKG-Studie (25) insofern, als diese in der Altersgruppe 6-13 in 13% beobachtet wurde, allerdings bei eingeschränkter Testzahl (n=31), und in der Altersgruppe 14/15 überhaupt nicht mehr vertreten war. Sollte die im Epikutantest nachgewiesene "Amalgam-Allergie"

immer auf Amalgam-Füllungen beruhen, dann wäre dies nicht mit diesem Ergebnis vereinbar. Viel wahrscheinlicher ist, dass die "Amalgam-Allergie" meist ein Test-Artefakt ist - Kreuzreaktionen Thiomersal-positiver Patienten auf andere quecksilberhaltige Stoffe treten, in etwa 1/3 der Fälle auf²² (61, 63, 81, 82,). Gleichwohl finden sich selten lichenoidale Reaktionen der Mucosa bei Quecksilber-Allergikern, die nach Entfernung der Füllungen abheilen (83).

Als nicht allergische Reaktionen auf Quecksilber-haltige Externa bei Kindern wäre beispielhaft die Quecksilber -Vergiftung nach Anwendung einer Quecksilber-haltigen Depigmentierungscreme erwähnen, die in einem Flüchtlingslager bei einem 2-jährigen Kind, aber, wie weitere Untersuchungen zeigten, auch bei den Familienmitgliedern zu erhöhten Werten im Urin geführt hatte (84). Diese Bleichcremes sind besonders in der Dritten Welt noch im Einsatz (85).

Die Sensibilisierungsraten auf Externa/Kosmetika-assoziierte Allergene erreichen zwar nicht die Werte höherer Altersgruppen. Man könnte vermuten, dass sie auf den erhöhten Anteil von Kindern mit einer atopischen Dermatitis, die zur "Hautpflege" angehalten werden, zurückzuführen sind. Entgegen dieser Vermutung war aber der Atopiker-Anteil in der Externa-Gruppe nicht erhöht. Auch die hohe Rate von Duftstoffallergien von über 8% deutet darauf hin, dass ursächlich weniger medizinische Externa, als vielmehr pflegende oder sogar dekorative Kosmetika den Sensibilisierungen zu Grunde liegen. Aus diesen Zahlen lässt sich die Forderung ableiten, dass insbesondere Duftstoffe und Konservierungsmittel, wenn überhaupt, dann nur nach differenzierender Bewertung ihrer allergenen Potenz in Kinder-Kosmetika eingesetzt werden sollten - die als potente Allergene bekannten Duftstoffe wie z.B. Isoeugenol, oder Konservierungsmittel wie z.B. die Isothiazolinone (z. B. Kathon CG, Euxyl K 100), sollten keinen Platz in der Kinderkosmetik haben. Die Sensibilisierungen gegenüber dem Isothiazolinon-Gemisch CMI/MI mit Raten von 4,9% in einer italienischen Patientengruppe von Kindern im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren, meist mit atopischen Hintergrund, unterstreichen diese Forderung (86).

Die Untersuchungen der Typ-IV-Sensibilisierungen an Kindern zeigen:

1. Spät-Typ-Allergien sind als Differentialdiagnose oder als aggravierender Faktor einer atopischen Dermatitis im Kindesalter zu beachten
2. Als Allergene spielen nicht nur Nickel, dessen Rolle im Modeschmuck bekannt ist, und Thiomersal, dessen krankheitsverursachende Relevanz eher zweifelhaft ist (s.o.), sondern auch Kosmetika, dabei vor allem die Duftstoffe, und Textil-assoziierte Allergene eine Rolle. Diese Raten zeigen die Notwendigkeit fortzusetzender Bemühungen bei der Prävention der Nickel-Allergie, und ebenso die Notwendigkeit,

²² Dies kann als Argument dafür gelten, daß zumindest in diesen Fällen nicht die Thiosalicylsäure (64), sondern der Quecksilberhaltige Molekülanteil (oder Ethylquecksilberchlorid als Verunreinigung) die allergene Komponente ist (63).

die Duftstoffe (in Kosmetika) und Textilien in die Prävention einzubeziehen.

Literatur

1. Hjorth N (1981) Contact Dermatitis in Children. *Acta Derm Venereol Suppl Stockh* 95:36-9
2. Meneghini CL (1995) Contact dermatitis in children. in: RJG Rycroft, T Menné, PJ Frosch (Eds) *Textbook of contact dermatitis*, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York:403-412
3. Sherertz EF (1998) Patch testing children. *Pediatr Dermatol* 15:68-69
4. Ho VC, Johnston MM (1986) Nickel dermatitis in infants. *Contact Dermatitis* 15:270-3
5. Aihara M, Ikezawa Z (1988) Neonatal allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 18:105
6. Seidenari S, Manzini BM, Motolese A (1992) Contact sensitization in infants: report of 3 cases. *Contact Dermatitis* 27:319-20
7. Motolese A, Manzini BM, Donini M (1995) Patch testing in infants. *Am J Contact Dermatitis* 6:153-6
8. Epstein WL (1961) Contact-Type Delayed Hypersensitivity in Infants and Children: Induction of Rhus Sensitivity. *Pediatrics* 27:51-3
9. Rietschel RL, Fowler (Eds.) JF (1995/4th ed) *Fisher's Contact Dermatitis*, Williams & Wilkins, Baltimore
10. Cronin E (1980) *Contact Dermatitis*, Churchill Livingstone, Edinburgh London New York
11. Pevny I, Brennenstuhl M, Razinskas G (1984) Patch testing in children. (I) Collective test results; skin testability in children. *Contact Dermatitis* 11:201-6
12. Pevny I, Brennenstuhl M, Razinskas G (1984) Patch testing in children (II). Results and case reports. *Contact Dermatitis* 11:302-10
13. Agathos M (1990) Kontaktekzem und Epikutantestung. in: C P Bauer, R Urbanek, *Allergologie im Kindesalter*, Marseille Verlag München:135-41
14. Shah M, Lewis FM, Gawkrödger DJ (1997) Patch testing in children and adolescents: five years' experience and follow-up. *J Am Acad Dermatol* 37:964-968
15. Offidani AM, Cellini A, Simonetti O, Serresi S, Serangeli F, Bossi G (1992) Rilievi epidemiologici sulla patologia cutanea su una popolazione pediatrica non a rischio. *G Ital Dermatol Venereol* 127:471-4
16. Barros MA, Baptista A, Correia TM, Azevedo F (1991) Patch testing in children: a study of 562 schoolchildren. *Contact Dermatitis* 25:156-9
17. Kunz B, Ring J, Braun-Falco O (1991) Nehmen Allergien wirklich zu?. *Fortschr Med* 109:353-6
18. Johnson M-LT, Roberts J (1978) Skin conditions and related need for medical care among persons 1-74 years. United States 1971-74. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics *Vital Health Stat Series* 11 (No 212):1-72
19. Schnuch A (1994) Die Verbreitung des Kontaktekzems in der Allgemeinbevölkerung und in verschiedenen Berufen. E Fuchs, K-H Schulz, *Manuale allergologicum*, Dustri-Verlag, München-Deisenhofen:V.16.2:1-42
20. Larsson Stymne B, Widstrom L (1985) Ear piercing--a cause of nickel allergy in schoolgirls?. *Contact Dermatitis* 13:289-93
21. Peltonen L, Terho P (1988) Nickel Sensitivity in Schoolchildren in Finland. in: P J Frosch, A Dooms-Goossens, J-M Lachapelle, R J G Rycroft, R J Scheper (Eds) : *Current Topics in Contact Dermatitis*; Springer Berlin Heidelberg New York:184-7
22. Santucci B, Ferrari PV, Cristaudo A, Cannistraci C, Picardo M (1989) Nickel dermatitis from cheap earrings. *Contact Dermatitis* 21:245-8
23. Romaguera C, Vilaplana J (1998) Contact dermatitis in children: a 6 years experience (1992-1997). *Contact Dermatitis* 39:277-280

III.3.1. Kinder und Jugendliche

24. Ayala F, Balato N, Lembo G, Patrino C, Tosti A, Schena D, Pigatto P, Angelini G, Lisi P, Rafanelli A (1992) A multicentre study of contact sensitization in children. Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali (GIRDCA). *Contact Dermatitis* 26:307-10
25. Brasch J, Geier J (1997) Patch test results in schoolchildren. Results from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) and the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Contact Dermatitis* 37:286-293
26. Gonçalo S, Gonçalo M, Azenha A, Barros MA, Sousa Bastos A, Brandao FM, Faria A, Marques MSJ, Pecegueiro M, Rodrigues JB, Salgueiro E, Torres V (1992) Allergic contact dermatitis in children - a multicenter study of the Portuguese Contact Dermatitis Group (GPEDC). *Contact Dermatitis* 26:112-5
27. Koch P (1995) Occupational contact dermatitis from colophony and formaldehyde in banknote paper. *Contact Dermatitis* 32:371-372
28. Manzini BM, Ferdani G, Simonetti V, Donini M, Seidenari S (1998) Contact Sensitization in Children. *Pediatr Dermatol* 15:12-17
29. Stables GI, Forsyth A, Lever RS (1996) Patch testing in children. *Contact Dermatitis* 34:341-344
30. Wantke F, Hemmer W, Jarisch R, Götz M (1996) Patch test reactions in children, adults and the elderly. A comparative study in patients with suspected allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 34:316-319
31. Kuiters GRR, Sillevius Smitt JH, Cohen EB, Bos JD (1989) Allergic Contact Dermatitis in Children and Young Adults. *Arch Dermatol* 125:1531-3
32. Balato N (1993) Eczéma de contact chez l'enfant - Allergie de contact chez l'enfant. *Nouv Dermatol* 12:127
33. De-La-Cuadra-Oyanguren J, Marquina-Vila A, Martorell-Aragones A, Sanz-Ortega J, Aliaga-Boniche A (1989) Dermatitis alérgica de contacto en la infancia: 1972-1987. *An Esp Pediatr* 30:363-6
34. Rudzki E, Rebandel P (1996) Contact dermatitis in children. *Contact Dermatitis* 34:66-67
35. Rademaker M, Forsyth A (1989) Contact dermatitis in children. *Contact Dermatitis* 20:104-7
36. Vigan M, Sauvage C, Adessi B, Girardin P, Meyer JP, Vuitton DA, Laurent R (1994) Pourquoi et comment réaliser une batterie standard chez les enfants?. *Nouv Dermatol* 13:12-5
37. Kränke B, Szolar-Platzer C, Komericki P, Derhaschnig J, Aberer W (1997) Epidemiological significance of bufexamac as a frequent and relevant contact sensitizer. *Contact Dermatitis* 36:212-215
38. Szolar-Platzer Ch, Aberer W, Kränke B (1998) Bufexamac in die Standardserie ? Ergebnisse einer Studie des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK). *Dermatosen* 46:81-83
39. Almond-Roesler B, Blume-Peytavi U, Orfanos CE (1995) Kontaktallergien auf Kortikosteroide. *Hautarzt* 46:228-233
40. Dooms-Goossens A, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel D, Burrows D, Camarasa J, Ducombs G, Frosch P, Hannuksela M, Lachapelle JM, Lahti A, Menne T, Wahlberg JE, Wilkinson JD (1996) Corticosteroid contact allergy: an EECDRG multicentre study. *Contact Dermatitis* 35:40-44
41. Lauerma AI (1992) Contact Hypersensitivity to Glucocorticosteroids. *Am J Contact Dermatitis* 3:112-32
42. Uter W (1990) Allergische Reaktionen auf Glukokortikoide. *Dermatosen* 38:75-90
43. Pambor M, Kruger G, Winkler S (1992) Results of patch testing in children. *Contact Dermatitis* 27:326-8
44. Marcussen PV (1963) Primary Irritant Patch-Test Reactions in Children. *Arch Dermatol* 87:378-82
45. Giordano-Labadie F, Rance F, Pellegrin F, Bazex J, Dutau G (1997) Frequence de l'allergie de contact au cours de la dermatite atopique de l'enfant: resultat d'une etude prospective de 137 cas . *Ann Dermatol Venereol* 124(Suppl.1):S17(Abs.C23)

III.3.1. Kinder und Jugendliche

46. Levy A, Hanau D, Fousereau J (1980) Contact dermatitis in children. *Contact Dermatitis* 6:260-2
47. Wahlberg JE, Skog E (1971) Nickel allergy and atopy. Threshold of nickel sensitivity and immunoglobulin E determinations. *Br J Dermatol* 85:97-104
48. Katsarou A, Koufou V, Armenaka M, Kalogeromitros D, Papanayotou G, Varelzidis A (1996) Patch tests in children: a review of 14 years experience. *Contact Dermatitis* 34:70-71
49. Seidenari S, Manzini BM, Modenese M, Danese P (1989) Sensibilizzazione per contatto al thimerosal nella popolazione sana. *G Ital Derm Venereol* 124:335-9
50. Schäfer T, Enders F, Przybilla B (1995) Sensitization to thimerosal and previous vaccination. *Contact Dermatitis* 32:114-5
51. Tosti A, Guerra L, Bardazzi F (1989) Hyposensitizing therapy with standard antigenic extracts: an important source of thimerosal sensitization. *Contact Dermatitis* 20:173-6
52. Möller H (1977) Merthiolate allergy: a nationwide iatrogenic sensitization. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 57:509-17
53. Fisher AA (1975) Childhood allergic contact dermatitis. *Cutis* 15:635-6 + 641-2
54. Nebenfuhrer L, Korossy S, Vincze E, Kovacs E, Gozony M (1984) Untersuchung der Mercuriochrom-Allergie. *Dermatol Monatsschr* 170:689-93
55. Iliev D, Wüthrich B (1998) Conjunctivitis to thimerosal mistaken as hay fever. *Allergy* 53:333-334
56. de-la-Cuadra J, Salgado E, Millán F (1990) Something old and something new on mercurial sensitization. *Contact Dermatitis* 23:257-8
57. Wekkeli A, Hippmann G, Rosenkranz AR, Jarisch R, Götz M (1990) Mercury as a contact allergen. *Contact Dermatitis* 22:295-6
58. Schnuch A (1996) Le reseau informatique des cliniques dermatologiques en Allemagne (IVDK). *Progrès en Dermato-Allergologie (Mediscript Editions) Tome II:95-101*
59. Aberer W (1991) Vaccination despite thimerosal sensitivity. *Contact Dermatitis* 24:6-10
60. von Mayenburg J (1989) Quecksilber als Allergen - Epikutan-Test mit Quecksilber und klinische Relevanz der Testreaktionen. *Allergologie* 12:235-42
61. Cox NH, Forsyth A (1988) Thiomersal allergy and vaccination reactions. *Contact Dermatitis* 18:229-33
62. Gebhardt M (1995) Relevanz positiver Epikutanbefunde auf Thiomersal. *Derm Beruf Umwelt* 43:122-125
63. Pirker C, Wantke TMöslinger F, Götz M, Jarisch R (1993) Ethylmercuric chloride: the responsible agent in thimerosal hypersensitivity. *Contact Dermatitis* 29:152-154
64. Ikezawa Z, Kitamura K, Osawa J, Hariya T (1992) Photosensitivity to Piroxicam Is Induced by Sensitization to Thimerosal and Thiosalicylate. *J Invest Dermatol* 98:918-22
65. Nakada T, Iijima M, Fujisawa R, Nakayama H (1993) Cross Hypersensitivity to Ionized Mercury and not to Non-Ionized Mercury with Gold Dermatitis Patients Caused by Ear Piercing. *J Dermatol Sci* 6:No. 511
66. Osawa J, Kitamura K, Ikezawa Z, Hariya T, Nakajima H (1994) Gold dermatitis due to ear piercing: correlations between gold and mercury hypersensitivities. *Contact Dermatitis* 31:89-91
67. Putzer RR, Zhang Y, Prestera T, Holtzclaw WD, Wade KL, Talalay P (1995) Mercurials and Dimercaptans: Synergism in the Induction of Chemoprotective Enzymes. *Chem Res Toxicol* 8:103-110
68. Rajanna B, Chetty CS, Rajanna S, Hall E, Fail S, Yallapragada PR (1995) Modulation of protein kinase C by heavy metals. *Toxicol Lett* 81:197-203
69. Woods JS, Ellis ME (1995) Up-regulation of glutathione synthesis in rat kidney by methyl mercury. Relationship to mercury-induced oxidative stress. *Biochem Pharmacol* 50:1719-1724
70. Gallagher JD, Noelle RJ, Mccann FV (1995) Mercury suppression of a potassium current in human B lymphocytes. *Cell Signal* 7:31-38

III.3.1. Kinder und Jugendliche

71. Ilbäck N-G, Wesslén L, Fohlman J, Friman G (1996) Effects of methyl mercury on cytokines, inflammation and virus clearance in a common infection (Coxsackie B3 myocarditis). *Toxicol Lett* 89:19-28
72. Koropatnick J, Zalups RK (1997) Effect of non-toxic mercury, zinc or cadmium pretreatment on the capacity of human monocytes to undergo lipopolysaccharide-induced activation. *Br J Pharmacol* 120:797-806
73. Schöpf E, Schulz KH, Gromm M (1967) Transformation und Mitosen von Lymphocyten in vitro durch Quecksilber II Chlorid. *Naturwissenschaften* 5:568-569
74. Loftenius A, Ekstrand J, Möller E (1997) In vitro effects of mercuric chloride (HgCl₂) on human mononuclear cells. *Clin Exp Immunol* 110:418-422
75. Ishii N, Ishii H, Nakajima H, Aoki I, Shimoda N (1991) Contact sensitivity to mercuric chloride is associated with I-A region in mice. *J Dermatol Sci* 2:268-273
76. Sato K, Kusaka Y, Zhang Q, Yanagihara M, Ueda K, Morihiro H, Ishii Y (1996) Investigation of the association between mercury sensitization and HLA-DR6. *Contact Dermatitis* 34:295
77. Doth M, Fricke M, Nicoletti F, Garotta G, vanVelthuysen M-L, Bruijn JA, Gleichmann E (1997) Genetic differences in immune reactivity to mercuric chloride (HgCl₂): immunosuppression of H-2d mice is mediated by interferon-gamma (IFN-gamma). *Clin Exp Immunol* 109:149-56
78. Städtler P, Ebeleseder K (1995) Amalgam. *Derm Beruf Umwelt* 43:163-171
79. Aberer W (1996) Amalgam-Allergie - Diagnostik und Konsequenzen. *Wien Klin Wochenschr* 108:98-100
80. vonMayenburg J, Frosch PJ, Fuchs Th, Aberer W, Bäurle G, Brehler R, Busch R, Gaber G, Hensel O, Koch P, Peters K-P, Rakoski J, Rueff F, Szliska Ch (1996) Mercury and amalgam sensitivity - possible clinical manifestations and sources of contact sensitization. a multicenter study of the German Contact Dermatitis Group (DKG). *Dermatosen* 44:213-21
81. Enders F, Przybilla B, Ring J (1990) Quecksilberkontaktallergie und die Beziehung zur Thiomersalkontaktallergie. *Allergologie* 13:319
82. Schnuch A, Uter W, Lehmacher W, Fuchs Th, Enders F, Arnold R, Bahmer F, Brasch J, Diepgen TL, Frosch PJ, Henseler T, Müller St, Peters K-P, Schulze-Dirks A, Stary A, Zimmermann J (1993) Epikutantestung mit der Standardserie - Erste Ergebnisse des Projektes "Informationsverbund Dermatologischer Kliniken" (IVDK). *Dermatosen* 41:60-70
83. Ibbotson SH, Speight EL, Macleod RI, Smart ER, Reid M, Fanibunda K, Lawrence CM (1994) The Prevalence and Relevance of Mercury Allergy in Subjects with Oral Lichenoid Reactions. *Br J Dermatol* 131:26
84. Otto M, Ahlemeyer C, Tasche H, von Mühlendahl KE (1994) Mercury exposure. *Nature* 367:110
85. Kawai K, Zhang XM, Nakagawa M, Kawai J, Okada T, Kawai K (1994) Allergic contact dermatitis due to mercury in a wedding ring and a cosmetic. *Contact Dermatitis* 31:330-331
86. Conti A, Motolese A, Manzini BM, Seidenari St (1997) Contact sensitization to preservatives in children. *Contact Dermatitis* 37:35-36
87. Lammintausta K, Maibach HI, Wilson D (1987) Irritant reactivity in males and females. *Contact Dermatitis* 17:276-80
88. Silvennoinen Kassinen S, Isotalo H, Jakkula H (1984) Estradiol enhances nickel-induced blast transformation. *Contact Dermatitis* 11:260-1
89. Veien NK, Hattel T, Justesen O, Norholm A (1986) Why do young girls become nickel sensitive?. *Contact Dermatitis* 15:306-7

III. 3. 2. Ältere Menschen

Zu dieser Gruppe sollen hier Patienten gezählt werden, die 65 Jahre oder älter sind. Eine Vielzahl von Faktoren wirken bei der Ausbildung eines Sensibilisierungsmusters in dieser Gruppe. Es gibt Hinweise, dass die immunologische Reaktivität im Alter geringer ausgeprägt ist [1], einmal erworbene Allergien auch "verschwinden" können (2), und die Zahl der Sensibilisierten im Vergleich zu anderen Altersgruppen geringer ist (3-5). Dem steht eine jahrzehntelange Allergenexposition gegenüber, die die Möglichkeit einer Sensibilisierung vergrößert, wofür eine Vergleichstudie in der Allgemeinbevölkerung spricht, mit Sensibilisierungsraten von 37% in der älteren Bevölkerung versus 15% in einer Kontrollgruppe (Durchschnittsalter 24 Jahre) (6). Das Risiko wird erhöht, wenn zusätzlich noch andere, die Sensibilisierung fördernde Hautkrankheiten mit zunehmenden Alter auftreten (7). So waren in einer größeren amerikanischen Studie die Sensibilisierungsraten gegenüber praktisch allen Allergenen (außer Nickel) in der Altersgruppe über 40 erhöht (8; vgl. auch 9, 10). Außerdem hat unsere Untersuchung zu Patienten mit "multiplen Sensibilisierungen", d.h. mit > 2 Sensibilisierungen, eindeutig gezeigt, dass dieses Phänomen in der Gruppe fortgeschrittenen Lebensalters häufiger vertreten ist (11).

Bei alten Menschen stehen Allergene nicht-beruflicher Provenienz ganz im Vordergrund (IV.3.), an erster Stelle Perubalsam, Duftstoffe, Wollwachsalkohole, sowie Neomycin. Weiterhin auffallend sind die höheren Sensibilisierungsquoten der Konservierungsmittel MDBGN (=Dibromdicyanobutan) und Paraben-Mix und des Lokalanaestheticum Benzocain. Insbesondere an den Parabenen kann beispielhaft gezeigt werden, wie sehr ein an sich eher schwaches und in den Gesamtstatistiken wenig auffallendes Allergen in den höheren Altersgruppen zum Problem werden kann (Abb. III.2.22.1. und Tab. III.3.2.1.). In den Vereinigten Staaten zeigt sich bei ansonsten gleichem Sensibilisierungsmuster zusätzlich die große Bedeutung von Formaldehyd und Formaldehydabspaltern (insbesondere Quaternium 15), wohingegen die Wollwachsalkohole in der älteren Gruppe nicht vermehrt beobachtet wurde (8). Die erhöhte Rate von Paraphenyldiamin-Sensibilisierungen wird mit im Alter vermehrt vorgenommenen Haarefärben erklärt (8).

Erheblich vergrößert wird das Sensibilisierungsrisiko gegenüber zahlreichen Allergenen (Perubalsam, Duftstoffen, Neomycin, Wollwachsalkoholen (und Amerchol L101) oder den Parabenen, wenn bei fortgeschrittenem Alter auch noch eine Unterschenkeldermatitis ("Stauungsekzem") besteht (vgl. Abb. III.3.2.1), wie (in Übereinstimmung mit der Literatur (12-17)) eine frühere Auswertung von IVDK-Daten gezeigt hat (18). Außerdem treten zusätzlich Allergene in den Vordergrund (z.B. topische Medi-

III.3.2. Ältere Menschen

kamente oder Pflanzenextrakte), die ansonsten eine untergeordnete Rolle spielen. Es bedeutet, dass die hohen Sensibilisierungsraten im Alter nicht allein auf den 'Confounder' Unterschenkeldermatitis zurückgeführt werden können. Es unterstreicht aber die besondere Rolle dieser Dermatose bei der Sensibilisierung gegenüber zahlreichen Allergenen, nicht nur gegenüber den o.g. der Standardreihe (13), sondern auch gegenüber anderen, die bei dieser Patientengruppe ein Problem darstellen, ansonsten aber weniger auffallen. Hier sind insbesondere Lokalantibiotika zu nennen, wobei neben dem schon erwähnten Neomycin auch Framycetin und Gentamicin (mit Neomycin kreuzreagierende Aminoglykoside), Fusidinsäure, Mupirocin, Bacitracin, Polymyxin B, Oxytetracyclin, und Chloramphenicol aufgefallen sind (19-24). Weitere Allergene, die ebenfalls erst durch Zusatztestungen ermittelt wurden, sind Flammazine (R) (ein Sulfonamid), Konservierungsmittel bzw. Antiseptika wie Sorbinsäure, Clioquinol, Cetrimid oder Benzalkonium chlorid, und lokale Antiphlogistika wie Bufexamac und topische Corticoide (21, 25-28), wobei anzumerken ist, dass die topischen Corticoide im IVDK-Kollektiv eher keine Rolle spielen (18).

Die Reaktionen auf Salbengrundlagen waren in der Altersgruppe der >60-jährigen deutlich erhöht [29], wobei insbesondere "Cetyl/Stearylalkohol" (eine Mischung aus C16 und C18 aliphatischen Alkoholen) hervortrat (III.2.20). Aber besonders Patienten mit Unterschenkeleczem werden häufiger gegen Salbengrundlagen sensibilisiert (18), wie gegen die schon erwähnten Wollwachsalkohole, Wollwachse, Amerchol L 101, Cetyl/Stearylalkohol, oder Propylenglykol (21, 25, 30-32). Schließlich wurde gelegentlich noch auf Farbstoffe ("Parastoffe") und Gummiinhaltsstoffe, die sich in gefärbten Bandagen oder elastischen Strümpfen befinden können, als mögliche Allergene bei der Stauungsdermatitis hingewiesen (27). die allerdings in unserem Kollektiv (18) und in anderen (neueren) Untersuchungen nicht besonders auffielen (25).

Auch lokale oder nationale Besonderheiten bei der Behandlung einer Stauungsdermatitis mögen das Bild beeinflussen. So war in einer Untersuchungsgruppe Arnika das häufigste Allergen, noch vor Perubalsam, den Parabenen und Neomycin (33), in einer anderen wurde über zahlenmäßig relevante, durch "Chlornitromycin" (Chloramphenicol) hervorgerufene Fälle berichtet (34). Selbst extrem seltene Allergene werden in dieser Patientengruppe diagnostiziert, wie z.B. Olivenöl (35).

Auswertungen der Altersgruppe > 65 (wie zunächst für diesen Bericht vorgenommen) können durchaus die altersbezogenen Problemallergene hervortreten lassen. Andererseits ist diese Altergruppe möglicherweise noch zu heterogen zusammengesetzt, und zwar sowohl, was die einzelnen altersmäßig weiter einzugrenzenden Subgruppen angeht, als auch, was das Vorliegen oder Fehlen einer zusätzlichen Dermatose

III.3.2. Ältere Menschen

(Unterschenkeleczem/Stasis Dermatitis und Ulcus Cruris) angeht. Aus diesem Grunde sollen hier zusätzlich die Ergebnisse einer weiteren, ins Detail gehenden Auswertung einbezogen werden. Abb. III.3.2.1 zeigt zunächst, wie sehr sich die Altersuntergruppen hinsichtlich einzelner Ekzemlokalisierungen unterscheiden. Bei den > 75 Jährigen imponiert der besonders hohe Anteil an Unterschenkeleczemen. Es sollte sich also hier erneut die Frage stellen, ob das Unterschenkeleczem ein unabhängiger, aggravierender Faktor für die Ausbildung von Sensibilisierungen ist. Beispielfhaft ist dies erkennbar an den Sensibilisierungen gegenüber Perubalsam (Abb. III.3.2.2). Deshalb wurden die Sensibilisierungsquoten einmal als "rohe" Werte und dann als Werte wiedergegeben, die nach Geschlecht und Unterschenkeleczem standardisiert waren. Mit der letzteren Auswertung lässt sich dann ein bereinigter Alterstrend ermitteln. Es zeigt sich, dass bei einigen Allergenen die Sensibilisierung abnimmt, für einige bleibt er unverändert, und bei zahlreichen ist mit dem Alter eine signifikante Zunahme zu verzeichnen (Tab III.3.2.1). Andererseits zeigt eine nur geringe Zunahme der standardisierten Quoten an, dass das Vorliegen des Unterschenkeleczems der entscheidende Faktor für die hohen Rohwerte ist, wie z.B. erkennbar bei den Wollwachsalkoholen, Cetyl/Stearyl Alkohol und Neomycin (und hier nicht aufgeführt, bei Arnika). .

Abb. III.3.2.1.: Ekzemlokalisierung in drei Altersgruppen

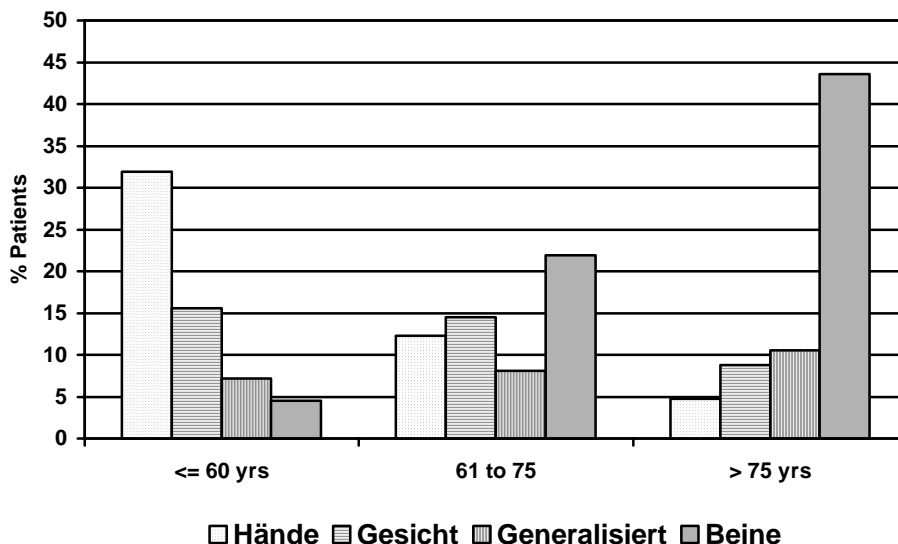
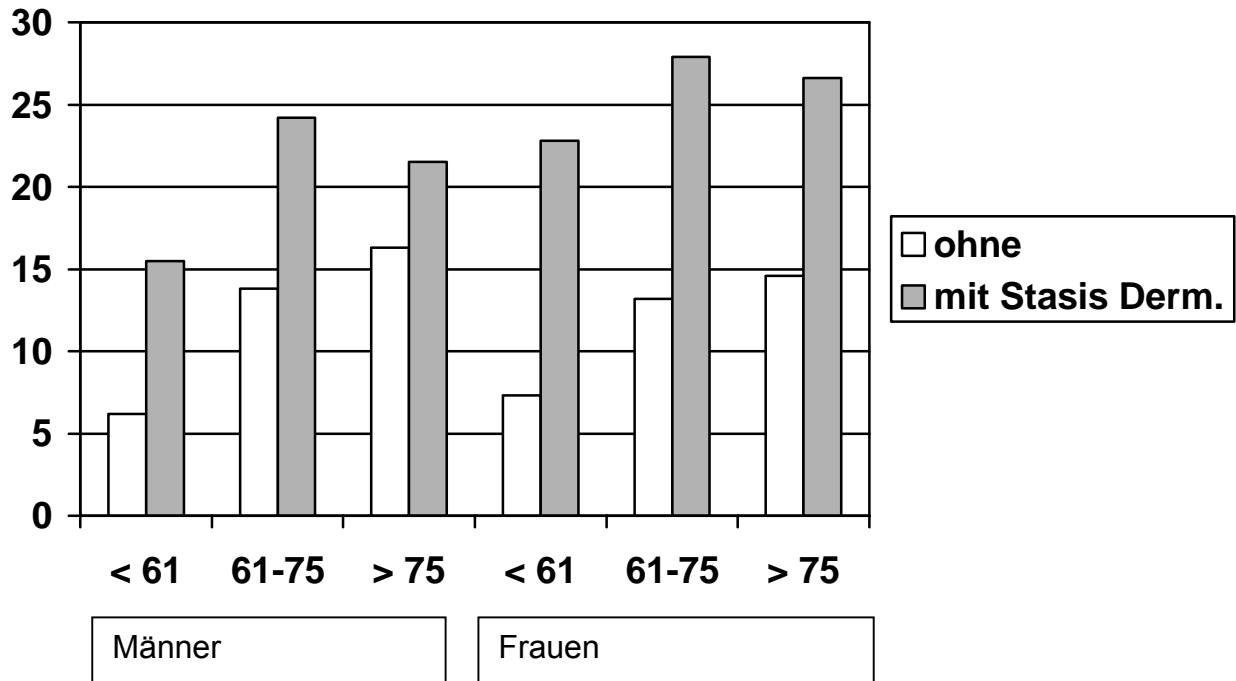


Abb. III.3.2.2.: Verteilung der Peru Balsam Allergie bei Patienten mit und ohne Stasis Ekzem



Neben den praktischen Konsequenzen (s.u.) ergeben sich aus den Ergebnissen auch Fragen zu dem deutlich abweichenden Sensibilisierungsmuster alter Menschen, ungeachtet des Vorliegens eines Unterschenkelelzems.

1. Hohe Raten können zunächst auf eine altersspezifische Allergen-Exposition schließen lassen. Als Beispiel wäre das Lokalanaestheticum Benzocain zu nennen, sowie die Salbengrundlagen Wollwachsalkohole und Cetyl/Stearyl Alkohol. Die leicht erhöhte Quote von Bufexamac deutet darauf hin, dass dieses "Ekzemtherapeuticum" nicht nur bei Unterschenkelelzemen, sondern auch bei anderen Ekzemformen eingesetzt wird (Zur Kritik an dieser Substanz siehe III.2. 19). Wären diese Sensibilisierungen vor allem "Alt-Sensibilisierungen" (z.B. nach Behandlung einer atopischen Dermatitis in früheren Lebensabschnitten, dann wäre kein Alterstrend erkennbar.
2. Die allgemein festgestellte Zunahme der Allergene (ohne Zunahme der Sensibilisierungsquoten auf einzelne Allergene wäre mit der Summation der Expositionen über die Jahre zu erklären.
3. Die Abnahme mit dem Alter deutet darauf hin, dass es tatsächlich so etwas wie das "Verschwinden" von Allergien geben kann (siehe Kapitel I). Allerdings scheint dieses Phänomen Allergen-spezifisch zu sein (vgl. hierzu die gleich blei-

benden Raten, insbesondere von Allergenen wie CMI/MI, für das ja früher eine nennenswerte private Exposition gegeben war.

4. Uns erscheint aber ein weiterer Gesichtspunkt von großer Bedeutung: Die Exposition gegenüber den meisten Allergenen erklärt alleine wohl nicht die hohen Quoten. Es wäre deshalb auch die altersspezifische Disposition zu diskutieren. Einerseits ist die Permeabilität erhöht [36-38], so dass Allergene leichter in die Haut einzudringen vermögen. Andererseits wird eine erhöhte Irritierbarkeit der Haut diskutiert [39-41]. Für die letztere Annahme würden die mit dem Alter zunehmenden Reaktionen auf die Haut irritierende Substanzen wie Phenylquecksilberacetat, Octyl Gallat, und vor allem Benzalkonium Chlorid sprechen (Daten hier nicht gezeigt). Die erhöhte Irritierbarkeit könnte sich in zweifacher Weise auf die Reaktionen auf Allergene auswirken: a) Es ist bekannt, dass begleitende Entzündungsreaktionen die Sensibilisierung gegenüber Allergenen, die fast alle ein gewisses irritierendes Potential haben, erhöht (Kap. I). b) Die leichte Irritierbarkeit könnte dazu führen, dass ein unbekannter Anteil der "+" ("allergischen") Reaktionen falsch positiv sind. Dieser Frage wird in Zukunft mit der Paralleltestung des reinen Irritans Natrium Laurel Sulfat in Kliniken des IVDK und der DKG weiter nachgegangen.

Unsere Auswertungen der Untergruppe älterer Menschen, insbesondere derjenigen mit einem Stauungsekzem oder einem Ulcus cruris (18), zeigen besonders deutlich, dass Hitlisten von einer Gesamt-Testpopulation bei bestimmten Allergenen ein eher unverfängliches Bild zeichnen. Die Sensibilisierungsquoten werden quasi "herunterstandardisiert." Um aber die große Bedeutung zahlreicher Allergene, die durchweg alle aus dem privaten Expositionsbereich stammen, zu erkennen, sind Sonderauswertungen erforderlich. Als Konsequenz für die Prävention sollten Dermatika und Kosmetika für ältere Menschen konzipiert werden, die Duftstoff und Konservierungsmittel-frei sind. Der Einsatz topischer Antibiotika sollte (durch Warnhinweise und ein entsprechendes Verschreibungsverhalten der Ärzte) deutlich reduziert werden. Der Einsatz der Aminoglykosid-Antibiotika (wie Neomycin und Framycetin) sollte auf besondere, mikrobiologisch charakterisierte Problemfälle begrenzt werden. Die so beliebten "Naturprodukte", denen ja prinzipiell auch ein allergenes Potential zukommt, sollten gerade bei älteren Menschen nicht mehr eingesetzt werden (Bei Propolis und Arnika-Tinkturen sahen wir eine signifikante Zunahme der Allergien mit dem Alter). Vor allem aber sollte bei Patienten mit einem Unterschenkelekzem (nur Präparate eingesetzt werden, die keine Allergene enthalten, denn diese stehen unter einem hohen Sensibilisierungsrisiko, selbst bei Stoffen sehr schwacher allergener Potenz.

III.3.2. Ältere Menschen

Tab. III.3.2.1.: Positive Reaktionen auf Allergene der Standardreihe, stratifiziert für drei Altersgruppen. Absolute Häufigkeiten, Häufigkeit in %, roh sowie standardisiert nach Geschlecht und Unterschenkeleczem mit jeweils 95% KI

| Allergen | Conc. | Number tested | N _(pos) , crude proportions | | | Standardised proportions with 95% CI | | |
|---------------------------------|-------------------|---------------|--|-------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | | Age group | | | Age group | | |
| | | | <=60 | 61-75 | >75 | <=60 | 61-75 | >75 |
| Mit dem Alter abnehmend | | | | | | | | |
| Kalium dichromate* | 0.5 | 35026 | 1124 4.18 | 193 3.29 | 76 3.32 | 4.11 (3.87 - 4.35) | 3.34 (2.86 - 3.82) | 3.76 (2.80 - 4.72) |
| Epoxid Harz* | 1.0 | 34776 | 360 1.35 | 57 0.98 | 8 0.35 | 1.36 (1.22 - 1.51) | 1.03 (0.76 - 1.31) | 0.40 (0.07 - 0.73) |
| Thiomersal* | 0.1 | 34887 | 2245 8.38 | 124 2.13 | 59 2.59 | 8.29 (7.96 - 8.63) | 2.10 (1.72 - 2.48) | 2.40 (1.65 - 3.15) |
| Nickel sulphat* | 5.0 | 34935 | 4887 18.24 | 353 6.02 | 118 5.16 | 18.07 (17.61 - 18.53) | 6.24 (5.59 - 6.89) | 5.28 (4.18 - 6.38) |
| Cobalt chloride* | 1.0 | 35010 | 1552 5.78 | 163 2.78 | 66 2.89 | 5.68 (5.40 - 5.96) | 2.88 (2.43 - 3.32) | 2.88 (2.08 - 3.68) |
| Kein signifikanter Trend | | | | | | | | |
| PTBFR | 1.0 | 34734 | 286 1.07 | 78 1.35 | 24 1.06 | 1.12 (0.98 - 1.26) | 1.29 (0.99 - 1.59) | 1.08 (0.57 - 1.59) |
| p-Phenylendiamin | 1.0 | 34800 | 1134 4.24 | 229 3.95 | 104 4.57 | 4.31 (4.06 - 4.57) | 3.67 (3.17 - 4.16) | 4.13 (3.15 - 5.12) |
| Formaldehyd | ^{a)} 1.0 | 34847 | 514 1.92 | 107 1.84 | 52 2.29 | 1.92 (1.75 - 2.10) | 1.76 (1.41 - 2.11) | 2.52 (1.72 - 3.32) |

III.3.2. Ältere Menschen

| | | | | | | | | |
|---|--------------------|-------|-------------|-------------|--------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| IPPD | 0.1 | 35055 | 243 0.90 | 54 0.93 | 14 0.61 | 0.91 (0.79 - 1.03) | 0.90 (0.65 - 1.15) | 0.65 (0.23 - 1.07) |
| Mercapto mix | 1.0 | 34417 | 198 0.75 | 37 0.64 | 13 0.57 | 0.72 (0.62 - 0.83) | 0.58 (0.38 - 0.78) | 0.67 (0.25 - 1.09) |
| Quecksilber-Amid Cl | 1.0 | 35082 | 671 2.49 | 130 2.22 | 70 3.07 | 2.56 (2.36 - 2.76) | 2.08 (1.70 - 2.45) | 2.32 (1.59 - 3.04) |
| CMI/MI | ^{a)} 0.01 | 34350 | 630 2.39 | 146 2.55 | 66 2.92 | 2.37 (2.18 - 2.56) | 2.52 (2.10 - 2.94) | 3.33 (2.43 - 4.24) |
| Mit dem Alter zunehmend | | | | | | | | |
| Methyldibromo glutaronitril (MDBGN)* | 0.3 | 33645 | 861 3.34 | 238 4.24 | 91 4.10 | 3.42 (3.18 - 3.65) | 4.08 (3.55 - 4.62) | 4.06 (3.07 - 5.06) |
| Bufexamac* | 5.0 | 18899 | 245 1.75 | 95 2.76 | 43 2.90 | 1.91 (1.66 - 2.16) | 2.14 (1.65 - 2.63) | 2.14 (1.24 - 3.05) |
| Zinc diethyl dithiocarbamat* | 1.0 | 35013 | 125 0.46 | 32 0.55 | 24 1.05 | 0.48 (0.39 - 0.56) | 0.44 (0.27 - 0.61) | 1.06 (0.55 - 1.57) |
| Benzocain* | 5.0 | 34859 | 288 1.08 | 145 2.50 | 103 4.54 | 1.19 (1.04 - 1.34) | 2.05 (1.69 - 2.41) | 4.04 (3.10 - 4.99) |
| Lanolin (WWalkohole)* | 30.0 | 34794 | 827 3.09 | 479 8.27 | 281 12.37 | 3.55 (3.30 - 3.81) | 6.17 (5.58 - 6.76) | 7.92 (6.69 - 9.16) |
| Ceto stearylic alkohol* | 20.0 | 34840 | 141 0.53 | 140 2.41 | 81 3.57 | 0.73 (0.60 - 0.86) | 1.78 (1.46 - 2.11) | 1.99 (1.38 - 2.61) |
| Neomycin sulphat* | 20.0 | 34822 | 468 1.75 | 283 4.88 | 162 7.11 | 1.99 (1.79 - 2.18) | 4.01 (3.51 - 4.51) | 4.83 (3.85 - 5.82) |
| Propolis* | 10.0 | 20363 | 309 2.04 | 162 4.43 | 83 5.30 | 2.17 (1.92 - 2.42) | 3.64 (3.01 - 4.26) | 3.83 (2.67 - 4.99) |

III.3.2. Ältere Menschen

| | | | | | | | | |
|----------------|------|-------|---------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Kolophonium* | 20.0 | 34770 | 983 3.68 | 300 5.18 | 153 6.73 | 3.87 (3.62 - 4.12) | 4.75 (4.19 - 5.31) | 5.39 (4.32 - 6.46) |
| Terpentinöl* | 10.0 | 34590 | 707 2.66 | 256 4.45 | 121 5.44 | 2.79 (2.58 - 3.01) | 4.23 (3.70 - 4.77) | 4.50 (3.49 - 5.51) |
| Perubalsam* | 25.0 | 34798 | 1977 7.40 | 934 16.09 | 438 19.25 | 8.06 (7.70 - 8.42) | 14.54 (13.62 - 15.47) | 16.05 (14.27 - 17.84) |
| Duftstoff-Mix* | 8.0 | 34801 | 2938 11.00 | 892 15.37 | 410 17.98 | 11.37 (10.96 - 11.77) | 14.49 (13.56 - 15.42) | 15.03 (13.31 - 16.76) |
| Thiuram mix* | 1.0 | 34783 | 651 2.44 | 125 2.16 | 102 4.48 | 2.42 (2.23 - 2.61) | 2.07 (1.69 - 2.45) | 3.89 (2.97 - 4.81) |
| Paraben mix* | 16.0 | 34811 | 292 1.09 | 153 2.64 | 97 4.27 | 1.26 (1.10 - 1.42) | 2.08 (1.72 - 2.44) | 3.13 (2.32 - 3.93) |

(Testung der Allergene in Vaseline, in Ausnahmen ^{a)} in Wasser

* signifikanter Trend ($p < 0.05$, Cochran-Armitage test)

Literatur

1. Schnuch A (1994) Die Verbreitung des Kontaktekzems in der Allgemeinbevölkerung und in verschiedenen Berufen. E Fuchs, K-H Schulz, Manuale allergologicum, Dustri-Verlag, München-Deisenhofen:V.16.2:1-42
2. Carmaichael AJ, Foulds IS, Bransbury DS (1991) Loss of lanolin patch-test positivity. Br J Dermatol 125:573-576
3. Walton S, Nayagam AT, Keczkas K (1986) Age and sex incidence of allergic contact dermatitis. Contact Dermatitis 15:136-9
4. Sugai T, Takagi T, Yamamoto S, Takahashi Y (1979) Age distribution of the incidence of contact sensitivity to standard allergens. Contact Dermatitis 5:383-8
5. Meding B, Swanbeck G (1990) Predictive factors of having hand eczema. Contact Dermatitis 23:154-61
6. Mangelsdorf HC, Fleischer Jr AB, Sherertz EF (1995) Patch Testing of a Normal Aged Population: Trends and Significance. Am J Contact Dermatitis 6:59
7. Löchner J, Agathos M, Geier J, Breit R (1996) Kontaktallergien in verschiedenen Lebensaltern - Ergebnisse einer retrospektiven Untersuchung an 15279 Patienten (IVDK-Daten). Z Hautkr 71:392
8. Nethercott JR, Holness DL, Adams RM, Belsito DV, De Leo VA, Emmett EA, Fowler J, Fisher AA, Larsen W, Maibach H, Marks J, Mitchell J, Rietschel R, Rosenthal L, Schorr W, Storrs F, Taylor J (1991) Patch Testing With a Routine Screening Tray in North America, 1985 Through 1989: III. Age and Response. Am J Contact Dermatitis 2:198-201
9. Goh CL (1986) Prevalence of contact allergy by sex, race and age. Contact Dermatitis 14:237-40
10. Hegyi E (1988) Verbreitung von Kontaktallergenen bei unterschiedlichen Altersgruppen. Dermatosen 36:137
11. Schnuch A, Geier J (1996) Identification of patients with multiple sensitizations to contact allergens - subgroups to be examined for genetic risks?. Jadassohn Centenary Congress, London, 9-12 October :Abs 64
12. Fisher AA (1993) The Parabens: Paradoxical Preservatives. Cutis 51:405-6
13. Paramsothy Y, Collins M, Smith AG (1988) Contact dermatitis in patients with leg ulcers. The prevalence of late positive reactions and evidence against systemic ampliative allergy. Contact Dermatitis 18:30-6
14. LeRoy R, Grosshans E, Foussereau J (1981) Recherche d'allergie de contact dans 100 cas d'ulcère de jambe. Derm Beruf Umwelt 29:168-70
15. Fraki JE, Peltonen L, Hopsu Havu VK (1979) Allergy to various components of topical preparations in stasis dermatitis and leg ulcer. Contact Dermatitis 5:97-100
16. Kulozik M, Powell SM, Cherry G, Ryan TJ (1988) Contact sensitivity in community-based leg ulcer patients. Clin Exp Dermatol 13:82-84
17. Wilson CL, Cameron J, Powell SM, Cherry G, Ryan TJ (1991) High incidence of contact dermatitis in leg-ulcer patients - implications for management. Clin Exp Dermatol 16:250-253
18. Lange-Ionescu S, Pilz B, Geier J, Frosch PJ (1996) Kontaktallergien bei Patienten mit Stauungsdermatitis oder Ekzem der Beine / Ergebnisse des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken und der Deutschen Kontaktallergiegruppe. Dermatosen 44:14-22
19. Wakelin SH, Shaw S, Marren P, Wilkinson JD (1996) Allergic contact dermatitis to newer topical anti-staphylococcal agents. Br J Dermatol 135 (Suppl. 47):17
20. Eedy DJ (1995) Mupirocin allergy in the setting of venous ulceration. Contact Dermatitis 32:240-241
21. Emmenegger V, Perrenoud D, Frenk E (1994) Investigations of contact allergic sensitization in

III.3.2. Ältere Menschen

- 61 patients with Ulcus cruris. *Dermatology* 189:332
22. Kleinhaus D (1988) Bacitracin and Polymyxin B: Important Contact Allergens in Patients with Leg Ulcers. in: P J Frosch, A Dooms-Goossens, J-M Lachapelle, R J G Rycroft, R J Scheper (Eds) : Current Topics in Contact Dermatitis; Springer Berlin Heidelberg New York:258-60
 23. Rudzki E, Rebandel P (1997) Sensitivity to oxytetracycline. *Contact Dermatitis* 37:136
 24. Vincenzi C, Morelli R, Bardazzi F, Guerra L (1991) Contact dermatitis from chloramphenicol in a leg ulcer cream. *Contact Dermatitis* 25:64-5
 25. LeCoz C, Scrivener Y, Santinelli F, Cribier B, Chartier C, Heid E (1997) Importance de la sensibilisation de contact au cours des ulcères de jambe. *Ann Dermatol Venereol* 124(Suppl.1):S19(Abs.C25)
 26. Kokelj F, Cantarutti A (1986) Contact dermatitis in leg ulcers. *Contact Dermatitis* 15:47-9
 27. Malten KE, Kuiper JP (1985) Reactions allergiques au contact sur 100 patients selectionnees atteints d'un ulcere de la jambe. *Phlebologie* 38:375-81
 28. Wilkinson M, Cartwright P, English JSC (1990) The significance of tixocortol-pivalate-positive patch tests in leg ulcer patients. *Contact Dermatitis* 23:120-1
 29. Schnuch A, Arnold R, Bahmer F, Brasch J, Diepgen TL, Enders F, Frosch PJ, Fuchs Th, Geier J, Henseler T, Müller St, Peters K-P, Schulze-Dirks A, Stary A, Uter W, Zimmermann J (1993) Epikutantestung mit der Salbengrundlagenreihe - Ergebnisse des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK). *Dermatosen* 41:176-83
 30. Lindemayr H, Drobil M (1985) Unterschenkeleczem und Kontaktallergie. *Hautarzt* 36:227-31
 31. Reichert-Penetrat S, Barbaud A, Ehlinger-Martin A, Weber M, Schmutz JL (1997) Interet d'un bilan dermato-allergologique dans la prise en charge des ulcères de jambe. *Ann Dermatol Venereol* 124(Suppl.1):S18(Abs.C24)
 32. Pasche-Koo F, Piletta PA, Hunziker N, Hauser C (1994) High sensitization rate to emulsifiers in patients with chronic leg ulcers. *Contact Dermatitis* 31:226-228
 33. Eberhartinger C (1984) Beobachtungen zur Häufigkeit von Kontaktallergien. *Z Hautkr* 59:1283-1289
 34. Malten K (1967) Het voorkomen van eczeem-hybriden en hun betekenis. *Ned Tijdschr Geneeskunde* 111:673-675
 35. Padoan SM, Petterson A, Svensson A (1990) Olive oil as a cause of contact allergy in patients with venous eczema, and occupationally. *Contact Dermatitis* 23:73-6
 36. Ghadially R, Brown BE, Hanley K, Reed JT, Feingold KR, Elias PM (1996) Decreased Epidermal Lipid Synthesis Accounts for Altered Barrier Function in Aged Mice. *J Invest Dermatol* 106:1064-1069
 37. Ghadially R (1998) Aging and the epidermal permeability barrier: implications for contact dermatitis. *Am J Contact Dermatitis* 9:162-169
 38. Ghadially R, Brown BE, Sequeira-Martin SM, Feingold KR, Elias PM (1995) The aged epidermal permeability barrier. Structural, functional, and lipid biochemical abnormalities in humans and a senescent murine model. *J Clin Invest* 95:2281-2290
 39. Robinson MK (1999) Population differences in skin structure and physiology and the susceptibility to irritant and allergic contact dermatitis: implications for skin safety and risk assessment. *Contact Dermatitis* 41:65-74
 40. Chew AL, Kim SJ, Bashir SJ, Ademola J, Maibach HI (2000) The effect of extrinsic and intrinsic aging on irritant dermatitis. *Amer J Contact Derm* 11:195
 41. Schwindt DA, Wilhelm KP, Miller DL, Maibach HI (1998) Cumulative irritation in older and younger skin: a comparison. *Acta Derm Venereol* 78:279-283

III.4. Auswertungen zu ausgewählten Expositionen

Während im Kapitel III.2. die wichtigsten Allergene zusammen mit ihren wichtigsten ursächlichen Expositionen (Expositionsmuster eines Allergens) behandelt werden, sollen in diesem Kapitel die Sensibilisierungen aus der Perspektive ausgewählter Expositionen (Allergenmuster einer Exposition) vorgestellt werden. Zugang zu dieser Frage bietet die Erfassung der „Kontaktstoffkategorie“ (S. 27), bei der Arzt und Patient bei der Anamneseerhebung die Exposition ermitteln, die als ursächlich für die Entstehung der Dermatose vermutet wird. Es wurden also aus dem Gesamtkollektiv Subkollektive gebildet, für die die jeweilige Kontaktstoffkategorie (Exposition) dokumentiert worden war. Folgende Expositionen wurden im Hinblick auf die Sensibilisierungsmuster ausgewertet:

1. Kleider
2. Schuhwerk
3. Kosmetika
4. Farben
5. Baustoffe
6. Kleber und Kunststoffe

III. 4. 1. Kleidung

Das Tragen von Kleidung ist in unseren Breiten aus verschiedenen Gründen unverzichtbar. Neben den erwünschten Effekten von Kleidung (Schutz, Wohlbefinden, ästhetische Expression) können am unmittelbaren Kontaktorgan, der Haut, unerwünschte Effekte auftreten, wie Scheuern, Juckreiz, sowie – wohl eher selten – toxische Wirkungen von Inhaltsstoffen, und Kontaktallergien. In der vorliegenden Analyse wurden Kontaktallergien vom Typ IV nach Coombs und Gell betrachtet, nicht aber die sehr seltenen Soforttyp-Allergien. Innerhalb des Spektrums möglicher Auslöser (Fasern und Faserzusätze wie Elastomere, Kunstharze als Appreturen, Duft-, UV-Schutz- oder anderen Zusätzen sowie [4]) haben derzeit Textilfarben eine besondere Bedeutung. Verschiedene Formaldehydharze, die für die Bügelfrei-Ausrüstung eingesetzt werden, hatten vor einigen Jahrzehnten vor allem in den USA häufig Sensibilisierungen ausgelöst. Derzeit und hierzulande scheint dies jedoch kein wichtiges Problem zu sein [13]. (Einschränkend ist allerdings festzustellen, dass von Seiten der DKG derzeit keine Testreihe mit aktuell verwendeten Textilharzen empfohlen bzw. getestet wird.) Angesichts der kaum erhöhten Quote gegen Formaldehyd in dem Subkollektiv der „Kleider-Exponierten“ (2,2% vs. 1,8% im Durchschnitt) scheint immerhin Formaldehyd aus Formaldehyd-liberalisierenden Harzen kein nennenswertes Problem zu sein. Andere Sensibilisierungen (Übersicht in [4]) wurden nur kasuistisch berichtet, bzw. sind ebenfalls als weitgehend historisch anzusehen, etwa Sensibilisierungen gegen Gummichemikalien wie Thiurame, Dithiocarbamate oder Benzothiazole, die in „Gummibändern“ enthalten waren. Allenfalls könnte die sehr gering erhöhte Sensibilisierungsquote beim Mercapto-Mix für eine gewisse Bedeutung dieser Exposition als Sensibilisierungsquelle sprechen. Derzeit werden allerdings elastische Bestandteile von Kleidung nach Auskunft von Industrievertretern zumindest in Deutschland nicht aus Naturkautschuk, sondern aus Elasthan, einer sehr dehnbaren Faser aus Polyurethan hergestellt.

Somit konzentriert sich die Analyse vorwiegend auf die Textilfarbstoffe, die seit 1992 im Rahmen einer DKG-Testreihe getestet werden. Die Zusammenstellung basiert auf früheren Untersuchungen zu Vorkommen und Sensibilisierungen gegen wichtige Bestandteile (u.a. [6-8]) (Tab. 1, zusammen mit Testergebnissen 1995 bis 1999. Daten aus den Jahren 1998 bis 2002 wurden von A. Bauer et al. ausgewertet und sind in

der Zeitschrift „Aktuelle Dermatologie“ *im Druck*). Verschiedene Übersichten zu Studien über Textilfarbstoff-Allergien wurde publiziert [5, 9]. Hieraus wird ersichtlich, dass die vorliegende Reihe sicher nicht alle vorkommenden Allergene, sei es im Sinne von Marker-Substanzen, abdeckt. Zahlreiche weitere Allergene sind in Einzelfällen oder Fallserien als klinisch relevant in Erscheinung getreten, z.B. eine Reihe von Reaktiv-Farbstoffen [10].

Tab. 1: DKG-Textilfarbreihe mit Ergebnissen aus den Jahren 1995 bis 1999

| | N getestet | % positive |
|-----------------------------|------------|------------|
| Dispers Blau 124 * | 1857 | 3.1 |
| Dispers Blau 1 | 2120 | 0.8 |
| Dispers Blau 3 (CI 61505) | 2144 | 0.2 |
| Dispers Blau 106 * | 1871 | 3.6 |
| Dispers Orange 3 (CI 11005) | 2160 | 3.9 |
| Dispers Gelb 3 (CI 11855) | 2146 | 0.9 |
| Naphthol AS (CI 37505) | 2123 | 0.3 |
| Dispers Rot 1 (CI 11110) | 2151 | 0.9 |
| Dispers Rot 17 (CI 11210) | 2152 | 1.3 |
| Dispers Rot 3 | 467 | 0.4 |

Alle Allergene 1% in Vaseline

* später in einem Mix zusammengefasst

Als Screening-Allergen diagnostiziert p-Phenylendiamin nur einen Teil der Kleiderfarbstoff-Allergien [2, 12] – dies zumindest teilweise aufgrund seiner Kreuzreaktivität mit Derivaten, die als Textilfarben eingesetzt werden, wie Dispers Orange 3 [12, 18]. In der vorliegenden Hitliste der Subgruppe ist mit einer Sensibilisierungshäufigkeit von 4,5%, verglichen mit 4,2% in der Gesamtgruppe, PPD allerdings nicht als häufiges Allergen in Erscheinung getreten, was selbstverständlich relevante Reaktionen im Einzelfall nicht ausschließt. „Auffälliger“ erscheint p-Aminoazobenzol, das – bei einer Sensibilisierungsquote von 8,0% - allerdings wesentlich selektiver getestet wurde. Nach Nakagawa et al. ist p-Aminoazobenzol ein Leitallergen für die Azofarbstoffe Dispers Rot 1, Dispers Rot 17, Dispers Braun 1 und Dispers Braun 2 [12]. Daher könnten die beobachteten Reaktionen bedeutungsvoll sein. Als Screening-Allergen, z.B. in der Standardreihe, erscheint p-Aminoazobenzol dennoch weniger geeignet, da es im Verdacht steht, häufiger iatrogene (testbedingte) Sensibilisierungen hervorzurufen [1].

Expositionen: III. 4. 1. Kleidung

Wir beobachten im Kollektiv der „Kleider-Exponierten“ zunehmend Sensibilisierungen gegen Kleiderfarben (Tab. III.4.1.1.). Eine besondere Rolle spielen Dispers Blau 106 und 124 [2], was auch von anderen Studien berichtet wurde [14, 15]. Diese beiden Stoffe sind chemisch eng verwandt (Abb. 1) und kommen als Rohstoff gemeinsam vor, d.h. Dispers Blau 106 enthält immer auch Dispers Blau 124, und umgekehrt. Derartige Kontaminationen mit verwandten Substanzen sind im übrigen bei zahlreichen Kleiderfarben bekannt [3]. Auch durch diese Expositionskopplung, und nicht nur durch die strukturelle Verwandtschaft, ist vermutlich die bereits früh beschriebene [11] und hier bestätigte [17] sehr hohe Kreuzreaktivität zu erklären. Aus diesen und auch praktischen Gründen wurde beschlossen, die Substanzen von vorneherein als Mix zu testen.

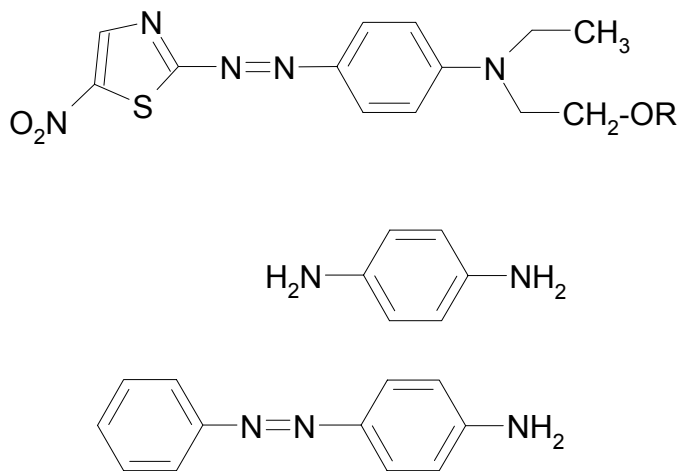


Abb. 1: Chemische Struktur von Dispers Blau 106 (R = H) und 124 (R = -COCH₃) (oben), sowie p-Phenyldiamin (Mitte) und p-Aminoazobenzol (unten)

Nachdem innerhalb des IVDK in den 90er Jahren eine deutliche Zunahme dieser Sensibilisierungen bei selektiver Testung mit der Textilfarbstoff-Testreihe aufgefallen war [17], hatten wir Dispers Blau 124/106 im Monitor-Block unselektiv (mit der Standard-Reihe) getestet, und fanden eine Quote von mehr als 1% [16]. Damit ist Dispers Blau 124/106 ein wichtiges Allergen. Der Stoff darf in der EU in Textilien nicht eingesetzt werden, gelangt wahrscheinlich aber über Importtextilien auf den deutschen Markt. Aber auch andere Farbstoffe wurden als Allergene identifiziert (siehe Tab. 1 sowie bei Tab. III.4.1.1.).

Fazit: Textilien kommen als Verursacher von Kontaktekzemen in Betracht. Der Einsatz der als bedeutend herausgestellten Kontaktallergene (Textilfarben) sollte eingeschränkt und behördlicherseits überwacht werden.

Expositionen: III. 4. 1. Kleidung

| SUBSTANZ | n | pos (n) | % pos | % st. | 95% CI | |
|--|------|---------|-------|-------|--------|------|
| Kaliumdichromat (1) | 1582 | 86 | 5.4 | 5.6 | 4.4 | 6.7 |
| Dispersions Mix Blau 124/106 (2) | 670 | 48 | 7.2 | 7.3 | 5.3 | 9.3 |
| Formaldehyd 4) | 1584 | 37 | 2.3 | 2.2 | 1.5 | 2.9 |
| Thiuram Mix 3) | 1582 | 35 | 2.2 | 2.2 | 1.5 | 3.0 |
| Dispers Blau 106 (2) | 652 | 32 | 4.9 | 5.1 | 3.3 | 6.8 |
| Dispers Blau 124 (2) | 672 | 29 | 4.3 | 4.5 | 2.9 | 6.1 |
| p-Aminoazobenzol (CI 11000) (2) | 358 | 28 | 7.8 | 8.0 | 5.1 | 10.9 |
| Dispers Orange 3 (CI 11005) (2) | 1032 | 28 | 2.7 | 2.7 | 1.7 | 3.7 |
| Mercapto-Mix ohne MBT (CBS,MBTS,MOR) (3) | 1534 | 18 | 1.2 | 1.1 | 0.6 | 1.7 |
| Dispers Rot 17 (CI 11210) | 630 | 11 | 1.7 | 1.7 | 0.7 | 2.7 |

- 1) Leder-Exposition
- 2) Kleiderfarbstoffe
- 3) Gummiinhaltsstoffe
- 4) in Ausrüstungen ?

Tab. III.4.1.1. Häufigkeit von Sensibilisierungen gegen Kleider-assoziierte Allergene. n= Zahl der getesteten Patienten, pos(n) und % pos = Anzahl und Anteil (%) mit einer allergischen (+, ++, +++) Reaktion, % St = Anteil nach Alter und Geschlecht standardisiert, mit 95% Konfidenzintervall

Literatur

- [1] Arnold W.P., T. van Joost, P.G.M.v. der Valk: Adding p-aminoazobenzene may increase the sensitivity of the European standard series in detecting contact allergy to dyes, but carries the risk of active sensitization. *Contact Dermatitis* 33, 444 (1995).
- [2] Dooms-Goossens A.: Textile dye dermatitis. *Contact Dermatitis* 27, 321-3 (1992).
- [3] Foussereau J., J.M. Dallara: Purity of standardized textile dye allergens: a thin layer chromatography study. *Contact Dermatitis* 14, 303-6 (1986).
- [4] Hatch K.L., H.I. Maibach: Textile dermatitis: an update. (I). Resins, additives and fibers. *Contact Dermatitis* 32, 319-26 (1995).
- [5] Hatch K.L., H.I. Maibach: Textile dye allergic contact dermatitis prevalence. *Contact Dermatitis* 42, 187-95 (2000).
- [6] Hausen B.M., R. Lemke: Textilkontaktallergie. *Akt Dermatol* 23, 352-5 (1997).
- [7] Hausen B.M., E.M. Sawall: Sensitization experiments with textile dyes in guinea pigs. *Contact Dermatitis* 20, 27-31 (1989).
- [8] Hausen B.M., K.H. Schulz: Strumpffarben-Allergie. *Dtsch Med Wochenschr* 109, 1469-75 (1984).
- [9] Kalcklösch M., H. Wohlgemuth: Allergische Reaktionen auf Textilfarbstoffe. *Allergo J* 6, 77-80 (1998).

Expositionen: III. 4. 1. Kleidung

- [10] Manzini B.M., A. Motolese, A. Conti, G. Ferdani, S. Seidenari: Sensitization to reactive textile dyes in patients with contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 34, 172-5 (1996).
- [11] Menezes Brandao F., B.M. Hausen: Cross reaction between Disperse blue dyes 106 and 124. *Contact Dermatitis* 16, 289-90 (1987).
- [12] Nakagawa M., K. Kawai: Multiple azo disperse dye sensitization mainly due to group sensitizations to azo dyes. *Contact Dermatitis* 34, 6-11 (1996).
- [13] Peters K.P., A. Heese: Formaldehyd und Formaldehydharze. Ihre Bedeutung bei Textilallergien. *Allergologie* 20, 239-45 (1997).
- [14] Pratt M., V. Taraska: Disperse blue dyes 106 and 124 are common causes of textile dermatitis and should serve as screening allergens for this condition. *Am J Contact Dermat* 11, 30-41 (2000).
- [15] Storrs F.J.: Contact Allergen of the Year: Disperse Blue Dyes. *Am J Cont Derm* 11, 1-2 (2000).
- [16] Uter W., J. Geier, B.M. Hausen: Contact allergy to Disperse Blue 106/124 mix in consecutive German, Austrian and Swiss patients. *Contact Dermatitis* 48, 286-287 (2003).
- [17] Uter W., J. Geier, H. Lessmann, B.M. Hausen: Contact allergy to Disperse Blue 106 and Disperse Blue 124 in German and Austrian patients, 1995 to 1999. *Contact Dermatitis* 44, 173-7 (2001).
- [18] Uter W., H. Lessmann, J. Geier, D. Becker, T. Fuchs, G. Richter: Die Epikutantestung mit "Parastoffen". *Dermatol Beruf Umwelt* 50, 97-104 (2002).

III.4.2. Schuhwerk

Bei allen Patienten mit Fußekzem muss ein allergisches Kontaktekzem durch Schuhbestandteile differenzialdiagnostisch bedacht werden [2, 10]. Nicht selten ist eine „Schuh-Dermatitis“ auf eine endogene Ekzemform aufgepfropft. Die Herkunft der Allergene lässt sich in zwei große Gruppen einteilen: (1) Obermaterial und (2) Sohle und Einlegesohle. Daneben sind Klebstoffe zu nennen, die in unterschiedlichen Teilen des Schuhs, mindestens aber im Bereich der Sohle, zum Einsatz kommen, sowie Futter, Ösen, Fersenkappen und anderweitige Ausstattung. Je nach Material kommen somit unterschiedlichste Allergene in Betracht, bis hin zu einem ubiquitären Allergen wie Nickel, das durch metallene Schuh-Teile in einen intensiven, sensibilisierungsinduzierenden Kontakt mit der Haut kommen kann, aber auch überraschend in grün gefärbten Plastikschuhen für den OP-Gebrauch identifiziert wurde [4].

Während sich die o.g. Aspekte auf Träger von Schuhwerk beziehen, ist für die sehr kleine Subgruppe von Leder- bzw. Schuh-Herstellern ein intensiver Kontakt auch an den beruflich exponierten Händen gegeben. Für den Zeitraum 1990 bis 1994 ist eine Analyse von IVDK-Daten veröffentlicht worden [5], bei der vor allem Reaktionen auf Dichromat, Formaldehyd und Glutardialdehyd, Farbstoffe, p.-tert. Butylphenol-Formaldehydharz (siehe auch Kap. III.4.6.), Mercaptobenzothiazol und Octylisothiazolinon beobachtet wurden. Im Zeitraum von 1992 bis 2000 sind lediglich 51 Schuh-Hersteller (von insgesamt 142 Schuh- und Leder-Herstellern sowie Schuh-Verkäufern) im Rahmen des IVDK untersucht worden [11], so dass sich eine eigene Darstellung nicht lohnt. Die Ergebnisse der vorliegenden Auswertung beziehen sich daher auf Patienten, bei denen als Ekzemauslösung Schuhwerk in Betracht gezogen wurde.

Expositionen: III. 4. 2. Schuhwerk

| | Testzahl | % pos (roh) | % pos. (stand.) | 95% KI |
|--|------------|----------------|--------------------|--------------------|
| Kaliumdichromat | 913 | 16,5 | 18,4 | 15,6 - 21,2 |
| Nickel (II)-sulfat 6*H2O | 910 | 11,6 | 15,7 | 13,1 - 18,4 |
| Kobalt (II)-chlorid, 6*H2O | 916 | 9,7 | 11,8 | 9,4 - 14,1 |
| Duftstoff-Mix | 912 | 8,6 | 9,0 | 7,0 - 11,0 |
| Thiomersal | 916 | 8,0 | 7,7 | 5,8 - 9,5 |
| Perubalsam | 915 | 7,7 | 8,4 | 6,5 - 10,4 |
| Kolophonium | 915 | 6,0 | 6,2 | 4,5 - 7,9 |
| p-Aminoazobenzol (CI 11000) | 490 | 9,4 | 9,0 | 6,3 - 11,8 |
| p-Phenylendiamin (Freie Base)(CI 76060) | 914 | 4,8 | 4,4 | 3,1 - 5,8 |
| Phenylquecksilberacetat | 606 | 6,4 | 6,9 | 4,6 - 9,1 |
| Mercapto-Mix ohne MBT (CBS,MBTS,MOR) | 896 | 4,4 | 4,6 | 3,1 - 6,1 |
| Dibromdicyanobutan + 2-Phenoxyethanol | 843 | 4,0 | 3,7 | 2,4 - 4,9 |
| p-tert.-Butylphenol-Formaldehydharz | 914 | 3,6 | 4,3 | 2,8 - 5,8 |
| Morpholinylmercaptobenzothiazol | 314 | 9,9 | 10,9 | 7,0 - 14,7 |
| Wollwachsalkohole | 915 | 3,4 | 3,4 | 2,1 - 4,7 |
| Mercaptobenzothiazol | 726 | 4,1 | 4,4 | 2,8 - 6,1 |
| Terpentin | 914 | 3,3 | 3,3 | 2,1 - 4,5 |
| N-Cyclohexyl-2-benzothiazylsulfenamid | 315 | 8,9 | 9,0 | 5,5 - 12,5 |
| Formaldehyd | 913 | 3,0 | 3,0 | 1,8 - 4,2 |
| Amerchol L-101 | 621 | 4,2 | 3,9 | 2,3 - 5,4 |
| Quecksilber (II)-amid-chlorid | 916 | 2,8 | 2,5 | 1,4 - 3,5 |
| Thiuram Mix | 917 | 2,7 | 2,8 | 1,7 - 4,0 |
| Dibromdicyanobutan (Tektamer 38) | 518 | 4,6 | 3,8 | 2,2 - 5,4 |
| (Chlor)-Methylisothiazolinon (CMI/MI) | 912 | 2,4 | 2,5 | 1,4 - 3,5 |
| Propylenglycol | 641 | 3,4 | 3,1 | 1,7 - 4,4 |
| Neomycinsulfat | 916 | 2,1 | 1,8 | 1,0 - 2,7 |
| Kalium-Chromsulfat | 198 | 9,1 | 9,8 | 5,3 - 14,2 |
| Dibenzothiazyldisulfid (MBTS) | 314 | 5,1 | 4,9 | 2,3 - 7,5 |

Tab III.4.2.1: Die häufigsten Allergene bei Patienten mit Verdacht auf Ekzem-Auslösung durch Schuhwerk

Das häufigste Allergen war auch in unserer Analyse Kaliumdichromat mit einer alters- und geschlechtsstandardisierten Reaktionsquote von 18,4% (verglichen mit 3,9% in der Gesamtgruppe). Dies zeigt die Bedeutung dieses Ledergerbstoffs, der vor allem bei bestehender Hyperhidrose zu einem allergischen Fußekzem führen kann [2]. Während die Nickelquote im Subkollektiv nicht erhöht ist, fanden sich Ko-

balt-Sensibilisierungen deutlich häufiger (11,8% vs. 5,4%). Diese Kopplung ist wahrscheinlich zumindest teilweise durch Beschäftigte des Bauhauptgewerbes zu erklären, welche zum einen sehr häufig eine kombinierte Chromat- und Kobalt-Sensibilisierung aufweisen [12], zum anderen oft nicht nur an einem Handekzem leiden, sondern auch einer „Arbeitsstiefel-Dermatitis“. Wie in einer früheren Studie, wurde auch in unseren Daten eine Häufung von Kolophonium-Sensibilisierten gefunden (6,2% vs. 3,9%). p-Aminoazobenzol als Marker-Substanz für bestimmte Azofarbstoffe war bereits bei den „Kleidungs-Exponierten“ aufgefallen; möglicherweise handelt es sich bei den Sensibilisierungsfällen um solche, die nicht durch Schuhe, sondern durch dunkle Socken ausgelöst und daher für eine „Schuh-Dermatitis“ gehalten wurden [7]. Bei einem Fußekzem und einer Sensibilisierung gegen Farbstoffe kommen also als Auslöser sowohl dunkle Schuhe als auch Strümpfe in Frage, der Strumpf schützt jedenfalls nicht vor einer „Schuhallergie“.

Eines der wichtigsten Allergene, auch bei beruflicher Exposition, ist p-tert. Butylphenol-Formaldehydharz. Innerhalb dieses Harzes sind bestimmte sensibilisierende Oligomere identifiziert worden [1, 13, 14] (siehe auch Kap. III.4.6.). Mehrere Gummichemikalien, wie Morpholinylmercaptobenzothiazol und weitere Benzothiazole (z.B. im Mercapto-Mix) führten im Subkollektiv gehäuft zu Sensibilisierungen, während die Reaktionsquote beim Thiuram-Mix durchschnittlich war (2,8% vs. 2,5%). Reaktionen auf den Formaldehyd traten leicht gehäuft auf (3,0% vs. 1,8%); andere Aldehyde, insbesondere Glutaraldehyd, waren nicht unter den „Top 30“-Allergenen vertreten.

In einer indischen Studie mit 50 Patienten mit V.a. Schuh-Dermatitis wurden Dichromat und Kolophonium als häufigste Allergene gefunden, gefolgt von Mercaptobenzothiazol und Diphenylguanidin sowie p-Aminoazobenzol [8]. Nach einer Kasuistik wird nicht nur Kolophonium [9], sondern auch seine Derivate eingesetzt [6].

Eine sichere Sekundärprävention von lederbedingten Chromatekzemen ist durch Tragen von vegetabil, also unter Verwendung von Gerbstoffen aus z.B. Fichten-, Weiden- oder Eichenrinde rein pflanzlich gegerbten Lederwaren möglich [3].

Expositionen: III. 4. 2. Schuhwerk

Literatur

- [1] Foussereau J., C. Cavelier, D. Selig: Occupational eczema from para-tertiary-butylphenol formaldehyde resins: a review of the sensitizing resins. *Contact Dermatitis* 2, 254-8 (1976).
- [2] Freeman S.: Shoe dermatitis. *Contact Dermatitis* 36, 247-51 (1997).
- [3] Frosch P.: Chromatfreies Leder. *Hautarzt* 40, 175 (1989).
- [4] Goossens A., R. Bedert, E. Zimerson: Allergic contact dermatitis caused by nickel and cobalt in green plastic shoes. *Contact Dermatitis* 45, 172 (2001).
- [5] Koch P., G. Nickolaus, J. Geier: Kontaktallergien bei Lederherstellern, Lederverarbeitern und in der Schuhindustrie. *Derm Beruf Umwelt* 44, 257-62 (1996).
- [6] Lyon C.C., S.C. Tucker, E. Gafvert, A.T. Karlberg, M.H. Beck: Contact dermatitis from modified rosin in footwear. *Contact Dermatitis* 41, 102-3 (1999).
- [7] Saha M., C.R. Srinivas: Footwear dermatitis possibly due to para-phenylenediamine in socks. *Contact Dermatitis* 28, 295 (1993).
- [8] Saha M., C.R. Srinivas, S.D. Shenoy, C. Balachandran, S. Acharya: Footwear dermatitis. *Contact Dermatitis* 28, 260-4 (1993).
- [9] Strauss R.M., S.M. Wilkinson: Shoe dermatitis due to colophonium used as leather tanning or finishing agent in Portuguese shoes. *Contact Dermatitis* 47, 59 (2002).
- [10] Taylor J.S., P. Podmore: Shoes. In: Rycroft R.J.G., T. Menné, P. Frosch, J.P. Lepoittevin (ed.) *Textbook of Contact Dermatitis*. Berlin, Springer, pp 751-766 (2001).
- [11] Uter W., O. Gefeller, J. Geier, H. Lessmann, A. Pfablberg, A. Schnuch: Untersuchungen zur Abhängigkeit der Sensibilisierung gegen wichtige Allergene von arbeitsbedingten sowie individuellen Faktoren. *Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Forschung, Fb 949*. Bremerhaven, (2002).
- [12] Uter W., R. Rühl, A. Pfahlberg, J. Geier, A. Schnuch, O. Gefeller: Contact Allergy in Construction Workers: Results of a Multifactorial Analysis. *Ann Occup Hyg* ((im Druck)).
- [13] Zimerson E., M. Bruze: Contact allergy to the monomers in p-tert-butylphenol-formaldehyde resin. *Contact Dermatitis* 47, 147-53 (2002).
- [14] Zimerson E., M. Bruze: Low-molecular-weight contact allergens in p-tert-butylphenol-formaldehyde resin. *Am J Contact Dermat* 13, 190-7 (2002).

III.4.3. KOSMETIKA

EINLEITUNG

Nicht unbedingt als "dekorative Kosmetik", wohl aber als "pflegende Kosmetik" gehören die Kosmetika zu den Produkten des täglichen Bedarfs. Im Jahre 2002 gaben die Bundesbürger über 11 Mrd € für Körperpflegemittel aus, davon für Haarpflege 2,8 Mrd. €, für Hautpflege 2,4 Mrd. €, und für dekorative Kosmetik 1,3 Mrd. €. (Presse-dienst des Industrieverbandes Körperpflege und Waschmittel)²³.

Der Verbraucher kann erwarten, daß die von ihm benutzten Kosmetika sicher sind. Anders als etwa bei notwendigen Medikamenten, deren unerwünschte Nebenwirkung mit der erwünschten Wirkung abgewogen und im Einzelfall wohl auch in Kauf genommen wird, sind die Sicherheitsansprüche an solche Produkte wie die Kosmetika natürlich sehr hoch. Sie sind nicht unbedingt zum Lebenserhalt notwendig, sie werden wie kaum eine andere Produktgruppe dauernd und regelmäßig gebraucht, und schließlich wird ein physischer und psychologischer Gewinn erwartet - ungetrübt von der Angst vor unerwünschten Wirkungen. Nun muß die Sicherheit der kosmetischen Produkte sowie ihrer Einzelbestandteile vom Hersteller belegt werden. Andernfalls muß es (in den USA) mit dem Hinweis gekennzeichnet werden: "Warning: the safety of this product has not been determined". Da derartig gekennzeichnete Produkte wohl unverkäuflich sind, da überhaupt der Verbraucher auf Nebenwirkungen mit dem Verzicht auf das Kosmetikum reagieren wird, hat die Kosmetika-produzierende Industrie in Zusammenarbeit mit den Überwachungsbehörden hohe Sicherheitsstandards²⁴ entwickelt (48, 74, 76).

²³ Es wurde lange Zeit nicht beachtet, daß diese großen Mengen nicht nur eine direkte Relevanz für die Gesundheit des Verbrauchers haben, sondern auch notwendigerweise in die Umwelt gelangen. Die Diskussionen um die FCKW-haltigen Aerosole und den Duftstoff Nitromoschus sind geführt (72). In letzter Zeit zogen die Parabene (Konservierungsmittel) wegen möglicher endokriner (oestrogener) Wirkungen als „endocrine disrupter“ die Aufmerksamkeit auf sich (7). Damit wird auch die "Umweltsicherheit" der kosmetischen Produkte zu einer wichtigen Forderung, vor allem, wenn man bedenkt, daß von den sog. rinse-off-Produkten (Seifen, Shampoos, Badezusätze) doch auf die Dauer erhebliche Mengen in die Gewässer gelangen (49). Diese Thematik soll allerdings hier nicht weiter verfolgt werden. Daß im Produktmarketing bereits öko-geographische "Simulationsmodelle" die Harmonie mit der Natur evozieren sollen - das Produkt soll mit wellness und Harmonie assoziiert werden (4) - ist ein sicherlich interessanter Nebenaspekt dieser Problematik.

²⁴ Die für die Beurteilung der Sicherheit von Substanzen erforderlichen Daten liegen in den "Final Reports on the Safety assessment" eines "Cosmetic Ingredient Review Expert Panel" vor, die im J. Am College Toxicol regelmäßig veröffentlicht werden. Das Research Institute for Fragrance Materials (RIFM) und die International Fragrance Association (IFRA) aktualisieren mit Bezug auf Umwelt- und Gesundheitsrelevanz regelmäßig ihre Empfehlungen zum Einsatz von Duftstoffen (<http://www.ifraorg.org/GuideLines.asp>)

NEBENWIRKUNGEN VON KOSMETIKA AN DER HAUT

Häufigkeit

"Die Zahl der unerwünschten Reaktionen pro Millionen verkaufter Produkteinheiten ist sehr gering und Ausdruck der Sicherheit kosmetischer Produkte" (E.M. JACKSON (43) und andere (60, 75). Aber auch die gegenteilige Meinung ist zu hören: "...Nebenwirkungen durch Kosmetika sind keinesfalls selten" (DE GROOT (16), „etwa 10 Prozent der Bevölkerung berichten über Nebenwirkungen durch Kosmetika" (J. MARKS) (54). Schätzungen zur Inzidenz, im wesentlichen gegründet auf Spontanmeldungen der Verbraucher, bewegen sich zwischen 2.2/Million und 560/Millionen verkaufter Einheiten, 210 Fälle (pro Millionen verkaufter Einheiten) führten immerhin dazu, den Hautarzt aufzusuchen (1). Wenn also die Zahl der Nebenwirkungen in Relation zur Verkaufsmenge sicher gering ist, so ist sie im Hinblick auf die ubiquitäre Anwendung der Kosmetika²⁵ gleichwohl nicht zu vernachlässigen, zumal da gezielte epidemiologische Untersuchungen ein etwas anderes Bild zeichnen.

In einer über drei Monate im Jahre 1974 durchgeführten Studie der FDA wurden etwa 30.000 Personen nach Nebenwirkungen von Kosmetika befragt. Im Untersuchungszeitraum gaben 703 Personen derartige Reaktionen an, von denen 589 vom Dermatologen bestätigt wurden. Damit läge die Nebenwirkungsrate auf ein Jahr hochgerechnet bei etwa 8% (6). Eine ebenfalls in der Allgemeinbevölkerung durchgeführte Untersuchung in Großbritannien ergab eine Unverträglichkeitsrate von 8,3%. Die dabei durch Testung bestätigte Allergierate lag bei 1,1% (17). Die im Rahmen einer holländischen Studie gestellte Frage nach unerwünschten Reaktionen auf Kosmetika während der vergangenen fünf Jahre bejahten 12,2%, 16% der Frauen und 9% der Männer (18). In Schweden gaben 14% der brieflich befragten Bürger (n=15.000) an, daß „Symptome an der Haut“ aufgetreten seien, wobei 1/3 davon eine Überempfindlichkeit auf Kosmetika angaben (59). In einer epidemiologischen Studie in England (Briefbefragung) gaben 57% der Frauen und 31% der Männer an, schon einmal Nebenwirkungen auf persönliche Produkte beobachtet zu haben. Die 1-Jahres Prävalenz war 14,3% (Frauen) und 7,2% (Männer) (93). Es ist bemerkenswert, daß Melderegister wie die ‚Medical Product Agency‘ in Schweden, eine deutlich geringere Nebenwirkungsrate dokumentieren: Im Zeitraum von 6 Jahren waren 191 Berichte zu 253 kosmetischen Produkten eingegangen (3). In Deutschland waren in einem Zeitraum von 11 Jahren beim BgVV (nur) 201 Meldungen von Unverträglichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit Kosmetika registriert

²⁵ Produkte wie Zahnpasta, Shampoo, Seife, Gesichtscreme oder Parfüm werden von über 90% der Bevölkerung benutzt (15).

worden, 98 Fälle waren als „Allergie“ eingestuft worden (76). Bei einer Interview-Befragung eines repräsentativen Kollektivs in Dänemark hatten fast 29% nach Gebrauch parfümierter Produkte mit einem Hautausschlag reagiert (44). Ebenfalls aus Dänemark wird berichtet, daß zwischen 1990 und 1998 in der Allgemeinbevölkerung die Häufigkeit von Sensibilisierungen gegen Kosmetika-assoziierte Inhaltsstoffe signifikant angestiegen war, von 2,4% auf 5,8% (65). Die Daten von Melderegistern können nicht als repräsentativ gewertet werden, haben aber einen höheren Informationsgehalt. So ist diesen aus Schweden zu entnehmen, daß 90% der Reaktionen Ekzeme waren, und daß 70% davon als allergisch diagnostiziert worden waren. Kundinnen von Frisier- und Schönheitssalons gaben zu 26% an, daß sie bereits auf Kosmetika in der einen oder anderen Weise reagiert hatten (13). In über 50% der Fälle wurde einfach das Produkt gemieden. Diese Fälle entziehen sich in der Regel der weitergehenden Statistik. In 30% wurde aber auch der Arzt konsultiert. Werden junge Frauen gezielt auf Kosmetika-Unverträglichkeit untersucht, dann geben nicht weniger als 32% Hautentzündungen nach Anwendung von Kosmetika an (37). Bei 18% wurde eine allergische Ursache durch den Allergietest bestätigt.

So wenig die epidemiologischen Studien (wegen der Untersuchungskollektive) miteinander vergleichbar sind, so zeigen sie doch immerhin, daß die Kosmetikaunverträglichkeit ein gar nicht so seltenes Ereignis in der Allgemeinbevölkerung ist.

-Manifestationsformen der "Kosmetikaunverträglichkeit"

Irritative Reaktion

Hinter dem Begriff "Kosmetikaunverträglichkeit" verbergen sich eindeutige, aber auch weniger eindeutige dermatologische Diagnosen: das allergische Kontaktekzem, Hautreizungen (irritative Dermatitis, aber auch „dermatological non disease“), Augenreizungen (Konjunktivitis), Photodermatitis (photoallergisch und phototoxisch), Kontakturtikaria, Akne cosmetica, Hyper- und Depigmentierungen, Nagelveränderungen (Onycholyse, Paronychie). Zwar begrenzen toxikologische Voruntersuchungen das Risiko eines Präparates, derartige Reaktionen hervorzurufen (47, 57). Trotzdem sind bei besonderer Empfindlichkeit Hautirritationen oder allergische Sensibilisierungen möglich (47). Zudem können die Vortestungen die reale Gebrauchssituation, die durch eine Vielzahl von kombiniert vorliegenden (endogenen und exogenen) Einflüssen gekennzeichnet ist, nicht simulieren (56) (Tab III..4.3.1.)

I. Exogene Faktoren

- Substanztyp (z.B. Detergens, Konservierungsstoff, Duftstoff)
- aufgenommene Menge (abhängig von Löslichkeit, Vehikel, Konzentration, Dauer der Anwendung)
- Körperregion (z.B. Gesicht, Augenlider, Achseln, Haare, Nägel)
- Klima und Temperatur

II. Endogene Faktoren

- individuelle Empfindlichkeit
- primär überempfindliche Haut
- atopische Hautdisposition
- Fähigkeit zum "hardening"
- sekundär überempfindliche Haut (z.B. nach Corticoiden)
- vorbestehende Dermatosen (z.B. Unterschenkeleczem, Akne, periorale Dermatitis)
- vorbestehende (photo)- allergische Sensibilisierungen
- Contact Urticaria

Tab III. 4.3.1: Exogene und endogene Einflüsse auf die Reaktionen der Haut

Von der Häufigkeit ganz im Vordergrund stehen die Hautreizungen (30, 51). Die irritative Kontaktdermatitis wurde früher definiert als eine nicht-immunologische Entzündungsreaktion der Haut (30) (siehe aber unten). Sie tritt akut auf, ist von leichter Ausprägung, und heilt nach Meiden des Präparates rasch und folgenlos ab. Die Hautreizungen zeigen sich objektiv vielleicht nur als Schuppung oder Austrocknung der Haut, oder als Rötung, die auf den Anwendungsbezirk begrenzt ist und begleitet sein kann von einer eher brennenden oder stechenden Empfindung, seltener von leichtem Juckreiz. Meist wird die Ursache vom Verbraucher erkannt und das Produkt einfach weggelassen, so daß der Arzt diese Erscheinungen seltener zu Gesicht bekommt. Deshalb ist der Anteil der tatsächlich klinisch relevanten Hautreizungen an den vom Arzt gestellten Diagnosen mit 16% deutlich geringer als die des allergischen Kontaktekzem (1). Sie wird häufig als Ausschlussdiagnose gestellt, nachdem die allergische oder phototoxische Genese oder auch Infektionserkrankungen (z.B. Tinea faciei) durch Anamnese und Testungen ausgeschlossen wurden (71).

Irritative Reaktionen werden durch Hautreinigungsmittel (Seifen, Detergentien, Lösungsmittel), insbesondere in Kombination mit der chronisch entfettenden Wirkung von Wasser, sowie durch Hautpflege- und Haarpflegemitteln hervorgerufen (1). Neben den Inhaltsstoffen der Kosmetika, wie z.B. Konservierungsstoffe und, seltener, Duftstoffe, kommen aber auch Vehikel, wie z.B. Propylenglykol oder alkoholische Lö-

sungen als Irritantien in Frage. Der Mechanismus ist durchaus nicht einheitlich - Detergentien wirken z.B. chemotaktisch auf die Entzündungszellen, der Emulgator Sorbitansesquioleat fördert die Histaminfreisetzung, Lösungsmittel (Methanol) greifen direkt an den Blutgefäßen an und führen zu einer objektiv kaum wahrzunehmenden Hyperämie (30, 51). Duftstoffe können über eine Freisetzung von Prostaglandin D2 zur Gefäßdilatation führen (62). Bei den Alkoholen können dann aber die subjektiven Missempfindungen gegenüber den objektiven Symptomen überwiegen, wohingegen Substanzen wie Natrium Laurylsulfat deutliche Entzündungsreaktionen hervorrufen können, ohne daß sie mit nennenswerten subjektiven Beschwerden einhergehen (51). Sieht man von diesen akuten und eher flüchtigen Veränderungen ab, dann ist die durch wiederholten Gebrauch von Wasser und Hautreinigungsmitteln (Seifen, Detergentien) hervorgerufene chronische Entzündung die wichtigste Nebenwirkung. Fast die Hälfte aller Klagen über Kosmetika-Unverträglichkeit bezogen sich auf Seifen (18). Pathogenetisch entscheidend ist die Störung der Barrierefunktion der Haut, mit nicht nur physikalisch/mechanischen, sondern auch immunologischen Konsequenzen²⁶ (64). Die chronisch irritativen Ekzeme sind wegen bereits häufig eingetretener Strukturveränderungen der Haut schwerer zu therapieren. Insofern kommt der Prophylaxe große Bedeutung zu. Es sollten Detergentien entwickelt werden, die die in der Haut vorhandenen Lipide (Ceramide) weitgehend schonen. Auch die Anwendung "rückfettender" Hautreinigungsmittel und Schutzcremes erhält hier durchaus ihre Rechtfertigung (40, 94)

Bei der Bewertung von eingetretenen Entzündungsreaktionen nach der Anwendung von Kosmetika sollte nicht vergessen werden, daß es sicher Individuen mit einer genuin gesteigerten Überempfindlichkeit gibt (82, 92). Dazu gehört z.B. der sog. keltische Hauttyp, der nicht nur durch eine gesteigerte UV-B Lichtempfindlichkeit, sondern auch durch eine trockene Haut charakterisiert ist. (Angehörige der schwarzen Rasse neigen demgegenüber weniger zu irritativen Reaktionen (2)). Dazu gehört weiterhin der alte Mensch mit seiner trockenen und atrophischen Haut (36) sowie diejenigen Menschen mit atopischer Hautdisposition (23). Und schließlich findet sich in der hautgesunden Bevölkerung immerhin ein Anteil von 14%, der als überempfindlich bezeichnet werden konnte, 61% reagierten auf Irritantien normal, 25% wurden als hypoirritabel betrachtet (29). Befragt man aber die Bevölkerung, so stufen sich 52% der Frauen und 38% der Männer als hautempfindlich ein, 10% der Frauen und 6% der Männer meinten sogar „sehr empfindlich“ zu sein (93). Mit labortechnischen Methoden (z.B. Messung des Transepidermalen Wasserverlusts) läßt sich das

²⁶ So wirken Hautreizungen auch als Triggerfaktor einer Sensibilisierung (58), und sind deshalb keineswegs so trivial, wie lange angenommen. Und Individuen mit einer erhöhten Irritabilität erwerben leichter eine Sensibilisierung (81).

Kollektiv derjenigen mit erhöhter Hautempfindlichkeit sehr genau identifizieren (80), so daß dem Konzept der erhöhten Hautempfindlichkeit tatsächlich auch ein objektiver Parameter zugrunde liegt.

Die "Kosmetika-Unverträglichkeit" kann sich aber auch ausschließlich auf eine subjektive Missempfindung (Brennen, Stechen, Juckreiz) beschränken, ohne daß die Haut sichtbar verändert wäre. Ein häufiger Verursacher dieser rein subjektiven Irritationen ist Propylenglycol (31, 51). Wesentliches Merkmal ist das unmittelbare Auftreten dieser Empfindungen, überwiegend im Gesicht. Das Beschwerdebild wurde auch als "Kosmetik-Intoleranz-Syndrom" (51) bezeichnet. Bis zu 10% der Nutzer von Kosmetika sollen gelegentlich über diese nicht sichtbare Unverträglichkeit klagen (16, 51). Diese als „stinger“ bezeichnete Gruppe zeigt im Unterschied zum Gros der Bevölkerung eine "stechende" oder "brennende" Reizreaktion nach Anwendung von Milchsäure. Eine Beziehung zu nicht-immunologischen Hautreaktionen wie Contact Urticaria konnte nicht bestätigt werden (11). Bei einem gewissen Teil der Klagen läßt sich nun aber kein endogener oder exogener Faktor ermitteln, der die Beschwerden erklären könnte. Für solche Fälle wurde der Begriff der "dermatologic non-disease" gewählt (10). Diese Patienten sollen unter Dymorphophobie leiden und im allgemeinen depressiv gestimmt sein. Angesichts einer Kosmetika-Unverträglichkeit bezieht der Dermatologe derartige psychosomatische Krankheitsbilder allerdings meist erst als ultima ratio in die differentialdiagnostischen Erwägungen ein.

Allergische Reaktionen

Neben den passageren Unverträglichkeitsreaktionen, die zunächst meist als irritativ gedeutet werden und selten Anlaß für einen Arztbesuch sind, kommt den allergischen Reaktionen, die sich in der Regel als Kontaktekzem, seltener als Kontakturticaria (28, 45, 62), manifestieren, die größte Bedeutung zu. Systemische Reaktionen bis zur Anaphylaxie sind allerdings wohl eine große Ausnahme (21, 67, 68). Erscheint ein Patient mit einer Kontaktdermatitis, so ist vom Aspekt her die irritative oder allergische Genese nicht unbedingt offenbar. Zur diagnostischen Differenzierung ist in jedem Fall der Epikutantest indiziert. Ihn nicht einzusetzen, wurde schon mal als der größte Missbrauch des Tests bezeichnet (8). Hinzu kommt, daß oft die Reaktionen im Epikutantest überhaupt erst den Verdacht auf eine Kosmetika-allergie aufkommen lassen (1). In einer größeren Untersuchung hatten in der Hälfte der diagnostizierten Fälle weder der Arzt noch der Patient zunächst an die ursächliche Rolle der Kosmetika gedacht (1). Berücksichtigt man aber, daß überhaupt nicht immer das für die Testung wegweisende Symptom „Kontaktekzem“ vorliegen muß, sondern eine ganze Reihe anderer klinischer Symptome, die nicht den Anlaß für eine Testung

bieten, dann dürften sich einige Fälle von Kosmetikaallergie der Diagnose entziehen. So bot sich eine Parfüm-Allergie lediglich als Pruritus der Augenlider dar (bei Fehlen objektiver Entzündungszeichen), als seborrhoisches Ekzem oder als Psoriasis vulgaris, oder unter dem Bilde eines chronisch discoiden Lupus erythematodes (61).

Den allergischen Reaktionen kommt nun aus mehreren Gründen eine besondere Bedeutung zu. Zwar mögen sie insgesamt seltener auftreten, als die beschriebenen irritativen Reaktionen (18). Unter den klinisch relevanten Fällen jedoch überwiegen sie bei weitem (1, 5). Eine einmal eingetretene Sensibilisierung bleibt auch nach Weglassen des Produktes bestehen, anders als bei der irritativen Dermatitis. Auch andere Produkte, die das Allergen enthalten, können das Ekzem erneut zum Ausbruch bringen. So wird die Allergie zum unsichtbaren Stigma. Diese auch über den Bereich der Kosmetika hinausreichende Problematik wird an einem Beispiel deutlich: Patienten sensibilisieren sich durch Konservierungsmittel oder Duftstoffe, die in Kosmetika enthalten sind (16). Bei bestimmten Berufen oder auch Heimwerker-Tätigkeiten begegnen sie diesen (auch aerogen übertragenen) Substanzen, die z.B. in Farben oder Ölen enthalten sind, und erkranken erneut (78).

Vom allergischen Kontaktekzem ist häufig das Gesicht betroffen, dabei in einem hohen Prozentsatz ausschließlich die Augenlider (1, 12,). So fällt auf Grund der Ekzemlokalisierung bereits ein Verdacht auf Kosmetika, insbesondere, wenn z.B. ausschließlich die retroaurikuläre Region betroffen ist (61). Daß aber auch ein Handekzem, bei dem ja häufig eine berufliche Genese vorliegt, allzu häufig durch Kosmetika verursacht wird (41, 53, 61), gerät leicht in Vergessenheit. Als Ursache fielen besonders Hautpflegemittel, Nagelkosmetika, Make-up Präparate, Parfüms, Haarkosmetika und Deodorantien auf (1, 12, 14). Die im Epikutantest ermittelten Allergene waren vor allem den Duftstoffen, Konservierungsstoffen und Salbengrundlagen zuzuordnen, aber auch Dauerwellsubstanzen, Nagellackharze und Lichtfilter erscheinen in der Statistik (1, 14). Auch wenn die Anamnese zunächst nicht auf eine Kosmetikaunverträglichkeit hindeutet, so sollte dann daran gedacht werden, wenn Sensibilisierungen gegen eine der zu diesen Gruppen gehörenden Substanzen nachgewiesen werden. Die wichtigsten Allergene werden bereits in der sog. Standardreihe getestet (Duftstoffmix, Myroxylon Pereirae (Perubalsam), Kolophonium, Paraphenyldiamin, Parabene, Formaldehyd, Chlormethylisothiazolinon, Methylidibromoglutaronitril, Thiomersal, Wollwachsalkohole, Amerchol L 101, Cetylstearylalkohol). Andere müssen u.U. durch Zusatztests überprüft werden (wie Iodpropinylbutylcarbamate, Benzalkonium Chlorid, Bronopol, Quaternium 15, Imidazolidinyl-Urea, Diazolidinyl-urea, DMDM Hydantoin, Triclosan, oder Propylenglykol).

Ergebnisse der Untersuchungen des IVDK

Während im Kapitel III die wichtigen Allergene behandelt wurden, sind in diesem Teil die Patienten, bei denen der Verdacht auf eine Kosmetika-Unverträglichkeit bestand, zu Untergruppen zusammen gefasst, also eine Perspektive von der Exposition her gewählt. Dabei wird unterschieden zwischen Kosmetika, die auf der Haut verbleiben („leave-on“ Produkte), die abgespült werden („rinse-off“ Produkte), weiterhin Nagelkosmetika und Haarkosmetika/Friseurstoffe.

„Leave-on“-Kosmetika:

Bei der Leave-on Kosmetika-Exposition wird unterschieden zwischen den Kollektiven mit und ohne berufliche Verursachung der Dermatose. Diese Unterscheidung dient der Fokussierung auf Gruppen mit intensiverer Exposition bei beruflicher Kausalität. Dabei treten Problemallergene deutlicher hervor. Außerdem könnte sich das Allergenspektrum der beiden Gruppen partiell unterscheiden, mit Allergenen, die häufig nur in einer der Gruppen auftreten. Im IVDK analysierte Patientengruppen werden üblicherweise mit den demographischen, anamnestischen und klinischen Parametern des MOAHLFA-Index näher charakterisiert (Tab. III.4.3.2). Es ist erkennbar, daß sich die Patienten mit einer als ursächlich angenommenen Kosmetika (leave-on) Exposition von den übrigen epikutan getesteten („Rest“) in einer Reihe von Charakteristika unterscheiden: Der Frauenanteil ist deutlich größer. Die Patienten sind im Durchschnitt älter, womit auch der leicht erhöhte Anteil an Bein-Dermatitis (Unterschenkel-ekzem) zusammenhängen wird; auf den Sensibilisierungsfördernden Einfluß einer vorbestehenden Dermatose wie dem Unterschenkel-ekzem und Ulcus cruris wurde u.a. im kap. III.2.22. eingegangen). Deutlich häufiger war das Gesicht betroffen, mit über 30% die am häufigsten betroffene Region. Auch Patienten mit einer atopischen Dermatitis waren vermehrt vertreten, was durchaus mit der Notwendigkeit einer verstärkten Hautpflege dieser Patienten zu erklären wäre. Von diesen beiden Kollektiven unterscheidet sich das Kollektiv mit Berufsdermatose wiederum sehr deutlich: Im Vergleich zum „nicht -beruflichen“ (d.h. „BD nein“) Kollektiv war zwar der Anteil der Frauen ebenfalls hoch, aber die Patienten waren deutlich jünger. Weniger als die Hälfte war 40 Jahre oder älter. Der nochmals erhöhte Anteil an Patienten mit atopischer Dermatitis spricht dafür (und bestätigt frühere Untersuchungen), daß eine atopische Disposition für bestimmte Berufe ein Risikofaktor ist (42, 22). Der markanteste Unterschied ist aber in der Lokalisation der Dermatose zu erkennen: 78% wiesen ein Handekzem auf, die bei Berufsekzemen in der Regel vorherrschende Lokalisation, wohingegen das Gesicht eher selten betroffen war. Somit zeichnen die Parameter des MOAHLFA-Index ein in sich plausibles Bild der sich deutlich in ihrer Zusammen-

Expositionen: III. 4. 3. Kosmetika

setzung unterscheidenden Untersuchungskollektive. Trotz der Gemeinsamkeit in der ursächlich angenommenen Exposition (Leave-on Kosmetika) ist zu erwarten, daß sich die Kollektive „BD ja“ und „BD nein“ hinsichtlich ihrer Sensibilisierungen unterscheiden.

| Index | Variable | K2 und BD ja | | K2 und BD nein | | Rest | |
|-------|------------------|--------------|---------|----------------|---------|--------|---------|
| | | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent |
| M | Maenner | 277 | 26.9 | 3606 | 27.1 | 20219 | 39.3 |
| O | Berufsdermatose | 1030 | 100 | 0 | 0.0 | 8439 | 16.4 |
| A | Atop. Dermatitis | 294 | 28.5 | 2978 | 22.4 | 7857 | 15.3 |
| H | Hand-Dermatitis | 803 | 78.0 | 2151 | 16.2 | 14701 | 28.6 |
| L | Bein-Dermatitis | 22 | 2.1 | 1759 | 13.2 | 4458 | 8.7 |
| F | Face-Dermatitis | 85 | 8.3 | 4030 | 30.3 | 5183 | 10.1 |
| A | >=40 Jahre | 415 | 40.3 | 8649 | 65.1 | 30719 | 59.7 |

Tab. III.4.3.2.: Demographische, anamnestische und klinische Charakteristika, ausgedrückt im MOAHLFA-Index, der Patienten mit Verdacht auf Kosmetika (leave-on) verursachtes Kontaktekzem (Kontaktstoffkategorie „K2“) in den Subkollektiven mit („BD ja“) versus ohne („BD nein“) Verdacht auf berufliche Verursachung, sowie im Gesamt-Patientenkollektiv („Rest“)

Bei der Darstellung der Allergenspektren wurden jene Allergene ausgewählt, bei denen von einer Exposition durch Kosmetika auszugehen ist (Tab. III.4.3.3.). Zunächst soll das BD-nein Kollektiv mit dem Gesamtkollektiv verglichen werden (Anhang Tab IV.1). Signifikante Erhöhungen im Kosmetika (BD-nein) Kollektiv fanden sich bei folgenden Sensibilisierungen: Duftstoff-Mix, Perubalsam (Myroxolon Pereirae), ebenfalls einem Indikator für Duftstoff-allergien, Wollwachsalkohole und Amerchol L101 (einem Wollwachsalkohol-Derivat) sowie bei dem häufig in Kosmetika eingesetzten Konservierungsstoff Methylidibromoglutaronitril / Phenoxyethanol. Bemerkenswert ist, daß die Sensibilisierungsraten der anderen Konservierungsmittel (bzw. allgemeiner: Biozide) MCI/MI, Formaldehyd und der Parabene nicht erhöht waren, so daß die Sensibilisierungen gegen diese Stoffe wahrscheinlich nicht vorrangig durch Kosmetika hervorgerufen wurden, sondern durch medizinische Dermatika (im Falle der Parabene) oder durch berufliche Biozid-Exposition (im Falle von MCI/MI und Formaldehyd) (vgl.hierzu die Monographien zu diesen Substanzen Kap. III.2.).

Expositionen: III. 4. 3. Kosmetika

| Rang | | K2 / BD nein | | | | | | K2 / BD ja | | | | | | |
|------|--|--------------|------|-------|-------------|--------|------|------------|-----|-----|-------|-------------|--------|------|
| | | n | pos | % pos | % pos St. | 95% CI | | Rang | n | pos | % pos | % pos St. | 95% CI | |
| 2 | Duftstoff-Mix | 12640 | 1834 | 14.5 | 13.3 | 12.7 | 13.9 | 2 | 959 | 179 | 18.7 | 19.3 | 16.7 | 21.9 |
| 3 | Perubalsam | 12629 | 1509 | 11.9 | 10.5 | 10.0 | 11.1 | 4 | 966 | 97 | 10.0 | 10.4 | 8.4 | 12.4 |
| 5 | Wollwachsalkohole | 12642 | 797 | 6.3 | 5.6 | 5.2 | 6.0 | 12 | 966 | 47 | 4.9 | 4.9 | 3.5 | 6.4 |
| 7 | Amerchol L-101 | 10624 | 708 | 6.7 | 5.8 | 5.4 | 6.3 | 16 | 823 | 33 | 4.0 | 4.1 | 2.7 | 5.5 |
| 9 | MDBGN ¹⁾ + 2-Phenoxyethanol | 12208 | 559 | 4.6 | 4.3 | 3.9 | 4.7 | 7 | 932 | 78 | 8.4 | 9.1 | 7.2 | 11.1 |
| 15 | Terpentin | 12589 | 377 | 3.0 | 2.7 | 2.4 | 3.0 | 30 | 958 | 21 | 2.2 | 2.1 | 1.2 | 3.0 |
| 18 | MCI/MI ²⁾ | 12514 | 306 | 2.4 | 2.4 | 2.1 | 2.7 | 13 | 951 | 44 | 4.6 | 4.9 | 3.4 | 6.3 |
| 20 | Propylenglycol | 10753 | 248 | 2.3 | 2.3 | 2.0 | 2.6 | | | | | | | |
| 21 | Cocamidopropylbetain | 10520 | 247 | 2.3 | 2.5 | 2.2 | 2.9 | 24 | 772 | 22 | 2.8 | 3.0 | 1.7 | 4.3 |
| 24 | Formaldehyd | 12639 | 224 | 1.8 | 1.7 | 1.5 | 2.0 | 18 | 966 | 30 | 3.1 | 3.4 | 2.2 | 4.6 |
| 25 | Paraben-Mix | 12640 | 224 | 1.8 | 1.6 | 1.3 | 1.8 | | | | | | | |
| 28 | Cetylstearylalkohol | 12664 | 209 | 1.7 | 1.3 | 1.1 | 1.5 | | | | | | | |
| 30 | Eichenmoos absolue | 2391 | 162 | 6.8 | 6.5 | 5.5 | 7.5 | 15 | 273 | 36 | 13.2 | 14.0 | 9.7 | 18.3 |
| | p-Toluyldiamin | | | | | | | 17 | 159 | 32 | 20.1 | 18.5 | 10.1 | 26.8 |
| | Ammoniumpersulfat | | | | | | | 22 | 150 | 24 | 16.0 | 11.2 | 6.0 | 16.5 |
| | Isoeugenol | | | | | | | 25 | 291 | 22 | 7.6 | 7.7 | 4.5 | 10.8 |

1) Methylidibromoglutaronitril

2) (Chlor)-Methylisothiazolinon

Tab. III.4.3.3.:Sensibilisierungen gegen Kosmetika assoziierte Inhaltsstoffe bei Patienten mit Verdacht auf Kosmetika (leave-on) verursachtes Kontaktekzem (Kontaktstoffkategorie „K2“) in den Subkollektiven mit („BD ja“) versus ohne („BD nein“) Verdacht auf berufliche Verursachung. Der angegebene Rang bezieht sich auf die Position in der Rangfolge der 30 häufigsten Allergene („Hitliste“) im jeweiligen Subkollektiv. n = Anzahl der mit dem Allergen getesteten; pos und % pos = Anzahl bzw. Anteil (% pos st.: nach Standardisierung für Alter und Geschlecht) der Patienten mit einer allergischen (+, ++ oder +++) Reaktion, ergänzt um das 95% Konfidenzintervall (95% CI) des standardisierten Wertes

Expositionen: III. 4. 3. Kosmetika

Die Betrachtung des BD-ja Kollektivs läßt wie in einem Brennglas die Kosmetika-Allergene in ihrer Bedeutung deutlich hervortreten. Deutlich erhöhte (und nicht nur im Blickwinkel der Berufsdermatologie besonders unbefriedigende) Raten weisen die Duftstoffe des Duftstoff-Mixes, insbesondere Eichemoos und Isoeugenol, sowie der Konservierungsstoff MDBGN/Phenoxyethanol auf. Selbst die Quoten von MCI/MI, einem als Allergen seit langem bekannten Konservierungsstoff, der erst in den letzten Jahren erneut wieder in Kosmetika eingesetzt wird, und die Quoten von Formaldehyd waren signifikant erhöht, wohingegen die Parabene in der Liste der 30 häufigsten Allergene in diesem Subkollektiv gar nicht erscheinen. Hiermit wird erneut gezeigt, daß für die Paraben-Allergie besondere Dispositionsfaktoren vorliegen müssen, die hier offenbar fehlen (vgl. III.2.22.). Umso erstaunlicher ist es, daß die Wollwachsalkohole, die ja ebenfalls mit den Dispositionsfaktoren Alter und Unterschenkelektzem in Verbindung gebracht werden (vgl. III.2.8.) (und gemäß MOAHLFA-Index hier deutlich unterrepräsentiert sind (Tab III.4.3.1.)), nicht eine erniedrigte, sondern ebenfalls eine hohe Sensibilisierungsquote aufweisen (4,9% (CI:3,5-6,4) versus 5,6 (CI:5,2-6,0)). Gerade dieses Ergebnis macht deutlich, daß die Wollwachsalkohole auch als Kosmetika-allergene durchaus (und immer noch) von Bedeutung sein können. Von den übrigen drei Allergenen, die lediglich im BD-ja Kollektiv in Erscheinung treten, sind zwei Inhaltsstoffe von Haarkosmetika (siehe unten). Isoeugenol ist ein im Duftstoff-Mix enthaltener Duftstoff. Seine hohe Quote belegt erneut, daß es sich hierbei um einen besonders problematischen Duftstoff handelt.

Von den verschiedenen Salbengrundlagen erscheint Propylenglykol zwar auch noch in der Liste der 30 häufigsten Allergene, allerdings nur im nicht-beruflichen Kollektiv, und in gleicher Häufigkeit wie im Gesamtkollektiv (2,3% versus 2,1%). Gemessen an seiner weiten Verbreitung als Salbengrundlage, aber auch (wegen einer konservierenden Wirkung) als Nahrungsmittel- oder Medikamentenadditiv, sind Unverträglichkeiten gegen Propylenglykol selten, und meist irritativer und weniger allergischer Natur (77). Möglicherweise fördert es die Sensibilisierung gegen andere Substanzen (66). Bei einem Corticoid-Präparat, das ja eigentlich zur Behandlung von Ekzemen eingesetzt wird, kann das darin enthaltene Propylenglykol seinerseits zu einer Sensibilisierung und damit zu einem Ekzem führen. Ein gegen Propylenglykol allergischer Patient kann auch auf eine i.v. Injektion mit einem generalisierten Ekzem reagieren, wenn Propylenglykol als Hilfsstoff enthalten ist (24). Der Nachweis einer Propylenglykolallergie ist jedoch nicht einfach und erfordert ausreichende Erfahrung in der Beurteilung von Epikutantests (77).

Expositionen: III. 4. 3. Kosmetika

Von den übrigen in der Liste auftauchenden Salbengrundlagen mag Cetylstearylalkohol eine begrenzte Bedeutung zukommen. Es besteht nicht selten eine Begleit-Sensibilisierung mit den Wollwachsalkoholen (77) (siehe Kapitel III.2.20). Andere als Salbengrundlagen verwandte Substanzen wie die Sorbitane, Polysorbate, Polyethylenglycole sowie Isopropylmyristat (89) spielen als Allergene eine untergeordnete Rolle (77). Niedermolekulares (MG von 300 - 400) Polyethylenglycol verursacht durchaus allergische Reaktionen (vgl.77), in seiner festen Form (MG über 1000) ist es als seltenes Allergen anzusehen. Auch wenn auf die Polysorbate 40 und 80 einige allergische Reaktionen, in einem Fall gekoppelt mit Sorbitan Sesquioleat, beschrieben wurden (83), sprechen neuere Untersuchungen für die "fehlende Sensibilisierungspotenz" (77) und deuten eher auf fragliche (irritative) Reaktionen, die möglicherweise über eine Histaminfreisetzung pharmakologisch zu erklären sind (38, 55), (vgl. auch den Fall einer "Kontakturticaria" (50)). Demgegenüber scheint es tatsächlich, wenn auch selten, allergische Reaktionen auf die Sorbitane zu geben (77). Sorbitane sind, übrigens genauso wie PEG-Verbindungen (Polyethylenglykole) (33), nicht als "inerte" Vehikel zu betrachten, da sie mit der Freisetzung oder der Permeation von Inhaltsstoffen (auch von Epikutantestsubstanzen), positiv und negativ interferieren (38), ein Tatsache, die für die Applikation von kosmetischen Wirkstoffen von der Industrie als vorteilhaft angesehen werden mag, die aber in Verbindung mit allergenen Inhaltsstoffen sicher nicht ganz unproblematisch ist. Manches im Epikutantest (fälschlich) negative, in der Produkttestung positive Ergebnis mag hierin begründet sein.

Expositionen: III. 4. 3. Kosmetika

Rinse-off Kosmetika

Rinse-off-Produkte, also Kosmetika, die nicht auf der Haut verbleiben, sondern abgespült werden (wie Seifen, Syndets, Badezusätze), spielen als Allergie-auslösende Produkte erwartungsgemäß eine relativ untergeordnete Rolle. Dies zeigt eine (unveröffentlichte) IVDK-Auswertung von Testungen mit Produkten („Testung Patienten-eigenen Materials“) aus dem Jahre 1999. In diesem Jahr waren 6082 leave-on Produkte bei 1079 Patienten getestet worden. 192 Patienten (17,8%) hatten auf Produkte allergisch reagiert. Demgegenüber sah man nur bei 425 Patienten die Indikation zur Testung mit rinse-off Produkten. Davon reagierten (nur) 21 (4,9%) auf die rinse-off Produkte. So ist auch bei dieser Studie die Zahl der getesteten Fälle mit vermuteter Verursachung durch rinse-off Produkte deutlich kleiner (etwa 3.000) als das „leave-on Kollektiv“ (etwa 12.000) (Tab III. 4. 3.3. und III.4.3.5.).

| | | K23 und BD ja | | K23 und BD nein | | Rest | |
|-------|------------------|---------------|---------|-----------------|---------|--------|---------|
| Index | Variable | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent |
| M | Maenner | 81 | 29.5 | 1132 | 34.1 | 23213 | 36.7 |
| O | Berufsdermatose | 275 | 100 | 0 | 0.0 | 9194 | 14.5 |
| A | Atop. Dermatitis | 74 | 26.9 | 635 | 19.1 | 10676 | 16.9 |
| H | Hand-Dermatitis | 208 | 75.6 | 596 | 18.0 | 17169 | 27.1 |
| L | Bein-Dermatitis | 3 | 1.1 | 350 | 10.6 | 5919 | 9.3 |
| F | Face-Dermatitis | 26 | 9.5 | 694 | 20.9 | 8845 | 14.0 |
| A | >=40 Jahre | 105 | 38.2 | 2144 | 64.7 | 38186 | 60.3 |

Tab. III.4.3.4.: Demographische, anamnestische und klinische Charakteristika, ausgedrückt im MOAHLFA-Index, der Patienten mit Verdacht auf Kosmetika („rinse-off“) verursachtes Kontaktekzem (Kontaktstoffkategorie „K2“) in den Subkollektiven mit („BD ja“) versus ohne („BD nein“) Verdacht auf berufliche Verursachung, sowie im Gesamt-Patientenkollektiv („Rest“)

Beurteilt man die Zusammensetzung des rinse-off-Kollektivs und die Sensibilisierungen, so ist zu bedenken, daß sich die beiden Expositionen (leave-on und rinse-off) natürlich deutlich überschneiden, eine klare Trennung der Kollektive schwer möglich ist. Dies wird besonders deutlich bei den Fällen mit vermuteter beruflicher Verursachung. Hier sind die MOAHLFA-Indizes praktisch gleich. Im privaten Rinse-off-Kollektiv ist allerdings der Anteil der Männer größer und der Anteil an Gesichtsekrezen geringer. Das Aller-

Expositionen: III. 4. 3. Kosmetika

genspektrum unterscheidet sich nicht. Tendenziell erkennt man aber eine weniger große Rolle der Wollwachsalkohole. Die Salbengrundlage Cetylstearylalkohol fehlt in der Liste der 30 häufigsten Allergen. Hingegen fällt auf, daß die Reaktionsraten auf Cocamidopropylbetain (=Cocamidopropyldimethylglycin), als Schaumstabilisator und Verdickungsmittel Shampoos zugefügt, mit 3,3% (CI 2,5-4,1) signifikant erhöht ist gegenüber den 2,2 % (CI 2,1-2,4) im Gesamtuntersuchungskollektiv (Anhang Tab. IV.1). Daraus kann man andererseits schließen, daß das rinse-off-Kollektiv offenbar doch durch eine partiell zutreffende anamnestic Exposition definiert ist, da Sensibilisierungen durchaus als (zusätzlicher) Indikator für Expositionen betrachtet werden können. Daß der Substanz möglicherweise ein gewisses allergenes Potential zukommen könnte (63), trotz der häufigen irritativen, d.h. falsch positiven Reaktionen (35), zeigt insbesondere die Reaktionshäufigkeit von 4,4% (CI: 1,4 - 7,4) im beruflichen „rinse-off Kollektiv“. Würde es sich bei den Reaktionen auf CAPB ausschließlich um irritative Reaktionen handeln und damit Ausdruck einer besonderen Disposition (empfindliche Haut) sein, dann wäre eine Häufung bei besonders Exponierten nicht zu erwarten. Einschränkend ist allerdings festzustellen, daß in beiden rinse-off-Kollektiven der Anteil der Atopiker gegenüber dem Gesamtkollektiv (Tab. III.4.3.4.) erhöht ist, und deshalb ein höherer Anteil von Reizreaktionen auftreten können, als im Gesamtkollektiv. Es war vermutet worden, daß eine Verunreinigung, das Dimethylaminopropylamin, das eigentliche Allergen sei. Dies konnten wir nicht bestätigen (87). Wir betrachten nach wie vor die Ergebnisse der Testung mit CAPB mit Zurückhaltung. Die in Einzelfällen zu diagnostizierende Kontaktallergie sollte sich auf keinen Fall nur auf das Testergebnis stützen, sondern auch auf eine entsprechende Anamnese (Verwendung eines CAPB-haltigen Produktes) und das klinische Bild (u.a. Lokalisation).

Expositionen: III. 4. 3. Kosmetika

| | | K23 BD nein | | | | | | K23 BD ja | | | | | | |
|------|---|-------------|-----|-------|-------------|--------|------|-----------|-----|-----|-------|-------------|--------|------|
| Rang | | n | pos | % pos | % pos st | 95% CI | | Rang | n | pos | % pos | % pos st. | 95% CI | |
| 1 | Duftstoff-Mix | 3152 | 437 | 13.9 | 13.6 | 12.3 | 14.8 | 2 | 256 | 48 | 18.8 | 19.2 | 14.1 | 24.3 |
| 3 | Perubalsam | 3148 | 332 | 10.5 | 9.3 | 8.3 | 10.3 | 3 | 256 | 24 | 9.4 | 10.3 | 6.3 | 14.2 |
| 5 | MDBBGN ¹⁾ + 2-Phenoxyethanol | 3011 | 142 | 4.7 | 4.5 | 3.7 | 5.2 | 9 | 245 | 14 | 5.7 | 6.3 | 3.0 | 9.7 |
| 7 | Wollwachsalkohole | 3155 | 131 | 4.2 | 3.9 | 3.2 | 4.5 | 24 | 257 | 7 | 2.7 | 2.8 | 0.6 | 5.0 |
| 10 | Amerchol L-101 | 2357 | 120 | 5.1 | 4.7 | 3.8 | 5.5 | 28 | 218 | 5 | 2.3 | 2.2 | 0.2 | 4.2 |
| 12 | Terpentin | 3148 | 114 | 3.6 | 3.6 | 2.9 | 4.3 | 17 | 250 | 10 | 4.0 | 3.9 | 1.4 | 6.5 |
| 14 | MCI/MI ²⁾ | 3150 | 94 | 3.0 | 2.8 | 2.2 | 3.4 | 14 | 254 | 10 | 3.9 | 4.5 | 1.6 | 7.3 |
| 17 | Cocamidopropylbetain | 2377 | 71 | 3.0 | 3.3 | 2.5 | 4.1 | 20 | 219 | 9 | 4.1 | 4.4 | 1.4 | 7.4 |
| 18 | Formaldehyd | 3151 | 62 | 2.0 | 1.8 | 1.3 | 2.3 | 15 | 257 | 10 | 3.9 | 3.6 | 1.3 | 5.8 |
| 20 | Propylenglycol | 2387 | 55 | 2.3 | 2.4 | 1.7 | 3.1 | 23 | 217 | 7 | 3.2 | 3.3 | 0.8 | 5.8 |
| 25 | Paraben-Mix | 3153 | 46 | 1.5 | 1.3 | 0.9 | 1.7 | | | | | | | |
| | p-Toluyldiamin (freie Base) | | | | | | | 11 | 65 | 12 | 18.5 | 24.1 | 10.3 | 37.8 |
| | Eichenmoos absolue | | | | | | | 13 | 77 | 11 | 14.3 | 18.0 | 8.1 | 27.8 |
| | Isoeugenol | | | | | | | 16 | 75 | 10 | 13.3 | 15.7 | 6.2 | 25.2 |
| | Ammoniumpersulfat | | | | | | | 19 | 60 | 9 | 15.0 | 12.7 | 0.5 | 24.9 |
| | p-Aminoazobenzol (CI 11000) | | | | | | | 29 | 50 | 5 | 10.0 | 10.6 | 1.7 | 19.4 |

1) Methyl dibromoglutaronitril

2) (Chlor)-Methylisothiazolinon

Tab. III.4.3.5.: Sensibilisierungen gegen Kosmetika assoziierte Inhaltsstoffe bei Patienten mit Verdacht auf Kosmetika („rinse-off“) verursachtes Kontaktekzem (Kontaktstoffkategorie „K23“) in den Subkollektiven mit („BD ja“) versus ohne („BD nein“) Verdacht auf berufliche Verursachung. Der angegebene Rang bezieht sich auf die Position in der Rangfolge der 30 häufigsten Allergene („Hitliste“) im jeweiligen Subkollektiv. n = Anzahl der mit dem Allergen getesteten; pos und % pos = Anzahl bzw. Anteil (% pos st.: nach Standardisierung für Alter und Geschlecht) der Patienten mit einer allergischen (+, ++ oder +++) Reaktion, ergänzt um das 95% Konfidenzintervall (95% CI) des standardisierten Wertes

Expositionen: III. 4. 3. Kosmetika

Nagelkosmetika

Zwar sind Nagelkosmetika durchaus als Allergene bekannt. Im gesamten Untersuchungszeitraum war jedoch bei nur wenigen (etwa 160) der ursächliche Verdacht auf die Produktgruppe gelenkt worden ((Tab. III.4.3.6. und III.4.3.7.). Der Anteil an Männern in diesem Subkollektiv ist erwartungsgemäß verschwindend gering. Außerordentlich häufig war das Gesicht betroffen (72%), als sog. ektopische oder dislozierte Dermatose (s.u.). Daß es sich um ein besonderes ausgewähltes Kollektiv handelt, wird auch an den anderen Parametern des MOAHLFA-Index erkennbar.

| Index | Variable | Anzahl K22 | Prozent K22 | Anzahl Rest | Prozent Rest |
|-------|------------------|---------------|----------------|----------------|-----------------|
| M | Maenner | 16 | 8.7 | 24551 | 36.6 |
| O | Berufsdermatose | 22 | 12.0 | 9447 | 14.1 |
| A | Atop. Dermatitis | 48 | 26.2 | 11404 | 17.0 |
| H | Hand-Dermatitis | 48 | 26.2 | 18064 | 26.9 |
| L | Bein-Dermatitis | 4 | 2.2 | 6281 | 9.4 |
| F | Face-Dermatitis | 72 | 39.3 | 9554 | 14.2 |
| A | >=40 Jahre | 94 | 51.4 | 40566 | 60.4 |

Tab: III.4.3.6 Demographische, anamnestische und klinische Charakteristika, ausgedrückt im MOAHLFA-Index, der Patienten mit Verdacht auf Nagel-Kosmetika verursachtes Kontaktekzem (Kontaktstoffkategorie „K22“) im Vergleich zum Gesamt-Patientenkollektiv („Rest“)

Führende Sensibilisierungen, die durch die spezifische Exposition auch erklärt werden, sind die gegen verschiedene Acrylate (vgl. hierzu Kap. III.4.6). Toluolsulfonamid-Formaldehydharz spielt offenbar nicht mehr die wie früher herausragende Rolle (s.u.). Auf Diaminodiphenylmethan (DDM) reagierten 6,9% (3/59) der mit der Substanz getesteten. DDM tritt hauptsächlich als Zwischenprodukt in der chemischen Industrie bei der Herstellung von Isocyanaten, Farbstoffen und Kunststoffen auf. Als Härter in Epoxidharz-Systemen soll es im beruflichen Bereich wohl nicht mehr eingesetzt werden (91). Im Epikutantest werden nicht selten Begleitreaktionen (im Sinne einer Strukturkopplung / Kreuzreaktion) mit anderen para-substituierten Aromaten beobachtet, z.B. auf para-Phenylendiamin (PPD) zu 67%, so daß die Relevanz der Reaktionen bei häufig fehlenden Informationen zur spezifischen Exposition oft unklar bleibt (91). Andererseits war gerade die Quote der gegen den para-Stoff-Indikator PPD Sensibilisierten im gegeb-

Expositionen: III. 4. 3. Kosmetika

nen Kollektiv nicht erhöht, so daß hier möglicherweise der seltene Fall einer noch zu klärenden expositionsbezogenen Sensibilisierung vorliegt. Allerdings ist der Einsatz von DDM in Kosmetika aus toxikologischen Gründen unwahrscheinlich (91).

Andere, Kosmetika-assoziierte Allergene der Standardreihe zeigen sich in diesem Kollektiv als unauffällig.

| Rang | Allergen | n | n pos | % pos | % pos st | 95% CI | |
|------|---|-----|-------|-------|-------------|--------|------|
| 2 | 2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) | 62 | 22 | 35.5 | 24.5 | 16.0 | 33.0 |
| 3 | Ethylenglycol-dimethacrylat | 64 | 20 | 31.3 | 23.6 | 15.2 | 31.9 |
| 4 | Duftstoff-Mix | 167 | 19 | 11.4 | 12.0 | 4.7 | 19.2 |
| 5 | 2-Hydroxypropylmethacrylat (HPMA) | 41 | 15 | 36.6 | 25.1 | 14.8 | 35.3 |
| 6 | Methylmethacrylat | 67 | 13 | 19.4 | 14.0 | 7.1 | 20.9 |
| 7 | Perubalsam | 167 | 13 | 7.8 | 7.3 | 2.2 | 12.4 |
| 9 | Hydroxyethylacrylat | 37 | 12 | 32.4 | 21.7 | 10.7 | 32.7 |
| 11 | p-Phenylendiamin | 167 | 9 | 5.4 | 5.6 | 0.7 | 10.5 |
| 12 | Triethylenglycol-dimethacrylat (TEGDMA) | 63 | 9 | 14.3 | 10.4 | 3.9 | 17.0 |
| 15 | Toluolsulfonamid-Formaldehydharz | 41 | 7 | 17.1 | 13.0 | 4.2 | 21.8 |
| 16 | (Chlor)-Methylisothiazolinon (MCI/MI) | 166 | 6 | 3.6 | 5.1 | 0.0 | 11.1 |
| 18 | Terpentin | 165 | 6 | 3.6 | 2.6 | 0.5 | 4.6 |
| 20 | Amerchol L-101 | 125 | 4 | 3.2 | 2.2 | 0.1 | 4.3 |
| 21 | 4,4'-Diaminodiphenylmethan | 59 | 3 | 5.1 | 6.9 | 0.0 | 16.2 |
| 27 | Wollwachsalkohole | 167 | 3 | 1.8 | 1.3 | 0.0 | 2.7 |
| 29 | Campferchinon | 13 | 2 | 15.4 | 10.8 | 0.0 | 25.8 |

Tab. III.4.3.7.: Sensibilisierungen gegen Kosmetika assoziierte Inhaltsstoffe bei Patienten mit Verdacht auf Nagel-Kosmetika verursachtes Kontaktekzem (Kontaktstoffkategorie „K22“). Der angegebene Rang bezieht sich auf die Position in der Rangfolge der 30 häufigsten Allergene („Hitliste“) im Untersuchungskollektiv. n = Anzahl der mit dem Allergen getesteten; pos und % pos = Anzahl bzw. Anteil (% pos st.: nach Standardisierung für Alter und Geschlecht) der Patienten mit einer allergischen (+, ++ oder +++) Reaktion, ergänzt um das 95% Konfidenzintervall (95% CI) des standardisierten Wertes

Nagelkosmetika waren in einer amerikanischen Untersuchung die vierthäufigste Ursache für ein Kontaktekzem (Übersicht: 39), nach Hautpflegemittel, Haarkosmetika und make up (1), in anderen Untersuchungen rangieren sie gar an zweiter Stelle (14). Ganz überwiegend (über 90%) handelte es sich um allergische Reaktionen, die besonders das Gesicht, und hier die periorbitale Region, sowie die Hals/Nacken Region betrafen. Andere mögliche und unerwartete Ekzemlokalisationen sind der äußere Gehörgang, Vulva und Anus (17). Es handelt sich hier um Fälle sogenannter "ektopischer" oder

Expositionen: III. 4. 3. Kosmetika

„dislozierter“ Dermatitis, bei denen das Allergen nicht direkt aufgetragen, sondern mit den Händen übertragen wird (26). Ungewöhnliche Fälle von Unterschenkeleczemen traten (früher ?) dadurch auf, daß Frauen mit dem Nagellack die Laufmaschen von Strümpfen "klebten" (73). Unter den Inhaltsstoffen (Nitrocellulose, Acrylsulfonamid-Harz, Dibutylphthalat, Campher, Isopropylalkohol, Ethyl- und Butylacetat, Toluol und Pigmenten) war früher das wichtigste Allergen der Toluolsulfonamid-Formaldehydharz (14), der sich als Härter in den Nagellacken befindet. Im getrockneten Zustand ist die Allergenität deutlich reduziert. Wahrscheinlich erhöht die Anwesenheit von Formaldehyd in Härtern das Sensibilisierungsrisiko (20). (Nagellack selbst enthält normalerweise wenig oder kein Formaldehyd - zum Teil freigesetzt aus dem Formaldehyd-Harz (56)). Toluolsulfonamid-Formaldehydharz wird zunehmend durch Acrylate ersetzt, wodurch sich auch die Rangfolge in unserer Liste erklären ließe.

Das Lösungsmittel Toluol, das das Trocknungsverhalten verbessern und verhindern soll, daß sich die Farbpigmente absetzen und trennen, ist weniger als Allergen, denn als toxische Substanz von Belang. Sie wird in der MAK-Liste als "wahrscheinlich fruchtschädigend" klassifiziert, wenngleich eine Schädigung (durch Einatmen) bei der in Nagelkosmetika eingesetzten niedrigen Konzentration sehr unwahrscheinlich ist.

Ebenfalls eher von toxischer Relevanz sind die Aceton oder Ethylacetat enthaltenden Nagellackentferner, nicht nur deshalb, weil sie die Haut irritieren, im Falle des Ethylacetats auch sensibilisieren, oder die Nagelplatte angreifen (bis zur Onycholyse) (46), sondern auch, weil sie nach oraler Aufnahme durch Kinder zu lebensbedrohlichen Vergiftungen führen können, wenn es sich um die Entferner von künstlichen Nägeln handelt, die die Cyanidvorstufe Acetonitril enthalten (70).

Künstliche Nägel bestehen im wesentlichen aus Akrylharzen, polymerisierten Methacrylaten und Ethyl Cyanoacrylaten. Im noch nicht gehärteten Zustand oder als noch vorhandenes Monomer, das bei der Formgebung durch Feilen freigesetzt wird, können sie sensibilisieren. Methylmethacrylat wurde deshalb weitgehend durch Ethyl- und Butyl- und andere Methacrylatester ersetzt (52), ohne daß dadurch die Sensibilisierungen verhindert wurden (79). Hingegen scheinen die neueren Cyanacrylat-Präparate ("Krazy Glue") auch von Personen mit einer Methacrylat-Allergie vertragen zu werden (27), wenngleich auch Cyanacrylat Allergien vorkommen können (27). Eine unangenehme Folge einer Acrylat-Sensibilisierung können der permanente Nagelverlust (25) oder eine über längere Zeit persistierende Paraesthesie der Fingerspitzen sein (27). Bei unsach-

Expositionen: III. 4. 3. Kosmetika

gemäßiger Anwendung, wenn z.B. der Acrylat-Kleber mit Augentropfen verwechselt wird, kann es zu schweren unerwünschten Zwischenfällen kommen (19).

Haarkosmetika

Haarkosmetika sind als Kontaktallergene seit langem bekannt (Übersicht:86). Da für eine aktuelle Publikation eine Auswertung der Daten der Jahre 1995-2002 vorgenommen wurde (88), also den Zeitraum dieser Studie umfaßt, sollen die Ergebnisse dieser weiter gehenden Auswertung dargestellt werden. Es wurden hier, wie bei den vorherigen Abschnitten, die Kollektive mit einer vermuteten privaten versus einer beruflichen Verursachung gegenübergestellt. Im folgenden werden diese als „Kundinnen“ und als „Friseurinnen“ bezeichnet. Die Beschränkung auf das weibliche Geschlecht erfolgte, weil 92,2% der Patienten mit Verdacht auf Verursachung durch Haarkosmetika/Friseurstoffe Frauen waren. Im Beobachtungszeitraum waren 1217 Kundinnen (weder aktuell noch früher im Friseurberuf tätig) und 884 Friseurinnen (620 aktuell und 264 früher) mit beruflich bedingtem Kontaktekzem erfasst worden. Die Auswertung erfolgte jeweils bezogen auf zwei-Jahresabschnitte (Tab III.4.3.8). Die anamnestischen, demographischen und klinischen Parameter unterscheiden sich erheblich in den beiden Kollektiven: Die Friseurinnen waren deutlich jünger, es lag häufiger eine atopische Dermatitis vor, der Grund für die Untersuchung war sehr häufig ein sozialmedizinisches Gutachten, und es wurde neben dem allergischen Kontaktekzem auch häufig eine irritative Kontaktdermatitis diagnostiziert. Die größten Unterschiede zeigen sich jedoch in der anatomischen Lokalisation des Ekzems, die durch die unterschiedliche Exposition gegenüber Haarkosmetika bei den beiden Kollektiven plausibel zu erklären ist: Bei den Friseuren lag in fast 90% ein Handekzem vor, wohingegen bei den Kundinnen ganz überwiegend der Kopf, das Gesicht, oder der Hals betroffen waren (Tab. III.4.3.8.).

Zur Auswertung der Sensibilisierungen wurden Allergene der Friseurreihe und ausgewählte Allergene der Standardreihe zu Grunde gelegt. Die Sensibilisierungsraten (%) wie auch ihre Abhängigkeit von der Zeit (ausgedrückt in einer Odds Ratio) wurden wegen der unterschiedlichen Altersverteilung in einer logistischen Regressionsanalyse für den Faktor Alter adjustiert.

Expositionen: III. 4. 3. Kosmetika

| | Friseurinnen | Kundinnen |
|--|--------------|------------|
| N = | 884 | 1217 |
| ... im Zeitraum | | |
| 1995/96 | 218 | 266 |
| 1997/98 | 227 | 391 |
| 1999/00 | 219 | 257 |
| 2001/02 | 220 | 303 |
| Alter (Q1; Median; Q3) | 19; 24; 35 | 29; 46; 57 |
| Früheres atopisches Ekzem | 27.5% | 14.5% |
| <u>Indikation zur Testung:</u> Gutachten oder Verdacht auf Berufsdermatose | 73.1% | 3.3% |
| <u>Abschlußdiagnose:</u> allerg. KE | 52.6% | 38.9% |
| <u>Abschlußdiagnose:</u> irritat. KE | 36.8% | 7.6% |
| Lokalisation: Hände | 89.3% | 10.0% |
| Lokalisation: Kopf, Gesicht, Nacken, Hals | 3.5% | 65.4% |

KE = Kontakt Ekzem, Q1 (Q3) = 25%- (75%-) percentile

Tab. III.4.3.8.: Demographische Charakteristika der Friseurinnen und weiblichen Kunden, die zwischen 1995 und 2002 wegen des Verdachts auf allergisches Kontaktekzem in Kliniken des IVDK epikutan getestet wurden

Große und signifikante Unterschiede mit besonderer Belastung des Friseurberufs zeigen sich bei den Friseurstoffen Ammonium Persulfat (18,4% versus 4,4%), p-Tolulylendiamin (PTD) (22,3 vs. 13,9) und Glycerylmonothioglykolat (GMTG) (13,5 vs. 1,9) (Tab. III. 4.3.9). Von den Standardallergenen fallen im Friseurberuf die Konservierungsmittel MDBGN/PE (9,7 vs. 2,4; signifikant) und MCI/MI (3,8 vs. 1,6) auf. Nicht signifikant, aber tendenziell weiter erhöht sind die Farbvorstufe PPD (18,7 vs. 15,4) der Duftstoffmix (13,2 vs. 9,0), und der synthetische Duftstoff HMPC²⁷ (3,7 vs. 1,6%) (Tab. III.4.3.10). Signifikant sinkende Sensibilisierungsraten über die Zeit fanden sich bei den Friseuren beim GMTG, und den im Thiuram-Mix erfassten Gummihaltsstoffen, sowie tendenziell beim PPD und beim Duftstoff-Mix. Bei den Kundinnen ist hingegen ein signifikanter Anstieg bei den in oxidativen Haarfarben enthaltenen PPD und vor allem PTD und p-Aminophenol zu registrieren.

²⁷ Hydroxyisohehexyl –3 cyclohexen carboxaldehyd (z.B. Lyril ®) ist ein potenter allergener Duftstoff (Johansen JD et al Contact Dermatitis 48:310 (2003)), der nach IVDK-Studien mittlerweile auch in Deutschland allgemeine Bedeutung erlangte (Geier J. et al Contact Dermatitis 46:295 (2002)).

Expositionen: III. 4. 3. Kosmetika

| | | OR (95% CI) | 1995/96 | 1997/98 | 1999/00 | 2001/02 | total % | Adj. % | (95% CI) |
|----------------------------|----|-------------------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|-------------|
| Ammonium persulfat | F | 5.40 (3.76-7.92) | 25.2 | 29.4 | 22.1 | 27.6 | 26.1 | 18.4 | (15.7-21.0) |
| | K | | 3.1 | 2.3 | 5.4 | 6.8 | 4.2 | 4.4 | (3.0-5.7) |
| p-Toluylendiamin | F | 1.75 (1.34-2.29) | 29.5 | 23.7 | 21.2 | 24.8 | 24.8 | 22.3 | (18.8-25.9) |
| | #K | | 8.7 | 10.3 | 18.1 | 16.7 | 13.2 | 13.9 | (11.7-16.2) |
| p-Aminophenol | F | 0.66 (0.43-1.00) | 7.8 | 5.0 | 6.5 | 5.0 | 6.1 | 5.0 | (3.3-6.8) |
| | #K | | 3.6 | 4.8 | 9.3 | 8.9 | 6.5 | 7.2 | (5.4-8.9) |
| Hydrochinon | F | 0.37 (0.12-0.97) | 0 | 0 | 1.5 | 1.5 | 0.7 | 1.0 | (0.0-1.9) |
| | K | | 2.0 | 1.0 | 1.0 | 2.1 | 1.5 | 1.7 | (0.8-2.5) |
| m-Aminophenol | F | 0.62 (0.36-1.04) | 3.9 | 4.1 | 4.0 | 2.5 | 3.6 | 3.0 | (1.6-4.4) |
| | K | | 3.6 | 3.2 | 6.4 | 4.3 | 4.2 | 4.6 | (3.2-6.1) |
| Pyrogallol § | F | 0.81 (0.49-1.33) | 4.9 | 6.1 | 5.8 | 1.0 | 4.4 | 3.8 | (2.2-5.4) |
| | K | | 4.1 | 3.6 | 7.4 | 3.8 | 4.6 | 4.8 | (3.3-6.2) |
| Glyceryl mono-thioglykolat | #F | 8.28 (4.95-14.80) | 31.2 | 21.7 | 10.7 | 8.5 | 18.1 | 13.5 | (11.0-16.0) |
| | K | | 1.5 | 2.3 | 2.0 | 0.9 | 1.7 | 1.9 | (1.0-2.9) |
| Cocamidopropyl betain | F | 1.70 (0.89-3.29) | 4.4 | 2.9 | 3.0 | 1.9 | 3.1 | 3.2 | (1.6-4.8) |
| | K | | 2.2 | 1.7 | 1.7 | 2.5 | 2.0 | 1.9 | (1.1-2.8) |

signifikante Veränderung zwischen den Zeiträumen ($p < 0.05$, adjustiert für Alter)

§ Verwendung wurde verboten

Tab. III.4.3.9: Ergebnisse der Testung mit der Friseur-Reihe der DKG bei Friseurinnen (F) und weiblichen Kunden (K) mit Verdacht auf allergisches Kontaktekzem durch Haarkosmetika, IVDK 1995-2002

Expositionen: III. 4. 3. Kosmetika

| | | OR (95% CI) | 1995/96 | 1997/98 | 1999/00 | 2001/02 | total % | Adj. % | (95% CI) |
|---------------------------------------|----|------------------|---------|---------|---------|---------|-----------|--------|-------------|
| p-Phenylendiamin | F | 1.30 (1.00-69) | 27.6 | 22.5 | 20.3 | 17.2 | 22.0 | 18.7 | (15.4-22.0) |
| | #K | | 12.6 | 12.0 | 19.0 | 16.6 | 14.7 | 15.4 | (13.2-17.7) |
| Duftstoffmix | F | 1.43 (1.00-2.04) | 9.2 | 13.1 | 8.6 | 6.5 | 9.4 | 13.2 | (9.7-16.7) |
| | K | | 11.4 | 8.4 | 10.7 | 8.4 | 9.6 | 9.0 | (7.3-10.7) |
| Myroxylon Pereirae resin (Perubalsam) | F | 0.94 (0.60-1.47) | 1.9 | 5.8 | 7.0 | 3.2 | 4.5 | 6.9 | (4.3-9.6) |
| | K | | 7.5 | 8.3 | 6.8 | 7.3 | 7.6 | 6.9 | (5.4-8.3) |
| HMPC | F | 2.46 (0.59-9.98) | NT | NT | (NT) | 3.1 | 2.9 | 3.7 | (0.0-7.5) |
| | K | | NT | NT | (NT) | 2.3 | 2.2 | 1.6 | (0.2-3.0) |
| MDBGN+PE | F | 4.32 (2.33-8.20) | NT | 7.6 | 6.2 | 7.0 | 6.9 | 9.7 | (6.1-13.2) |
| | K | | NT | 2.3 | 2.2 | 3.6 | 2.7 | 2.4 | (1.4-3.5) |
| MCI/MI | F | 2.50 (1.28-4.96) | 3.9 | 3.9 | 1.0 | 5.3 | 3.4 | 3.8 | (2.0-5.7) |
| | K | | 2.0 | 2.2 | 2.1 | 0.4 | 1.7 | 1.6 | (0.9-2.4) |
| Formaldehyde | F | 0.76 (0.30-1.87) | 0.5 | 1.6 | 1.0 | 1.6 | 1.1 | 1.5 | (0.3-2.8) |
| | K | | 3.2 | 0.8 | 1.3 | 0.8 | 1.4 | 1.5 | (0.8-2.3) |
| Paraben Mix | F | 0.22 (0.03-2.00) | 0 | 0 | 0.5 | 0 | 1 von 760 | | |
| | K | | 0.4 | 0 | 0.9 | 1.9 | 0.7 | 0.7 | (0.2-1.2) |
| Thiuram mix | #F | 1.72 (0.82-3.65) | 3.9 | 4.7 | 0.5 | 0.5 | 2.4 | 2.6 | (1.1-4.1) |
| | K | | 0.8 | 1.7 | 1.3 | 2.7 | 1.5 | 1.5 | (0.8-2.2) |

HMPC=Hydroxymethyl pentylcyclohexene carboxaldehyde (z.B. Lyral ®)

MDBGN/PE= Methylidibromoglutaronitril/Phenoxyethanol (z.B. Euxyl K 400 ®)

MCI/MI= Clormethylisothiazolinon/ Methylisothiazolinon (z.B. Kathon CG ®)

NT = nicht (routinemäßig) getestet

signifikante Veränderung zwischen den Zeiträumen (p < 0.05, adjustiert für Alter)

Tab. III.4.3.10: Testergebnisse der Testung mit ausgewählten Allergenen der Standardreihe der DKG Friseurinnen (F) und weiblichen Kunden (K) mit Verdacht auf allergisches Kontaktekzem durch Haarkosmetika, IVDK 1995-2002

Expositionen: III. 4. 3. Kosmetika

Zusammenfassend läßt sich feststellen: Patientinnen, die im Friseurberuf tätig sind oder waren, unterscheiden sich von Patientinnen, die mit Haarkosmetika Kontakt hatten, in einer Vielzahl von Charakteristika. Bei den Friseuren sind die Hände exponiert, bei den Kundinnen bekanntlich der Kopf. Dementsprechend war auch das Ekzem bei den Friseurinnen an den Händen, bei den Kundinnen am Kopf, Gesicht und Hals lokalisiert. Die Allergene lassen sich den Wellmitteln, den Haarfärbemitteln und den Hilfsstoffen (z.B. Konservierungsmitteln) zuordnen (86). Bei den Friseuren spielte GMT, die „saure Dauerwelle“ eine herausragende Rolle als Allergen - in berufsdermatologischen Registern waren bis zu 50% der Friseure sensibilisiert (9), bis dann Mitte der neunziger Jahre die GMTG-haltigen Produkte vom Markt genommen wurden, und die Sensibilisierungsraten drastisch zurückgingen (Tab. III.4.3. 9) (90). Die immer noch diagnostizierten Fälle dürften wahrscheinlich auf „Alt-Sensibilisierungen“ zurückzuführen sein. Betrachtet man nur die Gruppe der Friseurinnen \leq 20 Jahre, dann sinkt die GMTG-Sensibilisierungsrate von 25/62 auf 3/55 (Daten nicht gezeigt). Bei Kundinnen spielte die GMTG-Sensibilisierung eine untergeordnete Rolle. Zu den Haarfärbemitteln gehört das Blondiermittel Ammoniumpersulfat, das zusammen mit H_2O_2 über eine oxidative Zerstörung des Melanins seine Wirkung entfaltet. Die Sensibilisierungsraten bei Friseuren sind seit langem deutlich erhöht geblieben (69, 85), auch in dieser Auswertung, und ohne einen erkennbaren Trend (Tab. Tab. III.4.3. 9). Auch bei Kundinnen erreicht der Stoff immerhin eine Sensibilisierungsrate von $> 4\%$.

Mit den Oxidationshaarfärbemitteln wird eine bleibende Veränderung der Haarfarbe angestrebt. Bei den Oxidationshaarfärbemitteln handelt es sich um "Parastoffe" wie para-Phenylendiamin (PPD) oder para-Toluylendiamin (PTD), die als Entwickler fungieren, und die mit farhtonnuancierenden Substanzen wie Resorcin, Hydrochinon oder meta-Aminophenol zusammen in das Haar penetrieren, und dort in situ durch ein Oxidationsmittel (im allgemeinen H_2O_2) über das p-Benzochinondiimin zu Farbpigmenten polymerisiert werden (85). Bis zum Abschluß dieses Prozesses bleiben die Oxidationshaarfärbemitteln als potente Allergene wirksam. Ihre Bedeutung als Allergen erhalten die para-Stoffe deshalb, weil sie auch zu anderen Zwecken, als dem des Haarfärbens, eingesetzt werden (z. B. als Kleiderfarbstoff) und der parastoff-sensibilisierte Patient dann durch entsprechende Expositionen über Kreuzreaktionen mit verwandten Stoffen gefährdet ist, zu denen sogar Medikamente (z.B. Benzocain) zählen können (91). Beobachten wir nun bei den Friseuren eine gleichbleibend hohe Sensibilisierungsrate gegenüber PTD, und auf hohem Niveau einen leicht abwärts weisenden beim PPD, so ist der Anstieg der Raten unter Kundinnen beim PPD und beim PTD auf 14,7% bzw 16,7% durchaus kritisch zu

Expositionen: III. 4. 3. Kosmetika

sehen. Die klinische Manifestation der Kontaktallergie ist oft schwer (Abb I.3.; S.5), und die Kreuzreaktivität mit anderen Parastoffen erhöht die Bedeutung der Sensibilisierung. Die Bemühungen um die Entwicklung nicht-sensibilisierender Haarfarben sollte intensiv fortgesetzt werden. Schließlich fallen bei den Friseurinnen, nicht aber bei den Kundinnen, die Konservierungsmittel MDBGN/PE und MCI/MI auf (Tab. III.4.3.10)., mit Raten von 9,7% und 3,8%. Formaldehyd hingegen ist offenbar kein Haarkosmetika-Allergen, und die Parabene sind vollständig zu vernachlässigen (1/760). Die sensibilisierungsrelevante Exposition gegenüber MDBGN bzw. MCI/MI gibt allerdings gewisse Rätsel auf. Von den häufig eingesetzten Arbeitsstoffen sind bekanntermaßen Shampoos, aber auch Flüssigseifen mit diesen Bioziden konserviert. Es könnten ggf. noch Haargele in Betracht kommen. Es handelt sich aber vornehmlich um rinse-off Produkte, von denen wir wissen (s.o.), daß das Risiko einer Sensibilisierung deutlich geringer ist, und selbst sensibilisierte Patienten Shampoos vertragen, die das jeweilige Biozid in niedriger Konzentration enthalten (32, 84). Als Erklärung könnte gelten, daß das rinse-off-Produkt mit einer extrem hohen Exposition für die Friseurin zu einem leave-on Produkt wird, wenn sie 10-30 mal täglich die Haare wäscht (85), und sich über 50% der Friseure mehr als 10x täglich die Hände waschen, und zwar mehrheitlich mit Flüssigseife (34). Nimmt man außerdem an, daß die Biozide in der Hornschicht ein Depot bilden, und daß von über 90% zwischenzeitlich auch noch Handschuhe getragen werden (34), von denen ein die Sensibilisierung fördernder Okklusiveffekt ausgeht, dann könnten die hohen Sensibilisierungsraten doch durchaus erklärt werden.

Es bleibt festzuhalten, daß von Haarfarben sowohl für die Friseurinnen, als aber auch seit neuestem für die Kundinnen eine nicht unbeträchtliche Gefährdung ausgeht. Friseurinnen sind darüber hinaus auch durch Konservierungsmittel gefährdet. Es sollten speziell für den Friseursalon Shampoos und Flüssigseifen angeboten werden, die ein nur sehr schwach allergen wirkendes Konservierungsmittel enthalten.

Die Auswertung unserer Daten zeigt, daß Kunden nur von einer begrenzten Zahl von allergenen Inhaltsstoffen, nämlich bestimmten Duftstoffen und bestimmten Konservierungsmitteln gefährdet werden (bzw. wurden, da aktuell sowohl bei Duftstoffen als auch Konservierungsmitteln Bemühungen zur Konzentrationsabsenkung im Gange sind). Die Haarfarben bleiben jedoch problematische Kosmetika. Die berufliche, und damit deutlich intensivere Exposition gegenüber Kosmetika hat allerdings auch deutlich höhere Sensibilisierungsraten zur Folge. In den entsprechenden Berufen sollten also die präventiven Bemühungen fortgesetzt werden.

Expositionen: III. 4. 3. Kosmetika

LITERATUR

- 1 Adams RM, Maibach HI. A five-year study of cosmetic reactions. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 1062-9.
- 2 Berardesca E, Maibach HI. Skin color and proclivity to irritation. in: T Menne, H I Maibach (Eds), "Exogenous dermatoses: Environmental dermatitis", CRC Press Boca Raton Ann Arbor Boston 1990: 65-70.
- 3 Berne B, Bostrom A, Grahnen AF, Tammela M. Adverse effects of cosmetics and toiletries reported to the Swedish Medical Products Agency 1989-1994. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 359-362.
- 4 Bolland R. 2001 - eine Duft-Odyssee oder quo vadis, Parfüm. *Seifen Öle Fette Wachse* 1993; 119: 778-81.
- 5 Broeckx W, Blondeel A, Dooms Goossens A, Achten G. Cosmetic intolerance. *Contact Dermatitis* 1987; 16: 189-94.
- 6 Bronaugh RL, Maibach HI. Cosmetic safety. in: JH Whittam, *Cosmetic safety - a primer for cosmetic scientists*, Marcel Dekker, New York Basel 1987: 11-51.
- 7 Byford JR, Shaw LE, Drew MG, Pope GS, Sauer MJ, Darbre PD. Oestrogenic activity of parabens in MCF7 human breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 80: 49-60.
- 8 Calnan ChD. The use and abuse of patch tests. in: HI Maibach (Ed), "Occupational and industrial dermatology", Year Book Medical Publishers, Chicago London, 2nd Ed 1987: 28-31.
- 9 Coenraads P-J, Diepgen TL. Risk for hand eczema in employees with past or present atopic dermatitis. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71: 7-13.
- 10 Cotterill JA. Dermatological non-disease: a common and potentially fatal disturbance of cutaneous body image. *Br J Dermatol* 1981; 106: 611-9.
- 11 Coverly J, Peters L, Whittle E, Basketter DA. Susceptibility to skin stinging, non-immunologic contact urticaria and acute skin irritation; is there a relationship?. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 90-95.
- 12 DeGroot AC. Contact allergy to cosmetics: causative ingredients. *Contact Dermatitis* 1987; 17: 26-34.
- 13 DeGroot AC, Beverdam EG, Ayong CT, Coenraads PJ, Nater JP. The role of contact allergy in the spectrum of adverse effects caused by cosmetics and toiletries. *Contact Dermatitis* 1988; 19: 195-201.
- 14 DeGroot AC, Bruynzeel DP, Bos JD, van-der-Meer HL, van-Joost T, Jagtman BA, Weyland JW. The allergens in cosmetics. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1525-9.
- 15 DeGroot AC. Adverse reactions to cosmetics. *BD 's-Hertogenbosch: A.C.de Groot, 1988.*
- 16 DeGroot AC. Cutaneous hazards associated with the use of cosmetics. R Marks, G Plewig (Eds) *The Environmental Threat to the Skin*, Martin Dunitz, London Martin Dunitz, London 1992: 173-6.
- 17 DeGroot AC, White IR. Cosmetics and skin care products. in: RJG Rycroft, T Menné, PJ Frosch (Eds) "Textbook of contact dermatitis", Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1995: 461-476.
- 18 DeGroot AC, Nater JP, van-der-Lende R, Rijken B. Adverse effects of cosmetics and toiletries: a retrospective study in the general population. *Int J Cosm Sci* 1988; 9: 255-9.
- 19 DeRespinis PA. Cyanacrylate nail glue mistaken for eye drops. *J Am Med Assoc* 1990; 263: 2301.
- 20 DeWit FS, DeGroot AC, Weyland JW, Bos JD. An outbreak of contact dermatitis from toluenesulfonamide formaldehyde resin in a nail hardener. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 280-3.
- 21 Diba VC, Statham BN. Contact urticaria from cinnamal leading to anaphylaxis. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 119.
- 22 Dickel H, Bruckner TM, Schmidt A, Diepgen TL. Impact of atopic skin diathesis on occupational skin disease incidence in a working population. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 37-40.

Expositionen: III. 4. 3. Kosmetika

- 23 Diepgen TL, Fartasch M, Hornstein OP. Kriterien zur Beurteilung der atopischen Hautdiathese. *Derm Beruf Umwelt* 1991; 39: 79-83.
- 24 Fisher AA. *Contact Dermatitis*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986/3.Aufl.
- 25 Fisher AA. Permanent loss of finger nails from sensitization and reaction to acrylic in a preparation designed to make artificial nails. *J Dermatol Surg Oncol* 1980; 6: 70-1.
- 26 Fisher AA. Regional contact dermatitis. in: AA Fisher, *Contact Dermatitis*, (ed 3), Lea & Febiger, Philadelphia 1986: 77-99.
- 27 Fisher AA, Baran RL. Adverse Reactions to Acrylate Sculptured Nails With Particular Reference to Prolonged Paresthesia. *Am J Contact Dermatitis* 1991; 2: 38-42.
- 28 Freeman S, Lee MS. Contact urticaria to hair conditioner. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 195-196.
- 29 Frosch P. *Hautirritation und empfindliche Haut*. Berlin: Grosse Verlag, 1985.
- 30 Frosch PJ. Irritant Contact Dermatitis. in: P J Frosch, A Dooms-Goossens, J-M Lachapelle, R J G Rycroft, R J Scheper (Eds) : *Current Topics in Contact Dermatitis*; Springer Berlin Heidelberg New York 1989: 385-98.
- 31 Frosch PJ, Kligman AM. A method for appraising the stinging capacity of topically applied substances. *J Soc Cosmet Chem* 1977; 28: 197-209.
- 32 Frosch PJ, Lahti A, Hannuksela M, Andersen KE, Wilkinson JD, Shaw S, Lachapelle JM. Chlor-methylisothiazolone/methylisothiazolone (CMI/MI) use test with a shampoo on patch-test-positive subjects. *Contact Dermatitis* 1995; 32: 210-17.
- 33 GD-Stellungnahme. Potential einer Penetrationsförderung durch Polyethylenglykol (PEG)-Verbindungen in Kosmetika. *DermaTopics* 2001; 1: 88.
- 34 Geier J, Uter W, Lessmann H, Schnuch A. "Früzeitige Erkennung allergener Stoffe bei beruflicher und nicht-beruflicher Exposition" (FaSt). Forschungsvorhaben des HVBG, der BGW und den BG-Bau. Abschlußbericht des IVDK. Sankt Augustin: Hauptverband der Gewerblichen Berufsgenossenschaften, 2002.
- 35 Geier J, Uter W, Pirker C, Frosch PJ. Patch testing with the irritant sodium lauryl sulfate (SLS) is useful in interpreting weak reactions to contact allergens as allergic or irritant. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 99-107.
- 36 Ghadially R, Brown BE, Sequeira-Martin SM, Feingold KR, Elias PM. The aged epidermal permeability barrier. Structural, functional, and lipid biochemical abnormalities in humans and a senescent murine model. *J Clin Invest* 1995; 95: 2281-2290.
- 37 Guin JD, Berry VK. Perfume sensitivity in adult females - a study of contact sensitivity to a perfume mix in two groups of student nurses. *J Am Acad Dermatol* 1980; 3: 299-302.
- 38 Hannuksela M, Kinnunen T. Effects of dermatological vehicles on the skin. in: T Menné, HI Maibach "Exogenous dermatoses: environmental dermatitis", CRC Press Boca Raton 1991: 195-207.
- 39 Hausen BM. Nagellack-Allergie. *Z Hautkr* 1994; 69: 252-62.
- 40 Held E. So moisturizers may cause trouble!. *Int J Dermatol* 2001; 40: 12-13.
- 41 Heydorn S, Menne T, Johansen JD. Fragrance allergy and hand eczema - a review. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 59-66.
- 42 Hornstein OP, Bäurle G, Kienlein Kletschka B. Prospektivstudie zur Bedeutung konstitutioneller Parameter für die Ekzemgenese im Friseur- und Baugewerbe. *Derm Beruf Umwelt* 1985; 33: 43-9.
- 43 Jackson EM. Cosmetics: substantiating safety. in: FN Marzulli, HI Maibach (Eds), *Dermatotoxicology - fourth edition*, Hemisphere Publishing Corp, New York 1991: 835-45.
- 44 Johansen JD, Andersen TF, Thomsen LK, Kjoller M, Menne T. Rash related to use of scented products. A questionnaire study in the Danish population. Is the problem increasing?. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 222-226.

Expositionen: III. 4. 3. Kosmetika

- 45 Katsarou A, Armenaka M, Ale I, Koufou V, Kalogeromitros D. Frequency of immediate reactions to the European standard series. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 276-279.
- 46 Kechijian P. Nail polish removers: are they harmful. *Sem Dermatol* 1991; 10: 26-8.
- 47 Leyden JJ. Risk assessment of products used on skin. *Am J Contact Dermatitis* 1993; 4: 158-62.
- 48 Loprieno N. Guidelines for safety evaluation of cosmetics ingredients in the EC countries. *Fd Chem Toxic* 1992; 30: 809-15.
- 49 Lüpke N-P. Kosmetische Mittel - Teil 2: Geschichte, Verträglichkeit und ökologische Aspekte. *TW Dermatologie* 1993; 23: 119-29.
- 50 Maibach H, Conant M. Contact urticaria to a corticosteroid cream: polysorbate 60. *Contact Dermatitis* 1977; 3: 350-1.
- 51 Maibach HI, Engasser PG. Cosmetic intolerance syndrome. *Semin Dermatol* 1986; 5: 273-6.
- 52 Maibach HI, Engasser PG. Dermatitis due to cosmetics. in: AA Fisher, *Contact Dermatitis*, Lea & Febiger Philadelphia, 3rd Edition 1986: 368-93.
- 53 Malten KE, van-Ketel WG, Nater JP, Liem DH. Reactions in selected patients to 22 fragrance materials. *Contact Dermatitis* 1984; 11: 1-10.
- 54 Marks/Jr JG. Allergic Contact Dermatitis from Cosmetics: How Common Is It?. *Cosm Toil* 1990; 105: 73-76.
- 55 Masini E, Planchenault J, Pezziardi F, Gautier P, Gagnol J-P. Histamine-releasing properties of polysorbate 80 in vitro and in vivo: correlation with its hypotensive action in the dog. *Agents & Actions* 1985; 16: 470-4.
- 56 Mast R. Nail products. in: JH Whittam, *Cosmetic safety - a primer for cosmetic scientists*, Marcel Dekker, New York Basel 1987: 265-313.
- 57 Matthies W. Verträglichkeitsbewertung von Kosmetika. *Parfümerie und Kosmetik* 1993; 74: 626-32.
- 58 McFadden JP, Smith HS, Basketter DA. Contact allergy irritancy and 'danger'. *Exp Dermatol* 2001; 10: 214-215.
- 59 Meding B, Liden C, Berglind N. Self-diagnosed dermatitis in adults. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 341-345.
- 60 Meynadier J, Meynadier JM, Marck Y. True cosmetic-induced dermatitis. in: R Baran, HI Maibach (Eds), *Cosmetic Dermatology*, Martin Dunitz, London 1994: 551-556.
- 61 Meynadier J-M, Meynadier J, Peyron J-L, Peyron L. Formes cliniques des manifestations cutanées d'allergie aux parfums. *Ann Dermatol Venereol* 1986; 113: 31-9.
- 62 Morrow JD. Release of markedly increased quantities of prostaglandin D2 from the skin in vivo in humans after the application of cinnamic aldehyde. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 62-67.
- 63 Mowad CM. Cocamidopropyl betaine allergy. *Am J Contact Dermatitis* 2001; 12: 223-224.
- 64 Nickoloff BJ. Immunologic reactions triggered during irritant contact dermatitis. *Am J Contact Dermatitis* 1998; 9: 107-110.
- 65 Nielsen NH, Linneberg A, Menne T, Maden F, Frolund L, Dirksen A, Jorgensen T. Allergic contact sensitization in an adult Danish population: two cross-sectional surveys eight years apart (The Copenhagen Allergy Study). *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 31-34.
- 66 Oleffe JA, Blondeel A, de Coninck A. Allergy to chlorocresol and propylene glycol in a steroid cream. *Contact Dermatitis* 1979; 5: 53-4.
- 67 Oshima H, Tamaki T, Oh-I T, Koga M. Contact anaphylaxis due to para-aminophenol and para-methylaminophenol in hair dye. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 359.
- 68 Pasche-Koo F, French L, Piletta-Zanin PA, Hauser C. Contact urticaria and shock to hair dye. *Allergy* 1998; 53: 904-905.

Expositionen: III. 4. 3. Kosmetika

- 69 Peters K-P, Frosch PJ, Uter W, Schnuch A, Arnold R, Bahmer F, Brasch J, Diepgen TL, Elsner F, Fuchs Th, Henseler T, Müller St, Schulze-Dirks A, Stary A, Zimmermann J. Typ IV- Allergien auf Friseurberufsstoffe. Ergebnisse des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK). *Dermatosen* 1994; 42: 50-57.
- 70 Rainey PM, Roberts WL. Diagnosis and misdiagnosis of poisoning with the cyanide precursor acetonitrile: nail polish remover or nail glue remover?. *Am J Emerg Med* 1993; 11: 104-8.
- 71 Rietschel RL. Irritant dermatitis: diagnosis and treatment. in: T Menné, HI Maibach (Eds), *Exogenous Dermatoses: Environmental Dermatitis*, CRC Press Boca Raton Ann Arbor Boston 1991: 375-9.
- 72 Rimkus G, Wolf M. Nachweis von Nitromoschusverbindungen in Frauenmilch und Humanfett. *Dtsch Lebensmittel Rdsch* 1993; 89: 103-7.
- 73 Rosenzweig R, Scher RK. Nail Cosmetics: Adverse Reactions. *Am J Contact Dermatitis* 1993; 4: 71-7.
- 74 Salminen WF, Integrating toxicology into cosmetic ingredient research and development. *Int J Cosm Sci* 2002; 24:217-224
- 75 Scheman A. Adverse reactions to cosmetic ingredients. *Dermatol Clin* 2000; 18: 685-698.
- 76 Schleusener A, Schnuch A, Klein G. Schutz vor allergenen Substanzen in kosmetischen Mitteln. *Bundesgesundheitsbl- Gesundheitsforsch- Gesundheitsschutz* 2001; 44: 690-694.
- 77 Schnuch A, Arnold R, Bahmer F, Brasch J, Diepgen TL, Enders F, Frosch PJ, Fuchs Th, Geier J, Henseler T, Müller St, Peters K-P, Schulze-Dirks A, Stary A, Uter W, Zimmermann J. Epikutantestung mit der Salbengrundlagenreihe - Ergebnisse des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK). *Dermatosen* 1993; 41: 176-83.
- 78 Schnuch A, Uter W, Geier J, Lessmann H, Hillen U. Kontaktallergien gegen Dispersionsfarben. Epidemiologische Überwachung durch den IVDK, Intervention des Umweltbundesamtes und erfolgreiche Primärprävention. *Allergo J* 2002; 11: 39-47.
- 79 Schubert H-J, Lindner K, Prater E. Kontaktallergie im Nagelstudio . *Z Hautkr* 1992; 67: 1067-9.
- 80 Seidenari S, Francomano M, Mantovani L. Baseline biophysical parameters in subjects with sensitive skin. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 311-315.
- 81 Smith HR, Holloway D, Armstrong DK, Basketter DA, McFadden JP. Irritant thresholds in subjects with colophony allergy. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 95-97.
- 82 Smith HR, Armstrong DK, Holloway D, Whittam L, Basketter DA, McFadden JP. Skin irritation thresholds in hairdressers: implications for the development of hand dermatitis. *Br J Dermatol* 2002; 146: 849-852.
- 83 Tosti A, Guerra L, Morelli R, Bardazzi F. Prevalence and sources of sensitization to emulsifiers: a clinical study. *Contact Dermatitis* 1990; 23: 68-72.
- 84 Tosti A, Vincenzi C, Smith KA. Provocative use testing of methylidibromoglutaronitrile in a cosmetic shampoo. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 64-67.
- 85 Uter W. Aktuelle Allergene. in: H-J Schwanitz, W Uter, B Wulfhorst, *Neue Wege zur Prävention - Paradigma Friseurkezem*, Universitätsverlag Rasch, Osnabrück 1996: 68-77.
- 86 Uter W. Epidemiologie und Prävention von Handkezemen in Feuchtberufen am Beispiel des Friseurhandwerks. Osnabrück: Universitätsverlag Rasch, 1999.
- 87 Uter W. Lack of patch test reactivity to 3-dimethylaminopropylamine in German hairdressers. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 231.
- 88 Uter W, Lessmann H, Geier J, Schnuch A. Contact allergy to ingredients of hair cosmetics in female hairdressers and clients - an 8-year analysis of IVDK data. *Contact Dermatitis*: accepted.
- 89 Uter W, Schnuch A, Geier J, Lessmann H. Isopropyl myristate - worth testing routinely ?. *Contact Dermatitis*: accepted.
- 90 Uter W, Geier J, Schnuch A, for-the-IVDK-study-group. Downward trend of sensitization to glyceryl

Expositionen: III. 4. 3. Kosmetika

- monoethioglycolate in German hairdressers. *Dermatology* 2000; 200: 132-133.
- 91 Uter W, Lessmann H, Geier J, Becker D, Fuchs Th, Richter G. Die Epikutantestung mit "Parastoffen". *Dermatol Beruf Umwelt* 2002; 50: 97-104.
- 92 Willis CM. Variability in responsiveness to irritants: thoughts on possible underlying mechanisms. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 267-271.
- 93 Willis CM, Shaw S, De Lacharriere O, Baverel M, Reiche L, Jourdain R, Bastien P, Wilkinson JD. Sensitive skin: an epidemiological study. *Brit J Dermatol* 2001; 145: 258-263.
- 94 Zhai H, Maibach HI. Moisturizers in preventing irritant contact dermatitis: an overview. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 241-244.

III.4.4. Lacke/Farben

Wie der Tabelle III.4.4.1. zu entnehmen ist, sind unter den Patienten, die wegen des Verdachtes auf eine Kontaktallergie durch Farben oder Lacke getestet wurden, Männer (57,6% vs. 36,0%), Patienten mit Handekzem (34% vs. 26,5%) und die jüngere Altersgruppe überrepräsentiert. Es zeigt sich darüber hinaus, dass die Häufung von Männern, Patienten mit Handekzem, und jüngeren Patienten unter denen mit Berufsdermatose noch akzentuiert ist.

| Index | Variable | K12 und BD ja | | K12 und BD nein | | Rest | |
|-------|------------------|---------------|---------|-----------------|---------|--------|---------|
| | | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent |
| M | Maenner | 310 | 78.5 | 317 | 57.6 | 23790 | 36.0 |
| O | Berufsdermatose | 395 | 100 | 0 | 0.0 | 9074 | 13.7 |
| A | Atop. Dermatitis | 94 | 23.8 | 138 | 25.1 | 11184 | 16.9 |
| H | Hand-Dermatitis | 283 | 71.6 | 187 | 34.0 | 17554 | 26.5 |
| L | Bein-Dermatitis | 5 | 1.3 | 27 | 4.9 | 6248 | 9.4 |
| F | Face-Dermatitis | 45 | 11.4 | 103 | 18.7 | 9451 | 14.3 |
| A | >=40 Jahre | 168 | 42.5 | 301 | 54.7 | 40083 | 60.6 |

Tab. III.4.4.1. Demographische, anamnestische und klinische Charakteristika, ausgedrückt im MOAHLFA-Index, der Patienten mit Verdacht auf Farben verursachtes Kontaktekzem (Kontaktstoffkategorie „K12“) in den Subkollektiven mit („BD ja“) versus ohne („BD nein“) Verdacht auf berufliche Verursachung, sowie im Gesamt-Patientenkollektiv („Rest“)

Folgende Allergene führten in der gesamten Patientengruppe gehäuft zu allergischen Reaktionen (Tab. III.4.4.2. im Vergleich zu Anhang Tab. IV.1): p-Phenylendiamin (PPD), (Chlor)-Methylisothiazolinon (MCI/MI), Epoxidharz, und Terpentin. Bei niedrigerer Testzahl fielen außerdem häufige positive Reaktionen auf p-Aminoazobenzol (PAAB) und Dispers Orange 3 (DO3) auf. Ein deutlich erweiteres Allergenspektrum stellt sich in den weiteren Subgruppenanalysen dar, besonders akzentuiert bei den Patienten mit Berufsdermatose (Tab. III.4.4.2. und 3.). Aufgrund der kleinen Stichprobengröße fallen in den Subgruppen zwar einzelne Allergene in der Hitliste besonders auf; diese

Einzelfälle haben jedoch in der Regel keine statistische Aussagekraft, wie man aus den 95%-Konfidenz-Intervallen entnehmen kann.

Aus der berufsdermatologischen und arbeitsmedizinischen Literatur ist bekannt, dass Maler und Lackierer bei ihrer beruflichen Tätigkeit einem großen Spektrum von Stoffen ausgesetzt sind, von denen etliche als Irritantien und Kontaktallergene bekannt sind [Dietz et al. 2001, Hillen et al. 2001]. Die beruflichen Tätigkeiten und Einsatzbereiche von Angehörigen dieser Berufsgruppe können sehr unterschiedlich sein, weshalb die Berufsbezeichnung allein relativ wenig Aufschluss darüber gibt, gegenüber welchen Stoffen der einzelne Betroffene exponiert ist. Unter den hier untersuchten dürften etliche sein, die beruflich oder privat klassische Maler- und Tapezierarbeiten in Häusern durchgeführten, und andere, die in unterschiedlichen Industriebereichen Lackier- und Beschichtungsarbeiten ausführten. Die Exposition gegenüber Gefahrstoffen ist bei Beschichtungsarbeiten sicherlich insgesamt höher als bei den klassischen Maler- und Tapezierarbeiten [Dietz et al. 2001]. Ein Teil der in diesem Berufszweig anzutreffenden Irritantien und Allergene ist relativ leicht flüchtig oder wird z. B. bei Spritzlackierarbeiten als Aerosol in die Raumluft abgegeben. Bekannt ist z. B. das aerogene Ekzem mit Befall des Gesichtes bei Sensibilisierung gegenüber Bestandteilen von Epoxidharz-Systemen oder bei Sensibilisierung gegenüber MCI/MI, das als Konservierungsmittel in Wandfarben eingesetzt wird [Schnuch et al. 2002].

Im Hinblick auf häufige Kontaktallergene zeichnet sich ab, dass Epoxidharze in diesem Expositionsfeld eine häufige Allergenquelle darstellen (siehe auch Kap. III.4.6.). Eine sehr hohe Quote positiver Reaktionen auf Epoxidharz wurde bereits bei den Malern und Lackierern mit Berufsdermatose festgestellt, die in den Jahren 1992 bis 1998 im IVDK getestet wurden [Hillen et al. 2001]. Die allergischen Reaktionen auf reaktive Verdünner, die nur bei einem Teil der Patienten getestet wurden, unterstreicht die bekannte Tatsache, dass nicht nur das in der Standardreihe enthaltene Epoxidharz auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether, sondern auch weitere Bestandteile von Epoxidharz-Systemen wie z. B. Härter und reaktive Verdünner relevante Allergene darstellen, und dass die alleinige Testung von Epoxidharz in der Standardreihe bei weitem nicht alle Fälle von Kontaktallergien gegen Bestandteile von Epoxidharz-Systemen aufdeckt. Da

jedoch für die meisten dieser Substanzen keine geeigneten Testpräparate zur Verfügung stehen, wird eine eigentlich erforderliche entsprechende Diagnostik nicht vorgenommen, und die Sensibilisierungen werden sicherlich seltener diagnostiziert, als sie in Wirklichkeit vorkommen [Geier et al. 2001]. Aus diesem Grund ist es dringend erforderlich, die häufigsten Bestandteile der aktuell in Deutschland eingesetzten Epoxidharz-Systeme zu ermitteln und eine entsprechende Testreihe zu konzipieren, die dann bei Exponierten mit Kontaktekzem zu überprüfen ist. Ein entsprechendes Forschungsvorhaben ist im IVDK und in der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe angelaufen.

Auffällig ist außerdem die erhöhte Sensibilisierungsquote gegenüber dem Konservierungsmittelgemisch MCI/MI. MCI/MI war in den letzten Jahren als Allergen in Wandfarben aufgefallen [Bentrop et al. 1999, Bohn et al. 2000, Hausen 1999], wobei nach dem Anstrich mit entsprechenden wässrigen Dispersionsfarben noch über mehrere Tage relevante Raumlufkonzentrationen von MCI/MI messbar waren [Roßkamp et al. 2001]. Wenn bei einer früheren Untersuchung des IVDK eine erhöhte Sensibilisierungsquote vorwiegend bei Personen festgestellt worden, die privat (und nicht beruflich) gegenüber Wandfarben exponiert waren, die im weiteren Zeitverlauf nach regulatorischer Begrenzung der Einsatzkonzentration rückläufig waren [Schnuch et al. 2002 (vgl. auch Tab. III.4.4.4)], so deutet sich bei beruflich Exponierten im Zeitvergleich eher ein Anstieg der Sensibilisierungen an, der eine weitere kritische Beobachtung erforderlich macht. (Tab. III.4.4.3.). Es ist gleichwohl zu hoffen, dass die bereits eingeleiteten Präventionsmaßnahmen, vor allem die Senkung der Einsatzkonzentration in Wandfarben [Schnuch et al. 2002] zukünftig doch zu einer weiteren Verminderung von Sensibilisierungen führen werden. Besonderes Augenmerk ist dabei auf Ersatzstoffe zu richten. Methyl-dibromoglutaronitril/Phenoxyethanol erscheint in dem beruflich exponierten Kollektiv erhöht (Tab. III.4.4.2.), und Bronopol taucht erstmals in der Liste der 30 häufigsten Allergene in der Auswertung des Zeitabschnitts 2000 / 01 auf (Tab. III.4.4.3.). Hingegen ist Benzisothiazolinon in dieser Expositionsgruppe noch nicht aufgefallen.

Bei einigen weiteren Allergenen konnten zwar erhöhte Reaktionsquoten festgestellt werden; die Unterschiede waren im Vergleich mit den übrigen Männern jedoch nicht immer deutlich. Zum Teil wurden hier dieselben Allergene beobachtet wie in der Datenanalyse des IVDK aus den Jahren 1992 bis 1998 [Hillen et al. 2001]. Auch dort fanden sich Häufungen von Kontaktallergien gegen p-Phenylendiamin und Terpentin. Während p-Phenylendiamin selbst in Farben und Lacken nicht eingesetzt wird, kann die Häufung der entsprechenden Sensibilisierungen auf Kontaktallergien gegenüber Azopigmenten hinweisen, die unter den in Farben und Lacken eingesetzten organischen Pigmenten die größte Gruppe darstellen [Hillen et al. 2001]. Eine Thiuram-Exposition kann in diesem Berufszweig nicht nur durch das Tragen von Gummihandschuhen gegeben sein, sondern auch über die Farben und Lacke selbst, in denen zum Teil Thiurame als Fungizide eingesetzt werden [Hillen et al. 2001]. Trotz erhöhter Sensibilisierungsquoten im beruflichen Kollektiv hat Terpentin als berufliches Allergen im Maler- und Lackierer-Handwerk im letzten Jahrzehnt im Vergleich zu früher an Bedeutung verloren. Bei den beiden in FaSt dokumentierten Patienten mit positiver Reaktion auf Terpentin handelt es sich um über 50-jährige Männer mit langjähriger beruflicher Tätigkeit. Wahrscheinlich liegen hier also Altsensibilisierungen vor.

| SUBSTANZ | K12 BD nein | | | | | | K12 BD ja | | | | | |
|--|-------------|-------|-------|-------------|--------|------|-----------|-------|-------|-------------|--------|------|
| | n | n pos | % pos | % pos st. | 95% CI | | n | n pos | % pos | % pos st. | 95% CI | |
| (Chlor)-Methylisothiazolinon (CMI/MI) | 500 | 32 | 6.4 | 5.1 | 3.2 | 7.1 | 352 | 16 | 4.5 | 6.0 | 2.0 | 10.0 |
| Epoxidharz | | | | | | | 363 | 39 | 10.7 | 5.9 | 3.4 | 8.4 |
| p-Phenylendiamin | 510 | 23 | 4.5 | 4.9 | 2.8 | 7.1 | 359 | 29 | 8.1 | 8.3 | 4.0 | 12.6 |
| Kobalt (II)-chlorid, 6*H2O | 510 | 19 | 3.7 | 5.3 | 2.9 | 7.7 | 359 | 25 | 7.0 | 12.2 | 6.5 | 17.9 |
| Kolophonium | 509 | 19 | 3.7 | 3.9 | 2.0 | 5.8 | 361 | 18 | 5.0 | 7.3 | 2.9 | 11.7 |
| Kaliumdichromat | 508 | 18 | 3.5 | 4.1 | 2.1 | 6.1 | 359 | 28 | 7.8 | 8.2 | 3.8 | 12.5 |
| MDBGN / PE (1) | 486 | 13 | 2.7 | 2.5 | 1.0 | 4.0 | 355 | 15 | 4.2 | 6.9 | 2.4 | 11.4 |
| Formaldehyd | 510 | 12 | 2.4 | 2.5 | 1.0 | 4.1 | 361 | 9 | 2.5 | 3.3 | 0.3 | 6.3 |
| Terpentin | 512 | 12 | 2.3 | 2.7 | 1.0 | 4.3 | 361 | 22 | 6.1 | 9.2 | 4.4 | 13.9 |
| p-Aminoazobenzol (CI 11000) | 142 | 11 | 7.7 | 12.0 | 5.2 | 18.7 | 140 | 15 | 10.7 | 4.9 | 2.6 | 7.3 |
| 4,4'-Diaminodiphenylmethan | 259 | 8 | 3.1 | 3.4 | 0.7 | 6.1 | 276 | 15 | 5.4 | 8.5 | 1.0 | 15.9 |
| Thiuram-Mix | 510 | 6 | 1.2 | 0.9 | 0.1 | 1.7 | 359 | 16 | 4.5 | 6.7 | 2.4 | 11.0 |
| Kolophonium-Mix (Hausen via IVDK) | 143 | 7 | 4.9 | 6.0 | 1.2 | 10.8 | | | | | | |
| p-tert.-Butylphenol-Formaldehydharz | 512 | 6 | 1.2 | 1.2 | 0.2 | 2.3 | | | | | | |
| Dispers Orange 3 (CI 11005) | 131 | 6 | 4.6 | 5.3 | 1.2 | 9.4 | | | | | | |
| N-Isopropyl-N'-phenyl-p-phenylendiamin | | | | | | | 367 | 10 | 2.7 | 1.4 | 0.5 | 2.2 |
| p-tert.-Butylcatechin | | | | | | | 106 | 9 | 8.5 | 8.6 | 0.0 | 19.4 |
| Phenylglycidylether | | | | | | | 89 | 7 | 7.9 | 3.5 | 1.0 | 6.0 |

1) MDBGN / PE : Methylidibromoglutaronitril / Phenoxyethanol

Tab. III.4.4.2.:Sensibilisierungen gegen Farben assoziierte Inhaltsstoffe bei Patienten (Männer und Frauen) mit Verdacht auf Farben verursachtes Kontaktekzem (Kontaktstoffkategorie „K12“) in den Subkollektiven mit („BD ja“) versus ohne („BD nein“) Verdacht auf berufliche Verursachung. Der angegebene Rang bezieht sich auf die Position in der Rangfolge der 30 häufigsten Allergene („Hitliste“) im jeweiligen Subkollektiv. n = Anzahl der mit dem Allergen getesteten; pos und % pos = Anzahl bzw. Anteil (% pos st.: nach Standardisierung für Alter und Geschlecht) der Patienten mit einer allergischen (+, ++ oder +++) Reaktion, ergänzt um das 95% Konfidenzintervall (95% CI) des standardisierten Wertes

| SUBSTANZ | K12 BD ja (Männer) 1995-97 | | | | | | K12 BD ja (Männer) 2000 -01 | | | | | |
|--|----------------------------|-------|-------|-------------|------|------|-----------------------------|-------|-------|-------------|------|------|
| | n | n pos | % pos | % pos st | ci_l | ci_u | n | n pos | % pos | % pos st | | |
| Epoxidharz | 122 | 14 | 11.5 | 11.9 | 6.0 | 17.8 | 81 | 16 | 19.8 | 19.7 | 11.1 | 28.3 |
| Kaliumdichromat | 123 | 12 | 9.8 | 10.1 | 4.6 | 15.6 | 79 | 8 | 10.1 | 10.2 | 3.5 | 16.9 |
| p-Phenylendiamin | 121 | 8 | 6.6 | 7.0 | 2.3 | 11.7 | 82 | 6 | 7.3 | 7.2 | 1.7 | 12.7 |
| Terpentin | 120 | 7 | 5.8 | 6.7 | 2.0 | 11.4 | 83 | 5 | 6.0 | 5.9 | 0.9 | 10.9 |
| p-Aminoazobenzol (CI 11000) | 49 | 6 | 12.2 | 14.9 | 3.7 | 26.1 | 42 | 3 | 7.1 | 8.2 | 0.0 | 17.4 |
| Kolophonium | 122 | 5 | 4.1 | 4.3 | 0.6 | 8.0 | 81 | 3 | 3.7 | 3.7 | 0.0 | 7.8 |
| 4,4'-Diaminodiphenylmethan | 88 | 4 | 4.5 | 5.1 | 0.2 | 10.1 | 73 | 4 | 5.5 | 5.1 | 0.3 | 10.0 |
| MDBGN / PE | 122 | 3 | 2.5 | 2.8 | 0.0 | 6.0 | 81 | 3 | 3.7 | 3.6 | 0.0 | 7.5 |
| (Chlor)-Methylisothiazolinon (CMI/MI) | 117 | 2 | 1.7 | 1.7 | 0.0 | 4.2 | 82 | 3 | 3.7 | 3.6 | 0.0 | 7.7 |
| p-tert.-Butylcatechin | 55 | 6 | 10.9 | 13.2 | 2.5 | 24.0 | | | | | | |
| N-Isopropyl-N'-phenyl-p-phenylendiamin | 123 | 5 | 4.1 | 4.2 | 0.6 | 7.9 | | | | | | |
| Dispers Orange 3 (CI 11005) | 24 | 4 | 16.7 | 16.8 | 1.1 | 32.5 | | | | | | |
| Kobalt (II)-chlorid, 6*H2O | 123 | 4 | 3.3 | 3.3 | 0.1 | 6.5 | | | | | | |
| Formaldehyd | 123 | 3 | 2.4 | 2.6 | 0.0 | 5.5 | | | | | | |
| Dispers Rot 17 (CI 11210) | 12 | 2 | 16.7 | 16.7 | 0.0 | 37.3 | | | | | | |
| Phenylglycidylether | | | | | | | 48 | 7 | 14.6 | 14.6 | 4.3 | 24.8 |
| Butylglycidylether | | | | | | | 46 | 3 | 6.5 | 6.3 | 0.0 | 13.5 |
| Cresylglycidylether | | | | | | | 63 | 4 | 6.3 | 5.9 | 0.4 | 11.4 |
| 2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) | | | | | | | 51 | 3 | 5.9 | 5.2 | 0.0 | 10.8 |
| BIS-GMA | | | | | | | 54 | 3 | 5.6 | 5.4 | 0.0 | 11.6 |
| Bronopol (2-Brom-2-nitropropan-1,3-diol) | | | | | | | 70 | 3 | 4.3 | 4.7 | 0.0 | 9.9 |
| p-tert.-Butylphenol-Formaldehydharz | | | | | | | 82 | 3 | 3.7 | 3.7 | 0.0 | 7.8 |

Tab. III.4.4.3. Sensibilisierungen gegen Farben assoziierte Inhaltsstoffe bei beruflicher Farben Exposition (K12) (siehe auch Kap. III.4.6.)

| SUBSTANZ | K12 BD nein (Männer) 1995-97 | | | | | K12 BD nein (Männer) 2000 -01 | | | | | |
|---------------------------------------|------------------------------|-------|-------|------------|------------|-------------------------------|-------|-------|------------|-----------|--|
| | n | n pos | % pos | % pos st | 95% CI | n | n pos | % pos | % pos st | 95% CI | |
| (Chlor)-Methylisothiazolinon (CMI/MI) | 116 | 11 | 9.5 | 9.6 | 4.1 15.2 | 81 | 3 | 3.7 | 3.5 | 0.0 7.3 | |
| Formaldehyd | 118 | 4 | 3.4 | 3.5 | 0.1 6.9 | | | | | | |
| p-Phenylendiamin | 118 | 3 | 2.5 | 2.2 | 0.0 4.7 | 81 | 2 | 2.5 | 2.5 | 0.0 5.9 | |
| MDBGN / PE | 119 | 3 | 2.5 | 2.4 | 0.0 5.2 | 75 | 1 | 1.3 | 1.3 | 0.0 3.9 | |
| 4,4'-Diaminodiphenylmethan | 63 | 2 | 3.2 | 2.8 | 0.0 6.6 | | | | | | |
| Chloracetamid | 74 | 2 | 2.7 | 2.8 | 0.0 6.8 | | | | | | |
| Terpentin | 118 | 2 | 1.7 | 1.4 | 0.0 3.4 | 82 | 3 | 3.7 | 3.6 | 0.0 7.7 | |
| Kaliumdichromat | 119 | 2 | 1.7 | 1.7 | 0.0 4.1 | 81 | 2 | 2.5 | 2.6 | 0.0 6.2 | |
| Kolophonium | 119 | 2 | 1.7 | 1.4 | 0.0 3.4 | 81 | 3 | 3.7 | 3.6 | 0.0 7.7 | |
| p-tert.-Butylphenol-Formaldehydharz | 119 | 2 | 1.7 | 1.7 | 0.0 4.1 | | | | | | |
| Ethylenglycol-dimethacrylat | 33 | 1 | 3.0 | 2.5 | 0.0 7.4 | | | | | | |
| Epoxidharz | 118 | 1 | 0.8 | 0.7 | 0.0 2.2 | | | | | | |
| Kobalt (II)-chlorid, 6*H2O | 119 | 1 | 0.8 | 1.0 | 0.0 3.0 | 81 | 1 | 1.2 | 1.2 | 0.0 3.4 | |

Tab. III.4.4.4. Sensibilisierungen gegen Farben assoziierte Inhaltsstoffe bei **privater** Farben Exposition (K12)

Literatur:

- Bentrop, I., Gall, H., Beyer, A.V., Peter, R.U.:
Aerogenes Kontaktekzem auf (Chlor)Methylisothiazolinon in einer Wandfarbe.
Allergo Journal **8**, 39-40 (1999)
- Bohn, S., Niederer, M., Brehm, K., Bircher, A.J.:
Airborne contact dermatitis from methylchloroisothiazolinone in wall paint.
Abolition of symptoms by chemical allergen inactivation.
Contact Dermatitis **42**, 196-201 (2000)
- Dietz, M.C., Schmittner, H., Triebig, G.:
Der Maler und Lackierer.
In: Konietzko, J., Dupuis, H. (Hrsg.): Handbuch der Arbeitsmedizin. 27. Erg.Lfg.,
Kapitel IV-9.13.3, ecomed-Verlag, Landsberg am Lech, 2001
- Geier, J., Uter, W., Lessmann, H., Schnuch, A.:
Epoxidharz-Allergien aus dermatologischer Sicht. Erkrankungen laut Informationsverbund
Dermatologischer Kliniken (IVDK).
Vortrag beim Workshop "Umgang mit Epoxidharzen" der Bau-Berufsgenossenschaft Frankfurt,
Frankfurt am Main, 25.06.2001
(Zusammenfassung unter www.gisbau.de in der Rubrik "Aktuelles")
- Hausen, B.M.:
Aerogene Kontaktdermatitis durch (Chlor)Methylisothiazolinon (Kathon ® CG) in Wandfarben.
Aktuelle Dermatologie **25**, 9-14 (1999)
- Hillen, U., Uter, W., Goergens, U., Goos, M.:
Berufliche Kontaktallergien bei Malern und Lackierern - Ergebnisse des Informationsverbundes
Dermatologischer Kliniken und der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe.
Dermatologie in Beruf und Umwelt **49**, 263-268 (2001)
- Roßkamp, E., Horn, W., Ullrich, D., Seifert, B.:
Biozidemissionen aus Dispersionsfarben. Teil 1: Emission von Isothiazolinonen.
Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft **61**, 41-7 (2001)
- Schnuch, A., Uter, W., Geier, J., Lessmann, H., Hillen, U.:
Kontaktallergien gegen Dispersionsfarben. Epidemiologische Überwachung durch den IVDK,
Intervention des Umweltbundesamtes und erfolgreiche Primärprävention.
Allergo Journal **11**, 39-47 (2002)

III.4.5. Baustoffe

Aus der Tabelle III.4.5.1. ist zu erkennen, dass hier fast ausschließlich Männer die Betroffenen sind. Außerdem dominieren unter den Patienten, die wegen des Verdachtes auf eine Kontaktallergie durch Baustoffe getestet wurden, Patienten mit Berufsdermatose und Patienten mit Handekzem.

| Index | Variable | K18 BD ja | | K18 BD nein | | Rest | |
|-------|------------------|-----------|---------|-------------|---------|--------|---------|
| | | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent |
| M | Maenner | 669 | 95.7 | 455 | 86.5 | 23224 | 35.3 |
| O | Berufsdermatose | 699 | 100 | 0 | 0.0 | 8770 | 13.3 |
| A | Atop. Dermatitis | 123 | 17.6 | 112 | 21.3 | 11168 | 17.0 |
| H | Hand-Dermatitis | 581 | 83.1 | 266 | 50.6 | 17149 | 26.0 |
| L | Bein-Dermatitis | 10 | 1.4 | 27 | 5.1 | 6235 | 9.5 |
| F | Face-Dermatitis | 33 | 4.7 | 53 | 10.1 | 9527 | 14.5 |
| A | >=40 Jahre | 378 | 54.1 | 315 | 59.9 | 39847 | 60.5 |

Tab. III.4.5.1.: Demographische, anamnestische und klinische Charakteristika, ausgedrückt im MOAHLFA-Index, der Patienten mit Verdacht auf durch Baustoffe verursachtes Kontaktekzem (Kontaktstoffkategorie „K18“) in den Subkollektiven mit („BD ja“) versus ohne („BD nein“) Verdacht auf berufliche Verursachung, sowie im Gesamt-Patientenkollektiv („Rest“)

Bei der Betrachtung der Allergen-Hitlisten fallen vor allem Kaliumdichromat und Epoxidharz auf, in beiden Fällen bei den Patienten mit Berufsdermatose wesentlich akzentuierter als bei den nicht-beruflichen Fällen. Sicherlich statistisch nicht signifikant, fällt aber auch eine Tendenz zur Häufung von Thiuram-Allergien auf (Tab. III.4.5.2.).

Der unter berufsdermatologischen Aspekten wichtigste Kontaktstoff im Bausektor ist Zement. Zement ist auch in Beton, Mörtel, Putz und Estrich enthalten. Zement ist hygroskopisch und hat abrasive Eigenschaften. Eine toxisch-irritative Dermatitis (mit Exsikkation der Haut) wird dadurch und durch den hohen pH-Wert (meist über 12) begünstigt. Als Betonverflüssiger oder Fließmittel werden in Deutschland Ligninsulfonate, Melaminsulfonate, Naphthalinsulfonate und Polyacrylate eingesetzt. Haut- und Schleimhautreizungen sind nach intensivem Kontakt mit diesen Stoffen möglich [Geier und Struppek 1995]. Wenngleich ein Bericht über Zementverätzungen

bei Kontakt mit ausgehärtetem Beton existiert (zwei Patienten, die im Regen mit nasser Kleidung möglicherweise schlecht ausgehärtete Betonsteine entluden), so gilt doch ausgehärteter Zement als dermatologisch unbedenklich, sowohl was irritative als auch was allergene Eigenschaften angeht. Zement ist vor allem wegen seines hohen Gehaltes an Calciumoxid, das sich mit Wasser zu Calciumhydroxid umsetzt, stark alkalisch (pH meist über 12). Dadurch können bei Hautkontakt Verätzungen bis hin zu Ulzerationen und Nekrosen auftreten, besonders wenn nasser Zement unter okklusiven Bedingungen und/oder Druck mit der Haut in Berührung kommt (Knien im nassen Zement, Hineinlaufen von nassem Zement in die Sicherheitsschuhe oder Gummistiefel, z.B. beim Gießen oder Glätten von Estrich oder Beton). Die Entwicklung von Zementulzera kann acht bis zwölf Stunden dauern, so daß nicht immer sofort nach Beendigung der Exposition Hautveränderungen sichtbar sind. Beim Arbeiten mit Zement ohne Handschuhe können toxische Paronychien (Erkrankung der Nägel) und subunguale (=unter der Nagelplatte gelegene) Nekrosen auftreten. Verätzungen, Zementulcera, toxische Paronychien und subunguale Nekrosen sind allerdings eher selten [Geier und Struppek 1995].

Das wichtigste Allergen im Zement ist das sechswertige Chrom, wie es z.B. auch im Kaliumdichromat vorliegt. Durch den Zusatz von Eisensulfat zum Zement wird das gut wasserlösliche sechswertige Chrom zu dreiwertigem Chrom reduziert, das im alkalischen Milieu des Zementes als wasserunlösliches Chromhydroxid vorliegt. In den skandinavischen Ländern konnte auf diese Weise die Prävalenz des allergischen Zementekzems reduziert werden [Avnstorp 1992]. Fliesenleger haben unter den Bauberufen das höchste Risiko, ein Chromatekzem zu erwerben [Rothe 1991].

Auch in der hier untersuchten Patientengruppe ist Dichromat das häufigste Kontaktallergen. Ein hoher Prozentsatz von Dichromat-Sensibilisierungen bei Patienten aus Bau-Berufen mit Berufsdermatose ist bei einer früheren IVDK-Datenanalyse beschrieben worden [Geier und Schnuch 1998]. Aufbauend auf den guten skandinavischen Erfahrungen wird derzeit in Deutschland mit einer Branchenregelung versucht, in dieser Hinsicht auf verschiedenen Ebenen präventiv wirksam zu werden. Hierzu gehört nicht nur die Reduktion des Chromatgehaltes in händisch verarbeitetem Zement, sondern auch die breitere Anwendung geeigneter Schutzhandschuhe (nitrilgetränkte Baumwollhandschuhe) und anderes mehr.

Epoxidharze (siehe auch Kapitel III.4.6.) werden in der Bauwirtschaft in vielen Bereichen angewendet, so z. B. für Fußbodenbeschichtungen, zur Rissverfüllung, bei der Betonsanierung usw., was die Häufung entsprechender Sensibilisierungen in dieser Patientengruppe erklärt. Es wird routinemäßig ein Epoxidharz auf Basis von Bisphenol-A-diglycidylether (BADGE) getestet. Es ist jedoch bekannt, dass auch andere Bestandteile von Epoxidharz-Systemen wie z. B. Härter und reaktive Verdüner, Kontaktallergien auslösen können. Da jedoch für die meisten dieser Substanzen keine geeigneten Testpräparate zur Verfügung stehen, wird eine eigentlich erforderliche entsprechende Diagnostik nicht vorgenommen, und die Sensibilisierungen werden sicherlich seltener diagnostiziert, als sie in Wirklichkeit vorkommen [Geier et al. 2001].

Die Sensibilisierungen gegen Thiurame und andere Gummiinhaltsstoffe, die besonders im beruflich exponierten Kollektiv hervortreten (Tab. III.4.5.2.), können am ehesten durch das Tragen von Gummihandschuhen erworben werden. Auch aus diesem Grund wäre es erforderlich, auf das Tragen von nitrilgetränkten Baumwollhandschuhen in diesem Berufszweig hinzuwirken, da diese Handschuhe in der Regel nicht unter Verwendung von Thiuramen hergestellt werden. Dass Tragen von Gummistiefeln eine Rolle spielen könnte, wird durch den sehr geringen Anteil an „Bein-Dermatitis“ (Tab. III.4.5.1.) eher unwahrscheinlich. Hingegen könnten Werkzeuggriffe aus Gummi noch von Bedeutung sein.

III.4.5. Baustoffe

| SUBSTANZ | K18 BD nein | | | | | | K18 BD ja | | | | | |
|--|-------------|-------|-------|------------|--------|------|-----------|-------|-------|-------------|--------|------|
| | n | n pos | % pos | % pos st | 95% CI | | n | n pos | % pos | % pos st | 95% CI | |
| Kaliumdichromat (1) | 506 | 42 | 8.3 | 7.8 | 3.5 | 12.1 | 658 | 260 | 39.5 | 26.9 | 15.6 | 38.1 |
| Kobalt (II)-chlorid, (1) | 506 | 20 | 4.0 | 3.4 | 0.6 | 6.2 | 658 | 100 | 15.2 | 7.4 | 3.3 | 11.5 |
| Terpentin | 501 | 17 | 3.4 | 5.7 | 1.6 | 9.8 | | | | | | |
| (Chlor)-Methylisothiazolinon (CMI/MI) (2) | 502 | 15 | 3.0 | 3.0 | 0.2 | 5.9 | 654 | 21 | 3.2 | 4.7 | 0.0 | 11.8 |
| p-Phenylendiamin (3) | 507 | 12 | 2.4 | 3.6 | 0.3 | 6.9 | 662 | 53 | 8.0 | 17.2 | 5.4 | 29.1 |
| Thiuram Mix (4) | 508 | 9 | 1.8 | 2.4 | 0.0 | 5.1 | 657 | 66 | 10.0 | 5.3 | 1.5 | 9.2 |
| Epoxidharz | 508 | 8 | 1.6 | 3.3 | 0.1 | 6.4 | 663 | 51 | 7.7 | 6.4 | 0.0 | 13.5 |
| N-Isopropyl-N'-phenyl-p-phenylendiamin (4) | 510 | 6 | 1.2 | 0.4 | 0.1 | 0.7 | 672 | 23 | 3.4 | 1.2 | 0.7 | 1.7 |
| 4,4'-Diaminodiphenylmethan (3) | | | | | | | 366 | 21 | 5.7 | 7.4 | 0.0 | 18.0 |
| Zink-diethyldithiocarbamat (4) | | | | | | | 677 | 19 | 2.8 | 1.0 | 0.5 | 1.4 |
| Mercapto-Mix ohne MBT (4) | | | | | | | 630 | 12 | 1.9 | 0.7 | 0.3 | 1.0 |
| Mercaptobenzothiazol (4) | | | | | | | 479 | 11 | 2.3 | 0.8 | 0.3 | 1.3 |
| N,N'-Diphenyl-p-phenylendiamin (4)) | | | | | | | 335 | 11 | 3.3 | 1.1 | 0.5 | 1.8 |
| Morpholinylmercaptobenzothiazol (4) | | | | | | | 336 | 10 | 3.0 | 1.0 | 0.4 | 1.6 |
| 1,3-Diphenylguanidin (DPG) (4 ?) | | | | | | | 414 | 9 | 2.2 | 4.7 | 0.0 | 12.7 |

- (1) Zement
 (2) Biozid (in Schalungsflüssigkeit ?)
 (3) Härter (bzw. Kreuzreaktionen mit)
 (4) Gummi

Tab. III.4.5.2.: Sensibilisierungen bei Patienten mit Verdacht auf durch Baustoffe verursachtes Kontaktekzem (Kontaktstoffkategorie „K18“)

Literatur:

Avnstorp, C.:

Cement Eczema. An epidemiological Intervention Study.
Acta Derm. Venereol., Suppl. **179**, 1-22 (1992)

Geier, J., Schnuch, A.:

A comparison of contact allergies among construction and non-construction workers attending contact dermatitis clinics in Germany: Results of the Information Network of Departments of Dermatology from november 1989 to july 1993.
American Journal of Contact Dermatitis **6**, 86-94 (1995)

Geier, J., Schnuch, A.:

Kontaktallergien im Bau-Hauptgewerbe. Eine Auswertung der Daten des Informationsverbunds Dermatologischer Kliniken (IVDK) 1994-1996.
Dermatosen in Beruf und Umwelt **46**, 109-114 (1998)

Geier J, Struppek K:

Anamnese-Auxilium für die berufsdermatologische Untersuchung von Maurern, Betonbauern, Fliesenlegern und Angehörigen verwandter Berufe.
Dermatosen in Beruf und Umwelt **43**, 75-80 (1995)

Geier, J., Uter, W., Lessmann, H., Schnuch, A.:

Epoxidharz-Allergien aus dermatologischer Sicht. Erkrankungen laut Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK).
Vortrag beim Workshop "Umgang mit Epoxidharzen" der Bau-Berufsgenossenschaft Frankfurt, Frankfurt am Main, 25.06.2001
(Zusammenfassung unter www.gisbau.de in der Rubrik "Aktuelles")

Rothe, A., Bräunlich, A.:

Zur Epidemiologie der Berufsdermatosen in der ehemaligen DDR.
in J. Ring (Hrsg.): Epidemiologie allergischer Erkrankungen, S. 83-97, Medizin Verlag München, München, 1991.

III.4.6. KUNSTSTOFFE und KLEBSTOFFE

Sowohl bei den untersuchten Patienten mit Kontakt zu Kunststoffen als auch bei den Patienten mit Kontakt zu Klebstoffen sind Männer mit 57,6% bzw. 62,6% im Vergleich zum restlichen Kollektiv deutlich stärker repräsentiert. Der Anteil an Patienten mit Verdacht auf Berufsdermatose ist ebenfalls deutlich erhöht (31,6% und 39,5% vs. 13,7%). In beiden Kollektiven mit Berufsdermatose findet sich erwartungsgemäß ein hoher Anteil an Handekzem (78,9% bzw. 72,8%) und ein sehr geringer Anteil an Beinekzemen.

Kunststoffe und *Klebstoffe* enthalten häufig ähnliche polymere Substanzen oder Präpolymere, unausgehärtete Kunststoffe in einigen Fällen auch ähnliche oder die gleichen allergenen Monomere wie sie in Klebstoffen vorkommen. Die zuweilen fließende Grenze zwischen beiden Kontaktstoffgruppen und die sich überschneidende Allergenexposition führt zu einem sehr ähnlichen Reaktionsspektrum, so dass zur Vermeidung unnötiger Redundanz die erfassten relevanten Allergene beider Kontaktstoffkategorien unter Berücksichtigung der jeweiligen speziellen Aspekte hier gemeinsam behandelt werden.

Der Begriff *Kunststoffe* umfasst eine große Gruppe von (polymeren) Stoffen, die je nach den erforderlichen physikalischen und chemischen Eigenschaften sowie den Anwendungsbereichen aus unterschiedlichsten, auch allergologisch sehr differenziert zu beurteilenden (monomeren) Komponenten hergestellt werden. Zu den Kunststoffen zählen beispielsweise so unterschiedliche Produkte wie Polyvinylchlorid (PVC), Polyethylen oder Polypropylen, Polytetrafluorethylen ('Teflon'), Polyester, Polystyrol, Polyamide (z. B. 'Nylon'), Kunststoffe auf Basis von Phenol- ('Bakelite), Melamin- oder Harnstoff-Formaldehyd-Harzen, Polyurethan-Schaumstoffe und zahlreiche weitere Kunststoffe einschließlich Co- und Mischpolymerisaten, die hier nicht alle aufgeführt werden können. Für weitere Informationen sei auf einige knappe Übersichten verwiesen [1, 2]. Auch auf die zahllosen in Kunststoffen eingesetzten stabilisierenden Zusatzstoffe (Weichmacher, Flammschutzmittel, UV-Schutzmittel, Antioxidantien) und die bei der Polymerisation verwendeten Vernetzungsmittel, Katalysatoren und Akzeleratoren (z. B. Kobaltnaphthenat) sowie die verwendeten Farbstoffe kann hier nicht eingegangen werden.

Klebstoffe können in zwei große Gruppen unterteilt werden, die physikalisch abbindenden Produkte und die Reaktionsklebstoffe. Physikalisch abbindende Klebstoffe enthalten zumeist organische Lösemittel (Alkohol, Aceton oder Toluol) oder Wasser ('lösemittelfreie Klebstoffe') in denen die eigentlichen Adhäsions-Stoffe gelöst oder dispergiert sind. Das Verdunsten des Lösemittels führt zum Klebeprozess, wobei Wasser-haltige Klebstoffe längere Trocknungszeiten benötigen. Zu diesen Klebstoffen zählen die Vielweckkleber ('Alleskleber'), Papierkleber, Leime, Kleister sowie Klebestifte. Als Bindemittel dienen 'natürliche' Substanzen (z. B. Kolophonium oder andere Harze; Stärke oder andere Kohlenhydrate; Proteine wie Albumin, Casein oder Gelatine; Latex; Bienenwachs, Schellack oder Gummi arabicum) oder synthetische Polymere (Methyl- oder Nitrocellulose; synthetischer Kautschuk; Polystyrol, Polyvinylchlorid, Polyvinylpyrrolidon, polymerisierte Acrylate oder Methacrylate; Polyester und andere Polymerverbindungen). Auch Schmelzkleber sowie Haftkleber (zum Beispiel auf Etiketten, Briefumschlägen oder Klebefolien und -filmen) sind physikalisch abbindende Klebstoffe.

Reaktionsklebstoffe enthalten zumeist kein Lösemittel und können daher auch dann eingesetzt werden, wenn eine Verdunstung des Lösemittels nicht oder nur sehr eingeschränkt möglich ist, beispielsweise zum Verkleben von Metall oder Keramik. Bei ihnen wird zwischen Ein- und Zwei-Komponenten-Klebern unterschieden. Bekanntestes Beispiel eines Ein-Komponenten-Klebstoffes ist der 'Sekundenkleber', bei dem Ester der Cyanacrylsäure (Cyanacrylate) rasch unter Einfluss der Luftfeuchtigkeit aushärten. Unter UV-Licht härtende Klebstoffe sind ebenso Ein-Komponenten-Systeme wie die Dichtungsmaterialien auf Silikon-Basis. Zwei-Komponenten-Systeme enthalten häufig Methacrylate, ungesättigte Polyesterharze oder Epoxidharze als Binder und Peroxide, Polyamine oder Dicarbonsäureanhydride als Härter; letztere werden aber nur bei heiß verarbeiteten Epoxidharzen eingesetzt.

Neben Lösemitteln und den eigentlichen Klebstoff-Komponenten können Klebstoffe auch Füllstoffe wie Kreide oder andere Mineralien, Verdickungsmittel, Weichmacher, Licht- und Alterungsschutzmittel sowie bei wasserbasierenden Systemen Konservierungsmittel enthalten.

Da von vielen Monomeren (wie Ethylen, Propylen, Styrol) aber auch von den vollständig (!) ausgehärteten Polymeren der allergologisch relevanten Monomere (wie Acrylate und Methacrylate, Diisocyanate, Epoxide) in der Regel keine Sensibilisierungsgefahr ausgeht, ist eine Sensibilisierung durch die 'normale' Handhabung

von Fertigprodukten nicht zu erwarten. Eine Sensibilisierungsquelle können allenfalls Restmonomere darstellen, wenn sie in unvollständig polymerisierten Produkten an die Oberfläche diffundieren oder auch beim Schleifen, Sägen oder Bohren derartiger Kunststoffe freigesetzt werden. Auch bei der Herstellung der Kunststoffe ist eine Exposition gegen sensibilisierende Monomere nicht zu erwarten, da die Fertigung fast stets in geschlossenen Systemen erfolgt, hier also höchstens ein akzidenteller beruflicher Hautkontakt möglich ist.

Ein privater Kontakt mit sensibilisierenden Monomeren, die auch zur Herstellung von Kunststoffen verwendet werden, ist nahezu ausschließlich durch den Kontakt mit entsprechenden Klebstoffen zu erwarten. Eine Ausnahme bilden hier jedoch Kunststoff-Produkte, die erst bei oder nach der Anwendung aushärten, wie im Falle der Nagellacke (siehe auch III.4.4). In diesen können Methacrylate als Ersatz für das relativ häufig als Allergen auffällige Toluolsulfonamid-Formaldehydharz vorkommen. Offenbar stellen Methacrylate mittlerweile bei den Patienten mit Nagellack-Exposition eine wesentliche Sensibilisierungsquelle dar (siehe III.4.4). Dies legt die Vermutung nahe, dass die bei den 'Kunststoff-Exponierten' ohne berufsbezogenes Kontaktekzem beobachteten Sensibilisierungen gegen Ethylenglycoldimethacrylat, 2-Hydroxyethylmethacrylat und Methylmethacrylat sehr wahrscheinlich auf die Exposition gegen derartige Nagellacke zurückzuführen sind und nicht auf die Exposition gegen Kunststoffe im engeren Sinne. Das einfachste Methacrylat, das Methylmethacrylat (MMA) wird beispielsweise in großem Ausmaß zur Herstellung von Polymethylmethacrylat-Kunststoffen eingesetzt (z. B. 'Plexiglas'), ohne dass in diesem Zusammenhang über Sensibilisierungen im privaten (oder beruflichen) Bereich berichtet wurde. Im außerberuflichen Bereich spielen Sensibilisierungen durch (Meth-)Acrylate in Klebstoffen offenbar nur eine untergeordnete Rolle.

Obwohl vielen Acrylaten (z. B. Ethyl-, Hydroxyethyl-, Hydroxypropylacrylat oder 1,6-Hexandioldiacrylat) eine ausgeprägtere sensibilisierende (und reizende) Wirkung zukommt als den Methacrylaten, sind letztere aus allergologischer Sicht aber insbesondere infolge des beruflichen Kontaktes bei Zahntechnikern bedeutungsvoll, da bei diesen fast immer ein direkter, häufiger Kontakt mit monomeren Methacrylaten, oder Monomer-haltigen Produkten bei der (manuellen) Herstellung von Zahn-Prothesen gegeben ist [2-6]. In Dental-Kunststoffen werden neben Methylmethacrylat vor allem 2-Hydroxypropylmethacrylat (2-HPMA; auch im Gemisch mit dem 1-Hydroxy-Isome-

ren), 2-Hydroxyethylmethacrylat (2-HEMA) und Ethylenglycoldimethacrylat (EGDMA) eingesetzt.

Bei der manuellen Verarbeitung von (Meth-)Acrylat-haltigen, unausgehärteten Kunststoffen bietet derzeit nur der 4-H-Handschuh („4-H-Glove“) [7] ausreichend Schutz vor einer Sensibilisierung; Fingerlinge aus 4-H-Material unter enganliegenden Handschuhen können bei feinmanuellen Tätigkeiten eine hilfreiche Alternative sein [5]. Mit Latex-, Vinyl- und Nitril-Handschuhen ist hingegen kein, bzw. allenfalls ein kurzfristiger Schutz möglich [7].

Aus anderen beruflichen Anwendungsbereichen, in denen ebenfalls Hautkontakt mit den monomeren Methacrylaten möglich ist, wurden nur einzelne Fälle einer Sensibilisierung beschrieben: Knochenzement in der Chirurgie oder Orthopädie [8]; Methacrylat-haltige Lacke (mit Acrylharz-Präpolymeren), Dichtungsmassen oder (anaerob härtende) Klebstoffe [9-12]; Methacrylate in Klebern oder Modelliermassen für künstliche Fingernägel (Kosmetikerinnen) [13,14]; UV-härtende Lacke für Druckplatten oder Siebdruckvorlagen [15,16], in denen neben hydroxylierten Methacrylaten vielfach multifunktionelle Methacrylate wie das genannte EGDMA aber auch 1,4-Butandiol-dimethacrylat oder Di-, Tetra- und Triethylenglycoldimethacrylat (TREGDMA) enthalten sein können.

Wegen der Vielzahl der Acrylate und der daher oft unvollständigen Kenntnis des Vorkommens der einzelnen Substanzen ist zuweilen für ein positives Testergebnis (zunächst) keine Relevanz zu ermitteln. Dies kann auch darin begründet sein, dass die Zusammensetzung der Produkte von den Herstellern offenbar nicht immer vollständig deklariert wird [17,18]. 'Verunreinigungen' der Hauptkomponenten mit homologen oder isomeren Verbindungen müssen evtl. ebenfalls berücksichtigt werden; z. B. EGDMA in TREGDMA. Außerdem sind immunologische Kreuzreaktionen zwischen einigen Methacrylaten möglich [19].

Epoxi-di(meth-)acrylate wie Bisphenol-A-diglycidylmethacrylat (BisGMA) stellen Allergene dar, die mit den übrigen Methacrylaten keine Allergenverwandschaft zeigen. Sie werden z. B. im Druckbereich und zur Papierveredelung [20] sowie aber ebenfalls in Dentalwerkstoffen eingesetzt. Sensibilisierungen durch den Kontakt mit Dentalwerkstoffen sind nicht nur bei Zahntechnikern, sondern auch (jedoch selten) bei Patienten aufgetreten [21]. Über Sensibilisierungen gegen BisGMA wurde auch bei

Patienten berichtet, bei denen zwar kein vorangehender Kontakt mit BisGMA, wohl aber mit Bisphenol-A-diglycidylether (BADGE) bzw. Epoxidharz ermittelt werden konnte, der auf eine immunologische Kreuzreaktivität hinweist. Epoxi-di(meth-)acrylate können zudem auch BADGE als Verunreinigung enthalten [22].

Epoxidharze (siehe III.2.23) sind hochpotente Allergene, die relativ schnell zu einer Sensibilisierung führen können, die sich bei erneuter Exposition oft in schweren Hauterscheinungen äußert. Bei Patienten mit ausgeprägter Sensibilisierung muss zusätzlich damit gerechnet werden, dass sie auch bei aerogener Exposition Hauterscheinungen entwickeln, unter Umständen also bereits dann, wenn an einem *benachbarten* Arbeitsplatz mit Epoxidharzen gearbeitet wird.

Epoxidharze stellen sowohl in der Gruppe der beruflich gegen 'Kunststoffe' als auch in der Gruppe der beruflich gegen 'Kleber' (exponierten Beschäftigten die bedeutendsten Allergene dar. Da Epoxidharze sowohl als Klebstoffe ('Zwei-Komponenten-Kleber') als auch als 'Kunststoffe' (z. B. für Laminierungen oder als Gießharze) eingesetzt werden, bestehen sich überschneidende Kontaktmöglichkeiten sowohl im dem Bereich der Kunststoff-Verarbeitung (z. B. Bootsbau, Rotorblätter-Produktion) [23,24] als auch im Baubereich [25,26] (siehe auch III.4.6).

Bei beruflichem Kontakt sind, in allerdings deutlich geringerem Umfang, auch Sensibilisierungen gegen die in Epoxidharzen eingesetzten Reaktivverdünner (Phenylglycidylether, Cresylglycidylether) zu verzeichnen. Phenyl- und Cresylglycidylether sind als Allergene in Epoxidharzen seit langem bekannt, wobei häufig gleichzeitige Reaktionen gegen beide Allergene auftreten [27-34]. Härter (mit Ausnahme von Isophorondiamin) weisen in unserem Datenbestand keine entsprechende Sensibilisierungshäufigkeit auf. Dies mag jedoch auch daran liegen, dass inzwischen vermehrt weniger stark sensibilisierende Härter in Form von Polyamin- bzw. Polyamid-Addukten eingesetzt werden. Sensibilisierungen gegen Isophorondiamin als Härter-Bestandteil von Epoxidharzen sind in der Literatur mehrfach beschrieben worden [35-40]. Es wurde auch über iatrogene Sensibilisierungen durch den Epikutantest mit 1%-5% Isophorondiamin berichtet [41]. Tierexperimentelle Befunde im Maximierungstest waren ebenfalls positiv [42].

Die Sensibilisierungen gegen das früher (!) [28] als Härter eingesetzte 4,4'-Diaminodiphenylmethan sind sehr wahrscheinlich als 'Alt-Sensibilisierungen' anzusehen.

Möglicherweise bestehen hier aber auch immunologische Kreuzreaktivitäten mit anderen aromatischen Härtern oder aber auch mit weiteren para-disubstituierten aromatischen Aminverbindungen (wie das in den Tabellen ebenfalls aufgeführte p-Phenylendiamin) aus anderen Kontaktbereichen (siehe auch [43-46]). Sowohl bei den Härtern als auch bei den Reaktivverdünnern muss jedoch berücksichtigt werden, dass nur für wenige der zahlreichen Substanzen kommerzielle Testzubereitungen verfügbar sind und eine Sensibilisierung daher zu selten diagnostiziert wird [47]. Die wesentlich geringere Bedeutung der Epoxidharz-Sensibilisierung im privaten Bereich spiegelt sich in der relativ niedrigen Sensibilisierungshäufigkeit von 2,3% wider. Ursächlich dürfte hier der Kontakt im Hobby-Bereich mit Epoxidharz-haltigen Klebstoffen oder Gießharzen sein. Reaktivverdünner oder Härter stellen in diesem Bereich (mit der oben angeführten Einschränkung) offenbar keine bedeutenden Allergene dar.

Die im privaten Bereich und bei beruflichem Kontakt aufgetretenen Sensibilisierungen gegen p-tert-Butylphenol-Formaldehydharz dürfte vor allem auf Kontakt mit Klebstoffen zurückzuführen sein, da die Substanz für Kunststoffe im eigentlichen Sinne nicht eingesetzt wird. p-tert-Butylphenol-Formaldehyd-Harze, aus der Basenkatalysierte Kondensation von p-tert-Butylphenol und einem Überschuss Formaldehyd (selbsthärtende Harze vom 'Resol'-Typ), werden vor allem in Klebern für Leder, Kunststoffe oder synthetisches Gummi ('Neopren-Kleber') in einer Vielzahl von Anwendungsbereichen eingesetzt. In den heute verwendeten Harzen ist nur noch ein sehr geringer Teil an nicht umgesetztem p-tert-Butylphenol nachzuweisen (z. B. [48]). (Auch Formaldehyd spielt, wie die nur gering erhöhten Reaktionsquoten zeigen, bei der Exposition gegen Klebstoffe keine wesentliche Rolle). Für die allergene Wirkung der p-tert-Butylphenol-Formaldehyd-Harze sind daher offenbar vor allem niedermolekulare Kondensationsprodukte verantwortlich [49-58], möglicherweise aber auch das mittlerweile in derartigen Harzen nachgewiesene p-tert-Butylbrenzkatechin [59]. Die meisten Berichte über eine Sensibilisierung durch p-tert-Butylphenol-Formaldehyd-Harze betreffen Schuster [51,60-62] oder Patienten mit Kontaktekzem durch Schuhe [63-66] (siehe auch III.4.2). Außerdem wurde über Hautreaktionen auf Armbänder von Uhren [67,68], Sportbandagen [69] und in je einem Fall durch einen Markierstift [49], einen 'lip-liner' [70] sowie Kleber für Etiketten [71] und eine Hörhilfe [72] berichtet. Weitere Fallberichte sind in einer Übersicht [73] zusammengefasst. Mit etwa

0,5 bis 3,9% werden international recht unterschiedliche Prävalenzen positiver Testreaktionen auf p-tert-Butylphenol-Formaldehyd-Harz berichtet [73], wobei offenbar in südlichen Ländern, z. B. Portugal [66] häufiger Reaktionen auf das Harz auftreten als in nördlichen Ländern wie z. B. Nordirland [74]. Neuere Studien berichten über positive Reaktionen bei 7,5% von 373 Patienten [75] und 9,7% von 350 konsekutiv getesteten Patienten [76]. In den Kliniken des IVDK war die Prävalenz in den Jahren 1992 bis 1996 mit 0,9 bis 1,1% [77] dagegen vergleichsweise ebenso gering wie in dem hier untersuchten Zeitraum.

Des Weiteren findet sich insbesondere bei den Patienten, die im privaten Bereich gegen Klebstoffe exponiert waren im Vergleich zum Gesamtkollektiv eine deutliche höhere Quote positiver Reaktionen (standardisiert 9,8% vs. 3,9%) auf Kolophonium (siehe III.2.7), die sich wahrscheinlich mit der Verwendung von Kolophonium (sowohl natives, als auch modifiziertes) in Klebstoffen vor allem für Pflaster erklärt.

Benzoylperoxid (Dibenzoylperoxid) wird technisch als Katalysator in der Gummi- und Kunststoffherstellung, z. B. zur Polymerisation von Styrol, Buna S oder Acrylat- und Methacrylat-Monomeren verwendet. Als starkes Oxidationsmittel wird es auch zur Bleichung von Fetten, Ölen und Wachsen sowie früher zur Bleichung von Mehl eingesetzt. Medizinische Anwendung fand das auch antibakteriell wirksame Benzoylperoxid in der Ulcus-cruris-Therapie sowie auch heute noch in der Akne-Behandlung. Benzoylperoxid gehört zu den Allergenen, deren Testung problematisch ist, mit bei einem Reaktionsindex von 0,0 und einem hohen Anteil an einfach positiven Reaktionen [78]. Da für diese Reaktionen nur selten eine klinische Relevanz nachzuweisen ist, sind schwach positive Reaktionen auf 1% Benzoylperoxid sehr wahrscheinlich als unspezifische Reaktionen, durch die ausgeprägte Reizwirkung der Substanz zu bewerten. Allein anhand der recht hohen Reaktionsquoten auf Benzoylperoxid (mit etwas höheren Quoten bei den beruflich exponierten) ist daher keine Abschätzung der Bedeutung dieses Allergens bei entsprechendem Kontakt möglich. Erst eine nähere Untersuchung der Reaktionsmuster sowie eine detaillierte Überprüfung der klinischen Relevanz könnte hier zu einer Klärung beitragen.

Besonders häufig fanden sich positive Reaktionen in älteren Untersuchungen bei Ulcus-cruris-Patienten [79-81], die längere Zeit mit bis zu 20% Benzoylperoxid auf strukturell stark geschädigten Hautflächen behandelt wurden und zudem aufgrund der Primärerkrankung besonders für die Ausbildung einer Kontaktsensibilisierung

prädisponiert sind. Eine mehrmonatige, tägliche Anwendung im Rahmen einer Akne-Behandlung führt mehreren Untersuchungen zufolge hingegen zu keinem deutlich vermehrten Auftreten kontaktallergischer Reaktionen [82-84].

Einige Untersuchungen deuten darauf hin, dass Benzoylperoxid möglicherweise als berufsbedingtes Allergen bei Zahnarztassistentinnen und Zahntechnikern auftritt [85-87]. In einem Kollektiv von 55 Zahntechnikern, davon etwa zwei Drittel mit einem diagnostizierten allergischen Kontaktekzem, konnte ein derartiger Zusammenhang jedoch nicht gefunden werden [88]. Für die in einer Untersuchung bei 6 von 30 Patienten mit Verdacht auf Zahnprothesenunverträglichkeit beobachteten Reaktionen auf Benzoylperoxid fehlen Angaben zur klinischen Relevanz [89]. In weiteren Einzelfallberichten wurden (allergische) Reaktionen gegen Benzoylperoxid auf dessen Vorkommen im Gummi einer Schwimmbrille [90], in Kunststoff für Einlegesohlen [91] oder anderen Kunststoffmaterialien [92] sowie im Zement für eine Hüftprothese [93] oder im Kunststoff einer Armprothese [94] zurückgeführt.

| Index | Variable | K9 und BD ja | | K9 und BD nein | | Rest | |
|-------|------------------|--------------|---------|----------------|---------|--------|---------|
| | | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent |
| M | Maenner | 293 | 64.3 | 382 | 50.7 | 23734 | 36.0 |
| O | Berufsdermatose | 456 | 100 | 0 | 0.0 | 9013 | 13.7 |
| A | Atop. Dermatitis | 90 | 19.7 | 131 | 17.4 | 11190 | 17.0 |
| H | Hand-Dermatitis | 360 | 78.9 | 249 | 33.1 | 17402 | 26.4 |
| L | Bein-Dermatitis | 0 | 0.0 | 68 | 9.0 | 6211 | 9.4 |
| F | Face-Dermatitis | 41 | 9.0 | 110 | 14.6 | 9440 | 14.3 |
| A | >=40 Jahre | 224 | 49.1 | 465 | 61.8 | 39847 | 60.5 |

Tab. III.4.6.1. Demographische, anamnestische und klinische Charakteristika, ausgedrückt im MOAHLFA-Index, der Patienten mit Verdacht auf Kontaktekzem durch Kunststoffe (Kontaktstoffkategorie „K9“) in den Subkollektiven mit („BD ja“) versus ohne („BD nein“) Verdacht auf berufliche Verursachung, sowie im Gesamt-Patientenkollektiv („Rest“)

III.4.6. Kunststoffe und Kleber

| Rang | | K9 / BD nein | | | | | | K9 / BD ja | | | | | | |
|------|---|--------------|-----|-------|-------------|--------|------|------------|-----|-----|-------|-------------|--------|------|
| | | n | pos | % pos | % pos st. | 95% CI | | Rang | n | pos | % pos | % pos st. | 95% CI | |
| 2 | Benzoylperoxid | 456 | 44 | 9.6 | 10.4 | 7.2 | 13.7 | 5 | 330 | 41 | 12.4 | 12.7 | 8.5 | 16.9 |
| 7 | p-Phenylendiamin (Freie Base)(CI 76060) | 690 | 29 | 4.2 | 4.3 | 2.6 | 5.9 | 16 | 414 | 26 | 6.3 | 6.0 | 3.3 | 8.6 |
| 11 | 4,4'-Diaminodiphenylmethan | 491 | 16 | 3.3 | 3.2 | 1.4 | 4.9 | 7 | 325 | 27 | 8.3 | 8.1 | 4.4 | 11.9 |
| 12 | Ethylenglycol-dimethacrylat | 417 | 8 | 1.9 | 2.7 | 0.7 | 4.6 | 8 | 284 | 20 | 7.0 | 8.1 | 4.3 | 11.8 |
| 13 | 2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) | 416 | 8 | 1.9 | 2.7 | 0.7 | 4.6 | 6 | 289 | 19 | 6.6 | 8.2 | 4.3 | 12.0 |
| 19 | Methylmethacrylat | 392 | 7 | 1.8 | 2.3 | 0.5 | 4.2 | 17 | 284 | 14 | 4.9 | 5.9 | 2.6 | 9.2 |
| 20 | Kolophonium | 688 | 15 | 2.2 | 2.1 | 0.9 | 3.3 | 18 | 415 | 17 | 4.1 | 5.2 | 2.4 | 7.9 |
| 22 | Epoxidharz | 689 | 16 | 2.3 | 1.8 | 0.9 | 2.8 | 2 | 409 | 66 | 16.1 | 13.8 | 10.0 | 17.6 |
| 26 | p-tert.-Butylphenol-Formaldehydharz | 689 | 11 | 1.6 | 1.7 | 0.6 | 2.8 | 30 | 418 | 9 | 2.2 | 1.4 | 0.4 | 2.5 |
| | 2-Hydroxypropylmethacrylat (HPMA) | | | | | | | 11 | 236 | 14 | 5.9 | 7.4 | 3.3 | 11.4 |
| | Phenylglycidylether | | | | | | | 12 | 101 | 12 | 11.9 | 7.2 | 2.2 | 12.2 |
| | BIS-GMA | | | | | | | 21 | 265 | 15 | 5.7 | 4.4 | 1.9 | 7.0 |
| | Cresylglycidylether | | | | | | | 22 | 115 | 11 | 9.6 | 4.1 | 1.9 | 6.4 |
| | Triethylenglycol-dimethacrylat (TEGDMA) | | | | | | | 23 | 280 | 11 | 3.9 | 3.9 | 1.4 | 6.5 |
| | Isophorondiamin (IPD) | | | | | | | 29 | 321 | 9 | 2.8 | 1.5 | 0.5 | 2.4 |

Tab. III.4.6.2.Sensibilisierungen gegen möglicherweise Kunststoff-assoziierte Inhaltsstoffe bei Patienten mit Verdacht auf Kontaktekzem durch Kunststoffe (Kontaktstoffkategorie „K9“) in den Subkollektiven mit („BD ja“) versus ohne („BD nein“) Verdacht auf berufliche Verursachung. Der angegebene Rang bezieht sich auf die Position in der Rangfolge der 30 häufigsten Allergene („Hitliste“) im jeweiligen Subkollektiv. n = Anzahl der mit dem Allergen getesteten; pos und % pos = Anzahl bzw. Anteil (% pos st.: nach Standardisierung für Alter und Geschlecht) der Patienten mit einer allergischen (+, ++ oder +++) Reaktion, ergänzt um das 95% Konfidenzintervall (95% CI) des standardisierten Wertes

| Index | Variable | K36 und BD ja | | K36 und BD nein | | Rest | |
|-------|------------------|---------------|---------|-----------------|---------|--------|---------|
| | | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent | Anzahl | Prozent |
| M | Maenner | 255 | 71.6 | 205 | 51.6 | 24002 | 36.1 |
| O | Berufsdermatose | 356 | 100 | 0 | 0.0 | 9113 | 13.7 |
| A | Atop. Dermatitis | 60 | 16.9 | 70 | 17.6 | 11300 | 17.0 |
| H | Hand-Dermatitis | 259 | 72.8 | 147 | 37.0 | 17636 | 26.6 |
| L | Bein-Dermatitis | 5 | 1.4 | 29 | 7.3 | 6249 | 9.4 |
| F | Face-Dermatitis | 47 | 13.2 | 41 | 10.3 | 9517 | 14.3 |
| A | >=40 Jahre | 188 | 52.8 | 215 | 54.2 | 40184 | 60.5 |

Tab. III.4.6.3. Demographische, anamnestiche und klinische Charakteristika, ausgedrückt im MOAHLFA-Index, der Patienten mit Verdacht auf Kontaktekzem durch Klebstoffe (Kontaktstoffkategorie „K36“) in den Subkollektiven mit („BD ja“) versus ohne („BD nein“) Verdacht auf berufliche Verursachung, sowie im Gesamt-Patientenkollektiv („Rest“)

III.4.6. Kunststoffe und Kleber

| Rang | | K36 / BD nein | | | | | | K36 / BD ja | | | | | | |
|------|---|---------------|-----|-------|------------|--------|------|-------------|-----|-----|-------------|-----------|--------|------|
| | | n | pos | % pos | % pos st. | 95% CI | | Rang | n | pos | % pos | % pos st. | 95% CI | |
| 3 | Kolophonium | 369 | 33 | 8.9 | 9.8 | 6.5 | 13.2 | 11 | 331 | 23 | 6.9 | 8.1 | 4.2 | 12.0 |
| 4 | Benzoylperoxid | 265 | 25 | 9.4 | 8.9 | 5.1 | 12.6 | 4 | 244 | 28 | 11.5 | 11.7 | 6.7 | 16.7 |
| 5 | Kolophonium-Mix (Hausen via IVDK) | 124 | 9 | 7.3 | 8.5 | 2.8 | 14.3 | | | | | | | |
| 10 | p-tert.-Butylphenol-Formaldehydharz | 368 | 15 | 4.1 | 5.4 | 2.7 | 8.1 | 21 | 334 | 15 | 4.5 | 4.7 | 1.8 | 7.7 |
| 11 | 4,4'-Diaminodiphenylmethan | 276 | 13 | 4.7 | 5.2 | 2.3 | 8.1 | 12 | 268 | 18 | 6.7 | 8.1 | 3.6 | 12.7 |
| 20 | Formaldehyd | 369 | 12 | 3.3 | 3.5 | 1.4 | 5.5 | 26 | 332 | 10 | 3.0 | 2.5 | 0.5 | 4.4 |
| 21 | Epoxidharz | 368 | 15 | 4.1 | 3.4 | 1.6 | 5.1 | 1 | 330 | 69 | 20.9 | 18.2 | 13.1 | 23.3 |
| 22 | p-Phenylendiamin (Freie Base)(CI 76060) | 367 | 11 | 3.0 | 3.0 | 1.2 | 4.9 | 15 | 332 | 28 | 8.4 | 7.1 | 3.8 | 10.4 |
| 24 | Ethylenglycol-dimethacrylat | 243 | 6 | 2.5 | 3.0 | 0.5 | 5.6 | 16 | 218 | 11 | 5.0 | 6.7 | 2.3 | 11.0 |
| | Phenylglycidylether | | | | | | | 17 | 101 | 9 | 8.9 | 5.8 | 0.4 | 11.2 |
| | 2-Hydroxypropylmethacrylat (HPMA) | | | | | | | 6 | 191 | 11 | 5.8 | 9.4 | 3.7 | 15.2 |
| | Hydroxyethylacrylat | | | | | | | 7 | 188 | 10 | 5.3 | 8.9 | 3.3 | 14.6 |
| | 2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) | | | | | | | 13 | 221 | 13 | 5.9 | 7.7 | 3.1 | 12.3 |
| | Triethylenglycol-dimethacrylat (TEGDMA) | | | | | | | 18 | 213 | 9 | 4.2 | 5.2 | 1.2 | 9.1 |
| | BIS-GMA | | | | | | | 19 | 208 | 14 | 6.7 | 4.8 | 1.7 | 8.0 |
| | Cresylglycidylether | | | | | | | 20 | 127 | 8 | 6.3 | 4.8 | 0.7 | 8.9 |

Tab. III.4.6.4. Sensibilisierungen gegen möglicherweise Klebstoff assoziierte Inhaltsstoffe bei Patienten mit Verdacht auf Kontaktekzem durch Klebstoffe (Kontaktstoffkategorie „K36“) in den Subkollektiven mit („BD ja“) versus ohne („BD nein“) Verdacht auf berufliche Verursachung. Der angegebene Rang bezieht sich auf die Position in der Rangfolge der 30 häufigsten Allergene („Hitliste“) im jeweiligen Subkollektiv. n = Anzahl der mit dem Allergen getesteten; pos und % pos = Anzahl bzw. Anteil (% pos st.: nach Standardisierung für Alter und Geschlecht) der Patienten mit einer allergischen (+, ++ oder +++) Reaktion, ergänzt um das 95% Konfidenzintervall (95% CI) des standardisierten Wertes

Literatur:

1. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R, Tarvainen K, Björkner B (1996) Kunststoffe außer Epoxidharzen und Acrylaten als Ursache allergischer und irritativer Hautkrankheiten. *Dermatosen Beruf Umwelt* 44: 57-61 (Teil 1), 108-113 (Teil 2)
2. Peiler D, Rustemeyer T, Pflug B, Frosch PJ (2000) Allergic contact dermatitis in dental laboratory technicians. Part II: Major allergens and their clinical relevance. *Dermatol Beruf Umwelt* 48: 48-54
3. Geukens S, Goossens A (2001) Occupational contact allergy to (meth)acrylates. *Contact Dermatitis* 44: 153-159
4. Kanerva L, Alanko K, Estlander T, Jolanki R, Lahtinen A, Savela A (2000) Statistics on occupational contact dermatitis from (meth)acrylates in dental personnel. *Contact Dermatitis* 42: 175-176
5. Rustemeyer T, Frosch PJ (1996) Occupational skin diseases in dental laboratory technicians (I). Clinical picture and causative factors. *Contact Dermatitis* 34: 125-133
6. Schnuch A, Uter W, Geier J, Frosch PJ, Rustemeyer T (1998) Contact Allergies in Healthcare Workers. Results from the IVDK. *Acta Dermatol Venerol (Stockh)* 78: 358-363
7. Andersson T, Bruze M, Björkner B (1999) In vivo testing of the protection of gloves against acrylates in dentin-bonding systems on patients with known contact allergy to acrylates. *Contact Dermatitis* 41: 254-259
8. Kassis V, Vedel P, Darre E (1984) Contact dermatitis to methyl methacrylate. *Contact Dermatitis* 11: 26-28
9. Gruvberger B, Bruze M, Almgren G (1998) Occupational dermatoses in a plant producing binders for paints and glues. *Contact Dermatitis* 38: 71-77
10. Holme SA, Statham BN (2000) A cluster of 6 cases of occupational allergic contact dermatitis from (meth)acrylates. *Contact Dermatitis* 43: 179-180
11. Kanerva L, Jolanki R, Leino T, Estlander T (1995) Occupational allergic contact dermatitis from 2-hydroxyethyl methacrylate and ethylene glycol dimethacrylate in a modified acrylic structural adhesive. *Contact Dermatitis* 33: 84-89
12. Ranchoff RE, Taylor JS (1985) Contact dermatitis to anaerobic sealants. *J Am Acad Dermatol* 13: 1015-1020
13. Freeman S, Lee MS, Gudmundsen K (1995) Adverse contact reactions to sculptured acrylic nails: 4 case reports and a literature review. *Contact Dermatitis* 33: 381-385
14. Hemmer W, Focke M, Wantke F, Götz M, Jarish R (1996) Allergic dermatitis to artificial fingernails prepared from UV light-cured acrylates. *J Am Acad Dermatol* 35: 377-380
15. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R, Alanko K (2000) Occupational allergic contact dermatitis from 2,2-bis[4-(2-hydroxy-3-aryloxypropoxy)phenyl]-propane (epoxy diacrylate) in ultraviolet-cured inks. *Contact Dermatitis* 43: 56-59
16. Malten KE, Bende WJM (1979) 2-Hydroxy-ethyl-methacrylate and di- and tetraethylene glycol dimethacrylate: contact sensitizers in a photoprepolymer printing plate procedure. *Contact Dermatitis* 5: 214-220
17. Henriks-Eckerman ML, Kanerva L (1997) Product analysis of acrylic resins compared to information given in material safety data sheets. *Contact Dermatitis* 36: 164-165
18. Kanerva L, Henriks-Eckerman ML, Jolanki R, Estlander T (1997) Plastics/acrylics: material data sheets need to be improved. *Clin Dermatol* 15: 533-546
19. Rustemeyer T, de Groot J, von Blomberg BME, Frosch PJ, Scheper RJ (1998) Cross-reactivity patterns of contact-sensitizing methacrylates. *Toxicol Appl Pharmacol* 148: 83-90
20. Nethercott JR (1981) Allergic contact dermatitis due to an epoxy acrylate. *Br J Dermatol* 104: 697-703

21. Kanerva L, Alanko K, Estlander T (1999) Allergic contact gingivostomatitis from a temporary crown made of methacrylates and epoxy diacrylates. *Allergy* 54: 1316-1321
22. Jolanki R, Kanerva L, Estlander T (2000) Epoxy Resins. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, Maibach HI (Hrsg) *Handbook of Occupational Dermatology*, Springer, Berlin, S 570-590
23. Göring HD (2001) Allergisches Kontaktekzem durch Epoxidharze und Härter in einem Betrieb für faserverstärkte Kunststoffe. Vortrag bei der 6. Tagung der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie, 29.-31.03.2001 in Jena. *Dermatologie Beruf Umwelt* 49: 19
24. Laskowski J, Heise H: Kasuistik über gehäufte Hauterscheinungen in einem Betrieb zum Windflügelbau. Poster bei der Tagung „Kontaktallergie 2000“, der 2. Gemeinschaftstagung von DKG, IVDK und ABD am 08.-09.09.2000 in Pullach. *Dermatologie Beruf Umwelt* 48: 151
25. Irvine C, Pugh CE, Hansen E, Rycroft RJG (1994) Cement dermatitis in underground workers during construction of the Channel Tunnel. *Occup Med* 44: 17-23
26. Rast H (2001) Berufliche Hautkrankheiten bei Bauarbeitern in der Schweiz: Ursachen, Bedeutung und Prävention. Vortrag bei der 6. Tagung der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie, 29.-31.03.2001 in Jena. *Dermatologie Beruf Umwelt* 49: 20-21
27. Angelini G, Rigano L, Foti C, Grandolfo M, Vena GA, Bonamonte D, Soleo L, Scorpiniti AA (1996) Occupational sensitization to epoxy resin and reactive diluents in marble workers. *Contact Dermatitis* 35: 11-16
28. Behrbohm P, Nehring A, Nehring P (1975) False negative tests with epoxy resin. *Contact Dermatitis* 1: 267
29. Chierigato C, Vincenzi C, Guerra L, Farina P (1994) Occupational allergic contact dermatitis due to ethylenediamine dihydrochloride and cresyl glycidyl ether in epoxy resin systems. *Contact Dermatitis* 30: 120
30. Jolanki R, Estlander T, Kanerva L (1987) Contact allergy to an epoxy reactive diluent: 1,4-butanediol diglycidyl ether. *Contact Dermatitis* 16: 87-92
31. Kanerva L, Jolanki R, Estlander T (1997) Allergic and irritant patch test reactions to plastic and glue allergens. *Contact Dermatitis* 37: 301-302
32. Kanerva L, Jolanki R, Alanko K, Estlander T (1999) Patch-test reactions to plastic and glue allergens. *Acta Derm Venereol* 79: 296-300
33. Koch P (2002) Occupational allergic contact dermatitis from epoxy resin systems and possibly acetone in a shoemaker. *Contact Dermatitis* 46: 362-363
34. Rudzki E, Krajewska D (1979) Contact sensitivity to phenylglycidyl ether. *Dermatosen* 27: 42-44
35. Camarasa JG, Serra Baldrich E (1989) Isophoronediamine (IPD) dermatitis in Spain. *Contact Dermatitis* 20: 382
36. Guerra L, Vincenzi C, Bardazzi F, Tosti A (1992) Contact sensitization due to isophoronediamine. *Contact Dermatitis* 27: 52--53
37. Kelterer D, Bauer A, Elsner P (2000) Spill-induced sensitization to isophoronediamine. *Contact Dermatitis* 43: 110
38. Lodi A, Mancini LL, Pozzi M, Chiarelli G, Crosti C (1993) Occupational airborne allergic contact dermatitis in parquet layers. *Contact Dermatitis* 29: 281--282
39. Patussi V, Kokelj F, Buttazzi P (1995) Occupational airborne allergic contact dermatitis due to 3-amino-methyl-3,5,5-trimethylcyclohexylamine. *Contact Dermatitis* 32: 239
40. Tarvainen K, Jolanki R, Henriks-Eckerman ML, Estlander T (1998) Occupational allergic contact dermatitis from isophoronediamine (IPDA) in operative-clothing manufacture. *Contact Dermatitis* 39: 46--47

41. Lachapelle JM, Tennstedt D, Dumont Fruytier M (1978) Occupational allergic contact dermatitis to isophorone diamine (IPD) used as an epoxy resin hardener. *Contact Dermatitis* 4: 109--112
42. Thorgeirsson A (1978) Sensitization capacity of epoxy resin hardeners in the guinea pig. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 58: 332--336
43. Belloni Fortina A, Piaserico S, Larese F, Recchia GP, Corradin MT, Gennaro F, Carrabba E, Peserico A (2001) Diaminodiphenylmethane (DDM): frequency of sensitization, clinical relevance and concomitant positive reactions. *Contact Dermatitis* 44: 283-288
44. Gailhofer G, Ludvan M (1989) Zur Wertigkeit positiver Epikutantestreaktionen auf 4,4'-Diaminodiphenylmethan. *Dermatosen* 37: 16-22
45. Rudzki E, Rebandel P, Zawadzka A (1995) Sensitivity to diaminodiphenylmethane. *Contact Dermatitis* 32: 303
46. Uter W, Lessmann H, Geier J, Becker D, Fuchs Th, Richter G (2002) Die Epikutantestung mit "Parastoffen". *Dermatologie Beruf Umwelt* 50: 97-104
47. Geier J, Uter W, Lessmann H, Schnuch A (2001) Epoxidharz-Allergien aus dermatologischer Sicht. Erkrankungen laut Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK). Vortrag beim Workshop "Umgang mit Epoxidharzen" der Bau-Berufsgenossenschaft Frankfurt, Frankfurt am Main, 25.06.2001 (Zusammenfassung unter www.gisbau.de in der Rubrik "Aktuelles")
48. Kaniwa M-A, Isama K, Nakamura A, Kantoh H, Itoh M, Miyoshi K, Saito S, M. Shono (1994) Identification of causative chemicals of allergic contact dermatitis using a combination of patch testing in patients and chemical analysis. Application to cases from rubber footwear. *Contact Dermatitis* 30: 26-34
49. Hagdrup H, Egsgaard H, Carlsen L, Andersen KE (1994) Contact allergy to 2-hydroxy-5-tert-butyl benzylalcohol and 2,6-bis(hydroxymethyl)-4-tert-butylphenol, components of a phenolic resin used in marking pens. *Contact Dermatitis* 31: 154-156
50. Malten KE, Seutter E (1985) Allergenic degradation products of para-tertiary butylphenolformaldehyde plastic. *Contact Dermatitis* 12: 222-224
51. Schubert H, Agatha G (1979) Zur Allergennatur der para-tert. Butylphenolformaldehydharze. *Dermatosen Beruf Umwelt* 27: 49-52
52. Zimerson E, Bruze M (1998) Contact allergy to the monomers of p-tert-butylphenol-formaldehyde resin in the guinea pig. *Contact Dermatitis* 39: 222-226
53. Zimerson E, Bruze M (2000) Contact allergy to 5,5'-di-tert-butyl-2,2'-dihydroxy-(hydroxymethyl)-dibenzyl ethers, sensitizers in p-tert-butylphenol-formaldehyde resin. *Contact Dermatitis* 43: 20-26
54. Zimerson E, Bruze M (2000) Sensitizing capacity of 5,5'-di-tert-butyl-2,2'-dihydroxy-(hydroxymethyl)-dibenzyl ethers in the guinea pig. *Contact Dermatitis* 43: 72-78
55. Zimerson E, Bruze M (2002) Sensitizing capacity of some trimers in p-tert-butylphenol-formaldehyde resin. *Contact Dermatitis* 47: 40-46
56. Zimerson E, Bruze M (2002) Contact allergy to the monomers in p-tert-butylphenol-formaldehyde resin. *Contact Dermatitis* 47: 147-153
57. Zimerson E, Bruze M (2002) Low-molecular-weight contact allergens in p-tert-butylphenol-formaldehyde resin. *Am J Contact Dermatitis* 13: 190-197
58. Zimerson E, Sørensen Ö, Bruze M (2002) Contact allergy to trimers in p-tert-butylphenol-formaldehyde resin. *Exog Dermatol* 1: 207-216
59. Zimerson E, Bruze M, Goossens A (1999) Simultaneous p-tert-butylphenol-formaldehyde resin and p-tert-butylcatechol contact allergies in man and sensitizing capacities of p-tert-butylphenol and p-tert-butylcatechol in guinea pigs. *J Occup Environ Med* 41: 23-28
60. Malten KE (1958) Occupational eczema due to para-tertiary butylphenol in a shoe adhesive. *Dermatologica* 117: 103-109

61. Malten KE, Aerssen RGL (1962) Kontaktekzeme durch Leime bei Schuhmachern und Schuhträgern. *Berufsdermatosen* 10: 264-268
62. Mancuso G, Reggiani M, Berdondini RM (1996) Occupational dermatitis in shoemakers. *Contact Dermatitis* 34: 17-22
63. Downs AM, Sansom JE (1998) Palmoplantar dermatitis may be due to phenol-formaldehyde resin contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 39: 147-148
64. Freeman S (1997) Shoe dermatitis. *Contact Dermatitis* 36: 247-251
65. Malten KE, Rath R, Pastors PHM (1983) p-tert.-Butylphenol formaldehyde and other causes of shoe dermatitis. *Dermatosen Beruf Umwelt* 31: 149-153
66. Marques C, Goncalo M, Goncalo S (1994) Sensitivity to para-tertiary-butylphenol-formaldehyde resin in Portugal. *Contact Dermatitis* 30: 300-301
67. Foussereau J, Petitjean J, J-G Barré (1968) Eczéma aux bracelets-montres par allergie à des résines formol-p.t.butylphénol des colles pour cuir (résines du type C.K.R. 1634). *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 75: 630-635
68. Özkaya-Bayazit E, Büyükbabani N (2001) Non-eczematous pigmented interface dermatitis from para-tertiary-butylphenol-formaldehyde resin in a watchstrap adhesive. *Contact Dermatitis* 44: 45-46
69. Shono M, Ezoë K, Kaniwa M-A, Ikarashi Y, Kojima S, Nakamura A (1991) Allergic contact dermatitis from para-tertiary-butylphenol-formaldehyde resin (PTBP-FR) in athletic tape and leather adhesive. *Contact Dermatitis* 24: 281-288
70. Angelini E, Marinaro C, Carrozzo AM, Bianchi L, Delogu A, Giannello G, Nini G (1993) Allergic contact dermatitis of the lip margins from para-tertiary-butylphenol in a lip liner. *Contact Dermatitis* 28: 146-148
71. Dahlquist I (1984) Contact allergy to parateriary butylphenol formaldehyde resin in an adhesive label. *Contact Dermatitis* 10: 54
72. Matrolonardo M, Loconsole F, Conte A, Rantuccio F (1993) Allergic contact dermatitis due to para-tertiary-butylphenol-formaldehyde resin in a hearing aid. *Contact Dermatitis* 28: 197
73. Hausen BM, Brinkmann J, Dohn W (1998) Lexikon der Kontaktallergene, mit Stand der 6. Erg.-Lief., Ecomed, Landsberg am Lech
74. Handley J, Todd D, Bingham A, Corbett R, Burrows D (1993) Allergic contact dermatitis from para-tertiary-butylphenol-formaldehyde resin (PTBP-F-R) in Northern Ireland. *Contact Dermatitis* 29: 144-146
75. Lestringant GG, Bener A, Sawaya M, Galadari IH, Frossard PM (1999) Allergic contact dermatitis in the United Arab Emirates. *Int J Dermatol* 38: 181-186
76. Hussain I, Rani Z, Rashid T, Haroon TS (2002) Suitability of the European standard series of patch test allergens in Pakistani patients. *Contact Dermatitis* 46: 50-51
77. Uter W, Schnuch A, Geier J, Frosch PJ (1998) Epidemiology of contact dermatitis. The information network of departments of dermatology (IVDK) in Germany. *Eur J Dermatol* 8: 36-40
78. 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
79. Agathos M, Bandmann HJ (1984) Benzoyl peroxide contact allergy in leg ulcer patients. *Contact Dermatitis* 11: 316-317
80. Bandmann HJ, Agathos M (1985) Die posttherapeutische Benzoylperoxidkontaktallergie bei Ulcus-cruris-Patienten. *Hautarzt* 36: 670-674
81. Bahmer FA, Schulze-Dirks A, Zaun H (1984) Sensibilisierende Wirkung einer für die Behandlung des Ulcus cruris verwendeten 20%igen Benzoylperoxid-Zubereitung. *Dermatosen Beruf Umwelt* 32: 21-24

82. .Balato N, Lembo G, Cuccurullo FM, Patruno C, Nappa P, Ayala F (1996) Acne and allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 34: 68--69
83. Balato N, Lembo G, Nappa P, Ayala F (1984) Benzoyl peroxide reactions in acne patients. *Contact Dermatitis* 10: 255
84. Haustein UF, Tegetmeyer L, Ziegler V (1985) Allergic and irritant potential of benzoyl peroxide. *Contact Dermatitis* 13: 252--257
85. Geier J, Schnuch A (1994) Nachrichten aus dem IVDK. Kontaktallergene bei Dentalberufen. *Dermatosen Beruf Umwelt* 42: 253-255
86. Gebhart M, Geier J (1996) Evaluation of patch test results with denture material series. *Contact Dermatitis* 34: 191-195
87. Schnuch A, Geier J (1995) Die häufigsten Kontaktallergene im Jahr 1994. Auswertung aus den Kliniken des IVDK in Zusammenarbeit mit der Deutschen Kontaktallergiegruppe. *Dermatosen Beruf Umwelt* 43: 275-278
88. Rustemeyer T, Frosch PJ (1996) Occupational skin diseases in dental laboratory technicians. (I). Clinical picture and causative factors. *Contact Dermatitis* 34: 125-133
89. Schürer NY, Zeller G, Goerz G (1995) Epikutantestung von Zahnprothesenmaterialien. *Dermatosen Beruf Umwelt* 43: 22--25
90. Azurdia RM, King CM (1998) Allergic contact dermatitis due to phenol-formaldehyde resin and benzoyl peroxide in swimming goggles. *Contact Dermatitis* 38: 234--235
91. Dejobert Y, Martin P, Piette F, Thomas P, Bergoend H (1999) Contact dermatitis caused by benzoyl peroxide in podiatrists. *Contact Dermatitis* 40: 163
92. Quirce S, Olaguibel JM, Garcia BE, Tabar AI (1993) Occupational airborne contact dermatitis due to benzoyl peroxide. *Contact Dermatitis* 29: 165--166
93. Jäger M, Balda B-R (1979) Loosening of a total hip prosthesis at contact allergy due to benzoyl peroxide. *Arch Orthop Traumat Surg* 94: 175--178
94. Vincenzi C, Cameli N, Vassilopoulou A, Tosti A (1991) Allergic Contact Dermatitis due to Benzoyl peroxide in an arm prosthesis. *Contact Dermatitis* 24: 66--67

IV. Anhang (Tabellen)

In diesem Anhang sind verschiedene Tabellen aufgeführt, die die Ergebnisse der einzelnen Auswertungen ungekürzt wiedergeben und dem Interessierten Auskunft zu Stoffen geben, die nicht in den Allergen-Monographien oder Expositionskapiteln behandelt wurden. Es kann nämlich gelegentlich von Interesse sein, die Häufigkeit einer Sensibilisierung im Verhältnis zu anderen Sensibilisierungen zu betrachten („im Konzert der übrigen Allergene“). Außerdem wird verschiedentlich in den einzelnen Kapiteln Bezug auf die Tabellen im Anhang genommen.

Die Tabellen IV.1 bis IV.3 mit Allergen-Hitlisten der Gesamtuntersuchungspopulation sowie von Untergruppen, nach Alter und Geschlecht gebildet, sowie die Gruppe der Kinder und Jugendlichen und die Gruppe der älteren Menschen wurde im Text behandelt (III.2.1. und III.3.1. und III.3.2.).

Die Tabellen IV.4. dokumentieren die Zusammensetzung des Untersuchungskollektivs. Diese Angaben sind deskriptiver Art, und sollen dem Interessierten den Vergleich von Faktoren ermöglichen, die die jeweiligen Testergebnisse beeinflussen können.

Die Tabelle IV.5 bezieht sich auf die Waschmittel-Exponierten. Einen besondern Hinweis verdient die Tatsache, daß bei diesen *kein* Expositions-spezifisches Allergen erkennbar ist, von unseren Daten also die in der Bevölkerung weit verbreitete Vorstellung eine Waschmittelallergie (zumindest was die Kontaktallergie angeht), keine Unterstützung findet.

IV.1. Hitliste über den Gesamtzeitraum (1995-2001)

Tab IV. 1. HITLISTE - DIE 30 HÄUFIGSTEN ALLERGENE

(AUSWERTUNG DER 72-H-REAKTIONEN, ' ;

'STANDARD = 32,5 % FR. < 40 J., 32,5 % FR. >= 40 J., 17,5 % MÄ. < 40 J., 17,5 % MÄ. >= 40 J.)

| SUBSTID | SUBSTANZ | TESTZAHL | COUNT | PERCENT | PROZSTG | ci_l | ci_u |
|---------|---|----------|-------|---------|---------|------|------|
| 1946 | Nickel (II)-sulfat 6*H2O | 61060 | 9175 | 15.0 | 16.7 | 16.4 | 17.0 |
| 1177 | Duftstoff-Mix | 60860 | 6972 | 11.5 | 11.0 | 10.8 | 11.3 |
| 2131 | Perubalsam | 60886 | 5671 | 9.3 | 8.5 | 8.3 | 8.7 |
| 635 | Benzoylperoxid* | 11971 | 1000 | 8.4 | 8.6 | 8.0 | 9.1 |
| 2201 | Phenylquecksilberaceta*t | 40616 | 2782 | 6.8 | 6.8 | 6.5 | 7.0 |
| 3114 | Eichenmoos absolue | 10093 | 688 | 6.8 | 6.4 | 5.9 | 6.9 |
| 2103 | Palladiumchlorid | 11837 | 794 | 6.7 | 8.0 | 7.4 | 8.5 |
| 2595 | Thiomersal | 60608 | 4044 | 6.7 | 7.5 | 7.3 | 7.7 |
| 388 | Amerchol L-101 | 39535 | 2143 | 5.4 | 4.9 | 4.7 | 5.1 |
| 980 | Dibromdicyanobutan (Tektamer 38) | 30974 | 1563 | 5.0 | 4.7 | 4.4 | 4.9 |
| 1622 | Kobalt (II)-chlorid, 6*H2O | 61197 | 3072 | 5.0 | 5.4 | 5.2 | 5.6 |
| 2732 | Wollwachsalkohole | 60506 | 2584 | 4.3 | 4.0 | 3.8 | 4.1 |
| 2085 | p-Phenylendiamin (Freie Base)(CI 76060) | 60874 | 2582 | 4.2 | 4.2 | 4.0 | 4.3 |
| 1630 | Kolophonium | 60888 | 2464 | 4.0 | 3.9 | 3.8 | 4.1 |
| 1605 | Kaliumdichromat | 61285 | 2460 | 4.0 | 3.9 | 3.8 | 4.1 |
| 1292 | Dibromdicyanobutan + 2-Phenoxyethanol | 58565 | 2052 | 3.5 | 3.3 | 3.2 | 3.4 |
| 2008 | Octylgalla*t | 37774 | 1141 | 3.0 | 2.8 | 2.7 | 3.0 |
| 2601 | Thiuram Mix | 60868 | 1562 | 2.6 | 2.5 | 2.4 | 2.6 |
| 1936 | Neomycinsulfat | 60555 | 1532 | 2.5 | 2.3 | 2.2 | 2.4 |
| 2551 | Terpentin | 59973 | 1486 | 2.5 | 2.4 | 2.3 | 2.5 |
| 2337 | Propolis | 39808 | 984 | 2.5 | 2.3 | 2.1 | 2.4 |
| 2371 | Quecksilber (II)-amid-chlorid | 60961 | 1435 | 2.4 | 2.4 | 2.3 | 2.5 |
| 5 | (Chlor)-Methylisothiazolinon (CMI/MI) | 60188 | 1404 | 2.3 | 2.2 | 2.1 | 2.4 |
| 873 | Cocamidopropylbetain | 39128 | 865 | 2.2 | 2.2 | 2.1 | 2.4 |
| 2343 | Propylenglycol* | 39859 | 878 | 2.2 | 2.1 | 2.0 | 2.3 |
| 2803 | tert.-Butylhydrochinon | 38503 | 739 | 1.9 | 1.8 | 1.6 | 1.9 |
| 1335 | Formaldehyd | 61038 | 1109 | 1.8 | 1.8 | 1.7 | 1.9 |
| 633 | Benzocain (Ethylaminobenzoat) | 60612 | 949 | 1.6 | 1.4 | 1.3 | 1.5 |
| 2107 | Paraben-Mix | 60545 | 841 | 1.4 | 1.3 | 1.2 | 1.4 |
| 1200 | Epoxidharz | 60926 | 733 | 1.2 | 1.2 | 1.1 | 1.2 |

* hierbei handelt es sich um Substanzen, die im Epikutantest eine Reizwirkung entfalten. Die Ergebnisse sind meist falsch positiv. Aus den Zahlen läßt sich somit nicht eine große Bedueutng als Allergen ableiten

count: Anzahl von + bis +++ Reaktionen

percent: Prozent von + bis +++ Reaktionen

prozstg: alters- und geschlechtsstandardisierte Reaktionsquote

IV.1.1.. Hitliste über den Gesamtzeitraum (1995-2001)

HITLISTE - DIE 30 HÄUFIGSTEN ALLERGENE

Subgruppe: MAENNER

(AUSWERTUNG DER 72-H-REAKTIONEN, '
'STANDARD = 50% MÄ. < 40 J., 50% MÄ. >= 40 J.)

| SUBSTID | SUBSTANZ | TESTZAHL | COUNT | PERCENT | substd | ci_l | ci_u |
|---------|---|----------|-------|---------|--------|------|------|
| 1177 | Duftstoff-Mix | 22490 | 2130 | 9.5 | 8.9 | 8.5 | 9.2 |
| 2131 | Perubalsam | 22501 | 1940 | 8.6 | 7.9 | 7.5 | 8.2 |
| 635 | Benzoylperoxid* | 4756 | 371 | 7.8 | 7.7 | 6.9 | 8.5 |
| 3114 | Eichenmoos absolue | 3275 | 239 | 7.3 | 6.5 | 5.7 | 7.4 |
| 2595 | Thiomersal | 22379 | 1358 | 6.1 | 6.7 | 6.4 | 7.1 |
| 2201 | Phenylquecksilberacetat* | 14381 | 824 | 5.7 | 5.6 | 5.2 | 6.0 |
| 980 | Dibromdicyanobutan (Tektamer 38) | 12170 | 666 | 5.5 | 5.0 | 4.7 | 5.4 |
| 1946 | Nickel (II)-sulfat 6*H2O | 22572 | 1179 | 5.2 | 5.4 | 5.1 | 5.7 |
| 1605 | Kaliumdichromat | 22553 | 1067 | 4.7 | 4.7 | 4.4 | 5.0 |
| 388 | Amerchol L-101 | 14343 | 662 | 4.6 | 4.1 | 3.8 | 4.4 |
| 1292 | Dibromdicyanobutan + 2-Phenoxyethanol | 21580 | 833 | 3.9 | 3.6 | 3.4 | 3.8 |
| 2085 | p-Phenylendiamin (Freie Base)(CI 76060) | 22481 | 834 | 3.7 | 3.5 | 3.3 | 3.7 |
| 2732 | Wollwachsalkohole | 22360 | 809 | 3.6 | 3.3 | 3.1 | 3.6 |
| 1630 | Kolophonium | 22493 | 782 | 3.5 | 3.3 | 3.1 | 3.6 |
| 1622 | Kobalt (II)-chlorid, 6*H2O | 22553 | 735 | 3.3 | 3.3 | 3.1 | 3.5 |
| 2008 | Octylgallat* | 13587 | 431 | 3.2 | 3.0 | 2.7 | 3.3 |
| 873 | Cocamidopropylbetain | 13759 | 380 | 2.8 | 2.7 | 2.4 | 3.0 |
| 2601 | Thiuram Mix | 22478 | 540 | 2.4 | 2.2 | 2.0 | 2.4 |
| 2343 | Propylenglycol* | 14322 | 339 | 2.4 | 2.3 | 2.1 | 2.6 |
| 5 | (Chlor)-Methylisothiazolinon (CMI/MI) | 22257 | 526 | 2.4 | 2.2 | 2.0 | 2.4 |
| 2371 | Quecksilber (II)-amid-chlorid | 22452 | 528 | 2.4 | 2.4 | 2.2 | 2.6 |
| 2337 | Propolis | 14916 | 337 | 2.3 | 2.1 | 1.9 | 2.3 |
| 1936 | Neomycinsulfat | 22381 | 504 | 2.3 | 2.0 | 1.8 | 2.2 |
| 2103 | Palladiumchlorid | 4580 | 102 | 2.2 | 2.4 | 1.9 | 2.9 |
| 2551 | Terpentin | 22152 | 469 | 2.1 | 2.0 | 1.8 | 2.2 |
| 1200 | Epoxidharz | 22502 | 420 | 1.9 | 1.8 | 1.7 | 2.0 |
| 1335 | Formaldehyd | 22535 | 405 | 1.8 | 1.7 | 1.5 | 1.9 |
| 2803 | tert.-Butylhydrochinon | 13816 | 243 | 1.8 | 1.6 | 1.4 | 1.8 |
| 2107 | Paraben-Mix | 22376 | 336 | 1.5 | 1.4 | 1.3 | 1.6 |
| 633 | Benzocain (Ethylaminobenzoat) | 22390 | 292 | 1.3 | 1.2 | 1.0 | 1.3 |

* hierbei handelt es sich um Substanzen, die im Epikutantest eine Reizwirkung entfalten. Die Ergebnisse sind meist falsch positiv. Aus den Zahlen läßt sich somit nicht eine große Bedueutng als Allergene ableiten

count: Anzahl von + bis +++ Reaktionen

percent: Prozent von + bis +++ Reaktionen

substd: altersstandardisierte Reaktionsquote

IV.1.2. Hitliste über den Gesamtzeitraum (1995-2001)

HITLISTE - DIE 30 HÄUFIGSTEN ALLERGENE

Subgruppe: FRAUEN

(AUSWERTUNG DER 72-H-REAKTIONEN, ' ;
'STANDARD = 50% FR. < 40 J., 50% FR. >= 40 J.)

| SUBSTID | SUBSTANZ | TESTZAHL | COUNT | PERCENT | substd | ci_l | ci_u |
|---------|---|----------|-------|---------|--------|------|------|
| 1946 | Nickel (II)-sulfat 6*H2O | 38488 | 7996 | 20.8 | 22.8 | 22.4 | 23.2 |
| 1177 | Duftstoff-Mix | 38370 | 4842 | 12.6 | 12.2 | 11.8 | 12.5 |
| 2131 | Perubalsam | 38385 | 3731 | 9.7 | 8.8 | 8.6 | 9.1 |
| 2103 | Palladiumchlorid | 7257 | 692 | 9.5 | 11.0 | 10.2 | 11.8 |
| 635 | Benzoylperoxid* | 7215 | 629 | 8.7 | 9.0 | 8.3 | 9.7 |
| 2201 | Phenylquecksilberacetat* | 26235 | 1958 | 7.5 | 7.4 | 7.1 | 7.7 |
| 2595 | Thiomersal | 38229 | 2686 | 7.0 | 7.9 | 7.6 | 8.2 |
| 3114 | Eichenmoos absolue | 6818 | 449 | 6.6 | 6.3 | 5.8 | 6.9 |
| 1622 | Kobalt (II)-chlorid, 6*H2O | 38644 | 2337 | 6.0 | 6.5 | 6.2 | 6.8 |
| 388 | Amerchol L-101 | 25192 | 1481 | 5.9 | 5.4 | 5.1 | 5.6 |
| 980 | Dibromdicyanobutan (Tektamer 38) | 18804 | 897 | 4.8 | 4.5 | 4.2 | 4.8 |
| 2732 | Wollwachsalkohole | 38146 | 1775 | 4.7 | 4.3 | 4.1 | 4.5 |
| 2085 | p-Phenylendiamin (Freie Base)(CI 76060) | 38393 | 1748 | 4.6 | 4.5 | 4.3 | 4.7 |
| 1630 | Kolophonium | 38395 | 1682 | 4.4 | 4.2 | 4.0 | 4.4 |
| 1605 | Kaliumdichromat | 38732 | 1393 | 3.6 | 3.5 | 3.4 | 3.7 |
| 1292 | Dibromdicyanobutan + 2-Phenoxyethanol | 36985 | 1219 | 3.3 | 3.1 | 3.0 | 3.3 |
| 2008 | Octylgallat* | 24187 | 710 | 2.9 | 2.8 | 2.6 | 3.0 |
| 1936 | Neomycinsulfat | 38174 | 1028 | 2.7 | 2.5 | 2.3 | 2.6 |
| 2551 | Terpentin | 37821 | 1017 | 2.7 | 2.6 | 2.4 | 2.8 |
| 2601 | Thiuram Mix | 38390 | 1022 | 2.7 | 2.6 | 2.5 | 2.8 |
| 2337 | Propolis | 24892 | 647 | 2.6 | 2.4 | 2.2 | 2.6 |
| 2371 | Quecksilber (II)-amid-chlorid | 38509 | 907 | 2.4 | 2.4 | 2.2 | 2.5 |
| 5 | (Chlor)-Methylisothiazolinon (CMI/MI) | 37931 | 878 | 2.3 | 2.3 | 2.1 | 2.4 |
| 2343 | Propylenglycol* | 25537 | 539 | 2.1 | 2.1 | 1.9 | 2.2 |
| 2803 | tert.-Butylhydrochinon | 24687 | 496 | 2.0 | 1.9 | 1.7 | 2.0 |
| 873 | Cocamidopropylbetain | 25369 | 485 | 1.9 | 1.9 | 1.8 | 2.1 |
| 1335 | Formaldehyd | 38503 | 704 | 1.8 | 1.8 | 1.7 | 1.9 |
| 633 | Benzocain (Ethylaminobenzoat) | 38222 | 657 | 1.7 | 1.6 | 1.4 | 1.7 |
| 2107 | Paraben-Mix | 38169 | 505 | 1.3 | 1.2 | 1.1 | 1.3 |
| 1200 | Epoxidharz | 38424 | 313 | 0.8 | 0.8 | 0.7 | 0.9 |

* hierbei handelt es sich um Substanzen, die im Epikutantest eine Reizwirkung entfalten. Die Ergebnisse sind meist falsch positiv. Aus den Zahlen läßt sich somit nicht eine große Bedueutng als Allergen ableiten

count: Anzahl von + bis +++ Reaktionen

percent: Prozent von + bis +++ Reaktionen

substd: altersstandardisierte Reaktionsquote

IV.1.3. Hitliste über den Gesamtzeitraum (1995-2001)
Männer > 40

(AUSWERTUNG DER 72-H-REAKTIONEN, ' ;

| SUBSTID | SUBSTANZ | TESTZAHL | COUNT | Prozent | ci_l | ci_u |
|---------|---|----------|-------|---------|------|------|
| 1177 | Duftstoff-Mix | 13626 | 1602 | 11.8 | 11.2 | 12.3 |
| 2131 | Perubalsam | 13627 | 1558 | 11.4 | 10.9 | 12.0 |
| 3114 | Eichenmoos absolue | 2025 | 197 | 9.7 | 8.5 | 11.1 |
| 635 | Benzoylperoxid* | 2822 | 233 | 8.3 | 7.3 | 9.3 |
| 980 | Dibromdicyanobutan (Tektamer 38) | 7372 | 521 | 7.1 | 6.5 | 7.7 |
| 2201 | Phenylquecksilberacetat* | 9196 | 552 | 6.0 | 5.5 | 6.5 |
| 388 | Amerchol L-101 | 9161 | 544 | 5.9 | 5.5 | 6.4 |
| 1605 | Kaliumdichromat | 13675 | 671 | 4.9 | 4.6 | 5.3 |
| 1292 | Dibromdicyanobutan + 2-Phenoxyethanol | 13088 | 630 | 4.8 | 4.5 | 5.2 |
| 2732 | Wollwachsalkohole | 13546 | 636 | 4.7 | 4.3 | 5.1 |
| 1946 | Nickel (II)-sulfat 6*H2O | 13689 | 625 | 4.6 | 4.2 | 4.9 |
| 2085 | p-Phenylendiamin (Freie Base)(CI 76060) | 13621 | 618 | 4.5 | 4.2 | 4.9 |
| 1630 | Kolophonium | 13621 | 555 | 4.1 | 3.7 | 4.4 |
| 2008 | Octylgallat* | 8692 | 318 | 3.7 | 3.3 | 4.1 |
| 2595 | Thiomersal | 13571 | 485 | 3.6 | 3.3 | 3.9 |
| 1936 | Neomycinsulfat | 13563 | 433 | 3.2 | 2.9 | 3.5 |
| 1622 | Kobalt (II)-chlorid, 6*H2O | 13679 | 430 | 3.1 | 2.9 | 3.4 |
| 2601 | Thiuram Mix | 13614 | 410 | 3.0 | 2.7 | 3.3 |
| 873 | Cocamidopropylbetain | 8785 | 255 | 2.9 | 2.6 | 3.3 |
| 5 | (Chlor)-Methylisothiazolinon (CMI/MI) | 13487 | 383 | 2.8 | 2.6 | 3.1 |
| 2337 | Propolis | 9297 | 253 | 2.7 | 2.4 | 3.1 |
| 2551 | Terpentin | 13385 | 357 | 2.7 | 2.4 | 3.0 |
| 2343 | Propylenglycol* | 9162 | 226 | 2.5 | 2.2 | 2.8 |
| 2371 | Quecksilber (II)-amid-chlorid | 13617 | 305 | 2.2 | 2.0 | 2.5 |
| 2803 | tert.-Butylhydrochinon | 8876 | 198 | 2.2 | 1.9 | 2.6 |
| 1335 | Formaldehyd | 13649 | 287 | 2.1 | 1.9 | 2.4 |
| 1200 | Epoxidharz | 13633 | 271 | 2.0 | 1.8 | 2.2 |
| 633 | Benzocain (Ethylaminobenzoat) | 13569 | 247 | 1.8 | 1.6 | 2.1 |
| 2107 | Paraben-Mix | 13558 | 240 | 1.8 | 1.6 | 2.0 |
| 2103 | Palladiumchlorid | 2744 | 43 | 1.6 | 1.1 | 2.1 |

* hierbei handelt es sich um Substanzen, die im Epikutantest eine Reizwirkung entfalten. Die Ergebnisse sind meist falsch positiv. Aus den Zahlen läßt sich somit nicht eine große Bedueutng als Allergen ableiten

count: Anzahl von + bis +++ Reaktionen
percent: Prozent von + bis +++ Reaktionen
proztg: altersstandardisierte Reaktionsquote

IV.1.4. Hitliste über den Gesamtzeitraum (1995-2001)
Männer < 40

(AUSWERTUNG DER 72-H-REAKTIONEN, ' ;

| SUBSTID | SUBSTANZ | TESTZAHL | COUNT | Prozent | ci_l | ci_u |
|---------|---|----------|-------|---------|------|------|
| 2595 | Thiomersal | 8808 | 873 | 9.9 | 9.3 | 10.6 |
| 635 | Benzoylperoxid* | 1934 | 138 | 7.1 | 6.0 | 8.4 |
| 1946 | Nickel (II)-sulfat 6*H2O | 8883 | 554 | 6.2 | 5.7 | 6.8 |
| 1177 | Duftstoff-Mix | 8864 | 528 | 6.0 | 5.5 | 6.5 |
| 2201 | Phenylquecksilberacetat* | 5185 | 272 | 5.2 | 4.7 | 5.9 |
| 1605 | Kaliumdichromat | 8878 | 396 | 4.5 | 4.0 | 4.9 |
| 2131 | Perubalsam | 8874 | 382 | 4.3 | 3.9 | 4.7 |
| 1622 | Kobalt (II)-chlorid, 6*H2O | 8874 | 305 | 3.4 | 3.1 | 3.8 |
| 3114 | Eichenmoos absolue | 1250 | 42 | 3.4 | 2.4 | 4.5 |
| 2103 | Palladiumchlorid | 1836 | 59 | 3.2 | 2.5 | 4.1 |
| 980 | Dibromdicyanobutan (Tektamer 38) | 4798 | 145 | 3.0 | 2.6 | 3.5 |
| 1630 | Kolophonium | 8872 | 227 | 2.6 | 2.2 | 2.9 |
| 2371 | Quecksilber (II)-amid-chlorid | 8835 | 223 | 2.5 | 2.2 | 2.9 |
| 873 | Cocamidopropylbetain | 4974 | 125 | 2.5 | 2.1 | 3.0 |
| 2085 | p-Phenylendiamin (Freie Base)(CI 76060) | 8860 | 216 | 2.4 | 2.1 | 2.8 |
| 1292 | Dibromdicyanobutan + 2-Phenoxyethanol | 8492 | 203 | 2.4 | 2.1 | 2.7 |
| 2008 | Octylgallat* | 4895 | 113 | 2.3 | 1.9 | 2.8 |
| 388 | Amerchol L-101 | 5182 | 118 | 2.3 | 1.9 | 2.7 |
| 2343 | Propylenglycol* | 5160 | 113 | 2.2 | 1.8 | 2.6 |
| 2732 | Wollwachsalkohole | 8814 | 173 | 2.0 | 1.7 | 2.3 |
| 1200 | Epoxidharz | 8869 | 149 | 1.7 | 1.4 | 2.0 |
| 5 | (Chlor)-Methylisothiazolinon (CMI/MI) | 8770 | 143 | 1.6 | 1.4 | 1.9 |
| 2337 | Propolis | 5619 | 84 | 1.5 | 1.2 | 1.8 |
| 2601 | Thiuram Mix | 8864 | 130 | 1.5 | 1.2 | 1.7 |
| 1335 | Formaldehyd | 8886 | 118 | 1.3 | 1.1 | 1.6 |
| 2551 | Terpentin | 8767 | 112 | 1.3 | 1.1 | 1.5 |
| 2107 | Paraben-Mix | 8818 | 96 | 1.1 | 0.9 | 1.3 |
| 2803 | tert.-Butylhydrochinon | 4940 | 45 | 0.9 | 0.7 | 1.2 |
| 1936 | Neomycinsulfat | 8818 | 71 | 0.8 | 0.6 | 1.0 |
| 633 | Benzocain (Ethylaminobenzoat) | 8821 | 45 | 0.5 | 0.4 | 0.7 |

* hierbei handelt es sich um Substanzen, die im Epikutantest eine Reizwirkung entfalten. Die Ergebnisse sind meist falsch positiv. Aus den Zahlen läßt sich somit nicht eine große Bedueutng als Allergen ableiten

count: Anzahl von + bis +++ Reaktionen
percent: Prozent von + bis +++ Reaktionen
prozstg: altersstandardisierte Reaktionsquote

IV.1.5. Hitliste über den Gesamtzeitraum (1995-2001)
Frauen > 40

(AUSWERTUNG DER 72-H-REAKTIONEN, ' ;

| SUBSTID | SUBSTANZ | TESTZAHL | COUNT | Prozent | ci_l | ci_u |
|---------|---|----------|-------|---------|------|------|
| 1177 | Duftstoff-Mix | 23063 | 3331 | 14.4 | 14.0 | 14.9 |
| 2131 | Perubalsam | 23077 | 3040 | 13.2 | 12.7 | 13.6 |
| 1946 | Nickel (II)-sulfat 6*H2O | 23293 | 3065 | 13.2 | 12.7 | 13.6 |
| 3114 | Eichenmoos absolue | 3941 | 314 | 8.0 | 7.1 | 8.9 |
| 635 | Benzoylperoxid* | 4670 | 372 | 8.0 | 7.2 | 8.8 |
| 2201 | Phenylquecksilberacetat* | 16166 | 1249 | 7.7 | 7.3 | 8.1 |
| 388 | Amerchol L-101 | 15485 | 1178 | 7.6 | 7.2 | 8.0 |
| 2103 | Palladiumchlorid | 4755 | 301 | 6.3 | 5.7 | 7.1 |
| 2732 | Wollwachsalkohole | 22941 | 1380 | 6.0 | 5.7 | 6.3 |
| 980 | Dibromdicyanobutan (Tektamer 38) | 11484 | 667 | 5.8 | 5.4 | 6.3 |
| 1630 | Kolophonium | 23082 | 1136 | 4.9 | 4.6 | 5.2 |
| 2085 | p-Phenylendiamin (Freie Base)(CI 76060) | 23092 | 1066 | 4.6 | 4.3 | 4.9 |
| 1622 | Kobalt (II)-chlorid, 6*H2O | 23331 | 1011 | 4.3 | 4.1 | 4.6 |
| 1292 | Dibromdicyanobutan + 2-Phenoxyethanol | 22279 | 867 | 3.9 | 3.6 | 4.2 |
| 1605 | Kaliumdichromat | 23361 | 889 | 3.8 | 3.6 | 4.1 |
| 2595 | Thiomersal | 23026 | 853 | 3.7 | 3.5 | 4.0 |
| 1936 | Neomycinsulfat | 22960 | 833 | 3.6 | 3.4 | 3.9 |
| 2008 | Octylgallat* | 14889 | 526 | 3.5 | 3.2 | 3.8 |
| 2337 | Propolis | 15542 | 503 | 3.2 | 3.0 | 3.5 |
| 2551 | Terpentin | 22726 | 699 | 3.1 | 2.9 | 3.3 |
| 2601 | Thiuram Mix | 23096 | 636 | 2.8 | 2.5 | 3.0 |
| 5 | (Chlor)-Methylisothiazolinon (CMI/MI) | 22827 | 582 | 2.5 | 2.3 | 2.8 |
| 2803 | tert.-Butylhydrochinon | 15201 | 382 | 2.5 | 2.3 | 2.8 |
| 633 | Benzocain (Ethylaminobenzoat) | 22986 | 539 | 2.3 | 2.2 | 2.5 |
| 2343 | Propylenglycol* | 15708 | 362 | 2.3 | 2.1 | 2.6 |
| 2371 | Quecksilber (II)-amid-chlorid | 23216 | 522 | 2.2 | 2.1 | 2.4 |
| 1335 | Formaldehyd | 23135 | 447 | 1.9 | 1.8 | 2.1 |
| 873 | Cocamidopropylbetain | 15436 | 281 | 1.8 | 1.6 | 2.0 |
| 2107 | Paraben-Mix | 22962 | 410 | 1.8 | 1.6 | 2.0 |
| 1200 | Epoxidharz | 23110 | 206 | 0.9 | 0.8 | 1.0 |

* hierbei handelt es sich um Substanzen, die im Epikutantest eine Reizwirkung entfalten. Die Ergebnisse sind meist falsch positiv. Aus den Zahlen läßt sich somit nicht eine große Bedueutng als Allergen ableiten

count: Anzahl von + bis +++ Reaktionen
percent: Prozent von + bis +++ Reaktionen
prozstg: altersstandardisierte Reaktionsquote

IV.1.6. Hitliste über den Gesamtzeitraum (1995-2001)
Frauen < 40

(AUSWERTUNG DER 72-H-REAKTIONEN, ' ;

| SUBSTID | SUBSTANZ | TESTZAHL | COUNT | Prozent | ci_l | ci_u |
|---------|---|----------|-------|---------|------|------|
| 1946 | Nickel (II)-sulfat 6*H2O | 15195 | 4931 | 32.5 | 31.7 | 33.2 |
| 2103 | Palladiumchlorid | 2502 | 391 | 15.6 | 14.2 | 17.1 |
| 2595 | Thiomersal | 15203 | 1833 | 12.1 | 11.5 | 12.6 |
| 635 | Benzoylperoxid* | 2545 | 257 | 10.1 | 9.0 | 11.3 |
| 1177 | Duftstoff-Mix | 15307 | 1511 | 9.9 | 9.4 | 10.4 |
| 1622 | Kobalt (II)-chlorid, 6*H2O | 15313 | 1326 | 8.7 | 8.2 | 9.1 |
| 2201 | Phenylquecksilberacetat* | 10069 | 709 | 7.0 | 6.5 | 7.6 |
| 3114 | Eichenmoos absolue | 2877 | 135 | 4.7 | 3.9 | 5.5 |
| 2131 | Perubalsam | 15308 | 691 | 4.5 | 4.2 | 4.9 |
| 2085 | p-Phenylendiamin (Freie Base)(CI 76060) | 15301 | 682 | 4.5 | 4.1 | 4.8 |
| 1630 | Kolophonium | 15313 | 546 | 3.6 | 3.3 | 3.9 |
| 1605 | Kaliumdichromat | 15371 | 504 | 3.3 | 3.0 | 3.6 |
| 980 | Dibromdicyanobutan (Tektamer 38) | 7320 | 230 | 3.1 | 2.8 | 3.6 |
| 388 | Amerchol L-101 | 9707 | 303 | 3.1 | 2.8 | 3.5 |
| 2732 | Wollwachsalkohole | 15205 | 395 | 2.6 | 2.4 | 2.9 |
| 2601 | Thiuram Mix | 15294 | 386 | 2.5 | 2.3 | 2.8 |
| 2371 | Quecksilber (II)-amid-chlorid | 15293 | 385 | 2.5 | 2.3 | 2.8 |
| 1292 | Dibromdicyanobutan + 2-Phenoxyethanol | 14706 | 352 | 2.4 | 2.2 | 2.7 |
| 2551 | Terpentin | 15095 | 318 | 2.1 | 1.9 | 2.3 |
| 873 | Cocamidopropylbetain | 9933 | 204 | 2.1 | 1.8 | 2.4 |
| 2008 | Octylgallat* | 9298 | 184 | 2.0 | 1.7 | 2.3 |
| 5 | (Chlor)-Methylisothiazolinon (CMI/MI) | 15104 | 296 | 2.0 | 1.7 | 2.2 |
| 2343 | Propylenglycol* | 9829 | 177 | 1.8 | 1.5 | 2.1 |
| 1335 | Formaldehyd | 15368 | 257 | 1.7 | 1.5 | 1.9 |
| 2337 | Propolis | 9350 | 144 | 1.5 | 1.3 | 1.8 |
| 1936 | Neomycinsulfat | 15214 | 195 | 1.3 | 1.1 | 1.5 |
| 2803 | tert.-Butylhydrochinon | 9486 | 114 | 1.2 | 1.0 | 1.4 |
| 633 | Benzocain (Ethylaminobenzoat) | 15236 | 118 | 0.8 | 0.6 | 0.9 |
| 1200 | Epoxidharz | 15314 | 107 | 0.7 | 0.6 | 0.8 |
| 2107 | Paraben-Mix | 15207 | 95 | 0.6 | 0.5 | 0.8 |

* hierbei handelt es sich um Substanzen, die im Epikutantest eine Reizwirkung entfalten. Die Ergebnisse sind meist falsch positiv. Aus den Zahlen läßt sich somit nicht eine große Bedeutung als Allergen ableiten

count: Anzahl von + bis +++ Reaktionen

percent: Prozent von + bis +++ Reaktionen

prozstg: altersstandardisierte Reaktionsquote

IV.2. Kinder und Jugendliche.
IV.2.1.Hitliste 0-10-jährigeMänner

| substid | SUBSTNAM | TESTZAHL | COUNT | Prozent | ci_l | ci_u |
|---------|--|----------|-------|---------|------|------|
| 3046 | Amalgam (mit Zink) | 6 | 2 | 33.3 | 4.3 | 77.7 |
| 2103 | Palladiumchlorid | 6 | 1 | 16.7 | 0.4 | 64.1 |
| 2201 | Phenylquecksilberacetat* | 39 | 6 | 15.4 | 5.9 | 30.5 |
| 2595 | Thiomersal | 72 | 9 | 12.5 | 5.9 | 22.4 |
| 2371 | Quecksilber (II)-amid-chlorid | 71 | 8 | 11.3 | 5.0 | 21.0 |
| 1946 | Nickel (II)-sulfat 6*H2O | 72 | 7 | 9.7 | 4.0 | 19.0 |
| 1177 | Duftstoff-Mix | 72 | 7 | 9.7 | 4.0 | 19.0 |
| 1622 | Kobalt (II)-chlorid, 6*H2O | 71 | 6 | 8.5 | 3.2 | 17.5 |
| 2732 | Wollwachsalkohole | 72 | 6 | 8.3 | 3.1 | 17.3 |
| 1372 | Gentamicinsulfat | 12 | 1 | 8.3 | 0.2 | 38.5 |
| 1605 | Kaliumdichromat | 71 | 5 | 7.0 | 2.3 | 15.7 |
| 1936 | Neomycinsulfat | 71 | 4 | 5.6 | 1.6 | 13.8 |
| 2085 | p-Phenylendiamin (Freie Base)(CI 76060) | 72 | 4 | 5.6 | 1.5 | 13.6 |
| 2343 | Propylenglycol* | 39 | 2 | 5.1 | 0.6 | 17.3 |
| 2551 | Terpentin | 72 | 3 | 4.2 | 0.9 | 11.7 |
| 1732 | Mercaptobenzothiazol | 49 | 2 | 4.1 | 0.5 | 14.0 |
| 3002 | Kompositen-Mix | 31 | 1 | 3.2 | 0.1 | 16.7 |
| 3045 | Mercapto-Mix ohne MBT (nur CBS,MBTS,MOR) | 70 | 2 | 2.9 | 0.3 | 9.9 |
| 5 | (Chlor)-Methylisothiazolinon (CMI/MI) | 71 | 2 | 2.8 | 0.3 | 9.8 |
| 633 | Benzocain (Ethylaminobenzoat) | 71 | 2 | 2.8 | 0.3 | 9.8 |
| 2008 | Octylgallat* | 36 | 1 | 2.8 | 0.1 | 14.5 |
| 1630 | Kolophonium | 73 | 2 | 2.7 | 0.3 | 9.5 |
| 1510 | Imidazolidinylharnstoff (Germall 115) | 37 | 1 | 2.7 | 0.1 | 14.2 |
| 2337 | Propolis | 63 | 1 | 1.6 | 0.0 | 8.5 |
| 2131 | Perubalsam | 71 | 1 | 1.4 | 0.0 | 7.6 |
| 1335 | Formaldehyd | 72 | 1 | 1.4 | 0.0 | 7.5 |
| 629 | Bacitracin | 7 | 0 | 0.0 | 0.0 | 34.8 |
| 732 | Cetylstearylalkohol | 71 | 0 | 0.0 | 0.0 | 4.1 |
| 1337 | Framycetinsulfat | 7 | 0 | 0.0 | 0.0 | 34.8 |
| 1399 | Glutaraldehyd | 20 | 0 | 0.0 | 0.0 | 13.9 |

* hierbei handelt es sich um Substanzen, die im Epikutantest eine Reizwirkung entfalten. Die Ergebnisse sind meist falsch positiv. Aus den Zahlen läßt sich somit nicht eine große Bedueutng als Allergen ableiten

IV.2. Kinder und Jugendliche
IV.2.2.Hitliste 0-10-jährige Frauen

| substid | SUBSTNAM | TESTZAHL | COUNT | Prozent | ci_l | ci_u |
|---------|--|----------|-------|---------|------|------|
| 2103 | Palladiumchlorid | 10 | 2 | 20.0 | 2.5 | 55.6 |
| 1946 | Nickel (II)-sulfat 6*H2O | 88 | 12 | 13.6 | 7.2 | 22.6 |
| 2595 | Thiomersal | 90 | 12 | 13.3 | 7.1 | 22.1 |
| 629 | Bacitracin | 15 | 2 | 13.3 | 1.7 | 40.5 |
| 1337 | Framycetinsulfat | 15 | 2 | 13.3 | 1.7 | 40.5 |
| 3046 | Amalgam (mit Zink) | 8 | 1 | 12.5 | 0.3 | 52.7 |
| 1177 | Duftstoff-Mix | 89 | 9 | 10.1 | 4.7 | 18.3 |
| 2201 | Phenylquecksilberacetat* | 51 | 5 | 9.8 | 3.3 | 21.4 |
| 1372 | Gentamicinsulfat | 24 | 2 | 8.3 | 1.0 | 27.0 |
| 1399 | Glutaraldehyd | 27 | 2 | 7.4 | 0.9 | 24.3 |
| 3002 | Kompositen-Mix | 30 | 2 | 6.7 | 0.8 | 22.1 |
| 2371 | Quecksilber (II)-amid-chlorid | 89 | 5 | 5.6 | 1.8 | 12.6 |
| 1622 | Kobalt (II)-chlorid, 6*H2O | 89 | 5 | 5.6 | 1.8 | 12.6 |
| 2343 | Propylenglycol* | 56 | 3 | 5.4 | 1.1 | 14.9 |
| 1335 | Formaldehyd | 89 | 4 | 4.5 | 1.2 | 11.1 |
| 2551 | Terpentin | 89 | 3 | 3.4 | 0.7 | 9.5 |
| 1630 | Kolophonium | 89 | 3 | 3.4 | 0.7 | 9.5 |
| 2337 | Propolis | 77 | 2 | 2.6 | 0.3 | 9.1 |
| 1605 | Kaliumdichromat | 88 | 2 | 2.3 | 0.3 | 8.0 |
| 1936 | Neomycinsulfat | 88 | 2 | 2.3 | 0.3 | 8.0 |
| 2131 | Perubalsam | 89 | 2 | 2.2 | 0.3 | 7.9 |
| 732 | Cetylstearylalkohol | 92 | 2 | 2.2 | 0.3 | 7.6 |
| 2008 | Octylgallat* | 50 | 1 | 2.0 | 0.1 | 10.6 |
| 1510 | Imidazolidinylharnstoff (Germall 115) | 54 | 1 | 1.9 | 0.0 | 9.9 |
| 3045 | Mercapto-Mix ohne MBT (nur CBS,MBTS,MOR) | 86 | 1 | 1.2 | 0.0 | 6.3 |
| 2085 | p-Phenylendiamin (Freie Base)(CI 76060) | 88 | 1 | 1.1 | 0.0 | 6.2 |
| 2732 | Wollwachsalkohole | 90 | 1 | 1.1 | 0.0 | 6.0 |
| 5 | (Chlor)-Methylisothiazolinon (CMI/MI) | 90 | 1 | 1.1 | 0.0 | 6.0 |
| 633 | Benzocain (Ethylaminobenzoat) | 88 | 0 | 0.0 | 0.0 | 3.3 |
| 1732 | Mercaptobenzothiazol | 45 | 0 | 0.0 | 0.0 | 6.4 |

* hierbei handelt es sich um Substanzen, die im Epikutantest eine Reizwirkung entfalten. Die Ergebnisse sind meist falsch positiv. Aus den Zahlen läßt sich somit nicht eine große Bedeutung als Allergen ableiten

IV.2. Kinder und Jugendliche
IV.2.3.Hitliste 11-16-jährigeMänner

| substid | SUBSTNAM | TESTZAHL | COUNT | Prozent | ci_l | ci_u |
|---------|--|----------|-------|---------|------|------|
| 2595 | Thiomersal | 394 | 67 | 17.0 | 13.4 | 21.1 |
| 635 | Benzoylperoxid* | 65 | 11 | 16.9 | 8.8 | 28.3 |
| 2201 | Phenylquecksilberacetat* | 215 | 18 | 8.4 | 5.0 | 12.9 |
| 2371 | Quecksilber (II)-amid-chlorid | 396 | 29 | 7.3 | 5.0 | 10.3 |
| 1177 | Duftstoff-Mix | 396 | 28 | 7.1 | 4.7 | 10.1 |
| 2343 | Propylenglycol* | 227 | 9 | 4.0 | 1.8 | 7.4 |
| 2131 | Perubalsam | 396 | 14 | 3.5 | 1.9 | 5.9 |
| 1622 | Kobalt (II)-chlorid, 6*H2O | 400 | 13 | 3.3 | 1.7 | 5.5 |
| 1946 | Nickel (II)-sulfat 6*H2O | 401 | 12 | 3.0 | 1.6 | 5.2 |
| 1630 | Kolophonium | 396 | 11 | 2.8 | 1.4 | 4.9 |
| 2107 | Paraben-Mix | 393 | 10 | 2.5 | 1.2 | 4.6 |
| 2551 | Terpentin | 395 | 10 | 2.5 | 1.2 | 4.6 |
| 1605 | Kaliumdichromat | 401 | 10 | 2.5 | 1.2 | 4.5 |
| 2732 | Wollwachsalkohole | 394 | 9 | 2.3 | 1.0 | 4.3 |
| 2008 | Octylgallat* | 207 | 4 | 1.9 | 0.5 | 4.9 |
| 2103 | Palladiumchlorid | 54 | 1 | 1.9 | 0.0 | 9.9 |
| 873 | Cocamidopropylbetain | 209 | 3 | 1.4 | 0.3 | 4.1 |
| 388 | Amerchol L-101 | 213 | 3 | 1.4 | 0.3 | 4.1 |
| 1292 | Dibromdicyanobutan + 2-Phenoxyethanol | 370 | 5 | 1.4 | 0.4 | 3.1 |
| 1936 | Neomycinsulfat | 394 | 5 | 1.3 | 0.4 | 2.9 |
| 5 | (Chlor)-Methylisothiazolinon (CMI/MI) | 395 | 5 | 1.3 | 0.4 | 2.9 |
| 604 | Bufexamac | 241 | 3 | 1.2 | 0.3 | 3.6 |
| 3045 | Mercapto-Mix ohne MBT (nur CBS,MBTS,MOR) | 375 | 4 | 1.1 | 0.3 | 2.7 |
| 980 | Dibromdicyanobutan (Tektamer 38) | 190 | 2 | 1.1 | 0.1 | 3.8 |
| 2091 | p-tert.-Butylphenol-Formaldehydharz | 394 | 4 | 1.0 | 0.3 | 2.6 |
| 2085 | p-Phenylendiamin (Freie Base)(CI 76060) | 397 | 0 | 0.0 | 0.0 | 0.8 |
| 483 | Ammoniumpersulfat | 8 | 0 | 0.0 | 0.0 | 31.2 |
| 2099 | p-Toluyldiamin (freie Base) | 23 | 0 | 0.0 | 0.0 | 12.2 |
| 3046 | Amalgam (mit Zink) | 40 | 0 | 0.0 | 0.0 | 7.2 |
| 1408 | Glycerylmonothioglykolat | 4 | 0 | 0.0 | 0.0 | 52.7 |

* hierbei handelt es sich um Substanzen, die im Epikutantest eine Reizwirkung entfalten. Die Ergebnisse sind meist falsch positiv. Aus den Zahlen läßt sich somit nicht eine große Bedueutng als Allergen ableiten

IV.2. Kinder und Jugendliche
IV.2.4. Hitliste 11-16-jährige Frauen

| substid | SUBSTNAM | TESTZAHL | COUNT | Prozent | ci_l | ci_u |
|---------|--|----------|-------|---------|------|------|
| 1946 | Nickel (II)-sulfat 6*H2O | 861 | 172 | 20.0 | 17.4 | 22.8 |
| 483 | Ammoniumpersulfat | 140 | 26 | 18.6 | 12.5 | 26.0 |
| 2595 | Thiomersal | 852 | 120 | 14.1 | 11.8 | 16.6 |
| 635 | Benzoylperoxid* | 94 | 13 | 13.8 | 7.6 | 22.5 |
| 2099 | p-Toluyldiamin (freie Base) | 159 | 21 | 13.2 | 8.4 | 19.5 |
| 3046 | Amalgam (mit Zink) | 75 | 9 | 12.0 | 5.6 | 21.6 |
| 2201 | Phenylquecksilberacetat* | 485 | 43 | 8.9 | 6.5 | 11.8 |
| 1177 | Duftstoff-Mix | 861 | 61 | 7.1 | 5.5 | 9.0 |
| 2103 | Palladiumchlorid | 102 | 7 | 6.9 | 2.8 | 13.6 |
| 1408 | Glycerylmonothioglykolat | 134 | 8 | 6.0 | 2.6 | 11.4 |
| 2371 | Quecksilber (II)-amid-chlorid | 855 | 44 | 5.1 | 3.8 | 6.8 |
| 1622 | Kobalt (II)-chlorid, 6*H2O | 861 | 40 | 4.6 | 3.3 | 6.3 |
| 2085 | p-Phenylendiamin (Freie Base)(CI 76060) | 861 | 30 | 3.5 | 2.4 | 4.9 |
| 604 | Bufexamac | 481 | 16 | 3.3 | 1.9 | 5.3 |
| 980 | Dibromdicyanobutan (Tektamer 38) | 370 | 9 | 2.4 | 1.1 | 4.6 |
| 2551 | Terpentin | 849 | 18 | 2.1 | 1.3 | 3.3 |
| 1630 | Kolophonium | 861 | 18 | 2.1 | 1.2 | 3.3 |
| 5 | (Chlor)-Methylisothiazolinon (CMI/MI) | 857 | 17 | 2.0 | 1.2 | 3.2 |
| 2732 | Wollwachsalkohole | 853 | 16 | 1.9 | 1.1 | 3.0 |
| 388 | Amerchol L-101 | 482 | 9 | 1.9 | 0.9 | 3.5 |
| 873 | Cocamidopropylbetain | 531 | 9 | 1.7 | 0.8 | 3.2 |
| 2343 | Propylenglycol* | 489 | 8 | 1.6 | 0.7 | 3.2 |
| 2131 | Perubalsam | 861 | 14 | 1.6 | 0.9 | 2.7 |
| 1292 | Dibromdicyanobutan + 2-Phenoxyethanol | 810 | 12 | 1.5 | 0.8 | 2.6 |
| 1605 | Kaliumdichromat | 864 | 11 | 1.3 | 0.6 | 2.3 |
| 2091 | p-tert.-Butylphenol-Formaldehydharz | 851 | 9 | 1.1 | 0.5 | 2.0 |
| 2008 | Octylgallat* | 462 | 4 | 0.9 | 0.2 | 2.2 |
| 2107 | Paraben-Mix | 854 | 7 | 0.8 | 0.3 | 1.7 |
| 3045 | Mercapto-Mix ohne MBT (nur CBS,MBTS,MOR) | 804 | 6 | 0.7 | 0.3 | 1.6 |
| 1936 | Neomycinsulfat | 855 | 6 | 0.7 | 0.3 | 1.5 |

* hierbei handelt es sich um Substanzen, die im Epikutantest eine Reizwirkung entfalten. Die Ergebnisse sind meist falsch positiv. Aus den Zahlen läßt sich somit nicht eine große Bedueutng als Allergen ableiten

IV.3.Alte Menschen.
IV.3.1.Hitliste >65 Männer

| substid | SUBSTNAM | TESTZAHL | COUNT | Prozent | ci_l | ci_u |
|---------|---|----------|-------|---------|------|------|
| 2131 | Perubalsam | 3556 | 591 | 16.6 | 15.4 | 17.9 |
| 1177 | Duftstoff-Mix | 3565 | 514 | 14.4 | 13.3 | 15.6 |
| 388 | Amerchol L-101 | 2625 | 227 | 8.6 | 7.6 | 9.8 |
| 1337 | Framycetinsulfat | 832 | 66 | 7.9 | 6.2 | 10.0 |
| 980 | Dibromdicyanobutan (Tektamer 38) | 1900 | 148 | 7.8 | 6.6 | 9.1 |
| 2732 | Wollwachsalkohole | 3536 | 252 | 7.1 | 6.3 | 8.0 |
| 2201 | Phenylquecksilberacetat* | 2649 | 173 | 6.5 | 5.6 | 7.5 |
| 745 | Chloramphenicol | 1424 | 78 | 5.5 | 4.4 | 6.8 |
| 1292 | Dibromdicyanobutan + 2-Phenoxyethanol | 3420 | 175 | 5.1 | 4.4 | 5.9 |
| 1936 | Neomycinsulfat | 3538 | 165 | 4.7 | 4.0 | 5.4 |
| 2008 | Octylgallat* | 2526 | 110 | 4.4 | 3.6 | 5.2 |
| 1630 | Kolophonium | 3557 | 154 | 4.3 | 3.7 | 5.1 |
| 1946 | Nickel (II)-sulfat 6*H2O | 3575 | 138 | 3.9 | 3.3 | 4.5 |
| 2085 | p-Phenylendiamin (Freie Base)(CI 76060) | 3559 | 131 | 3.7 | 3.1 | 4.4 |
| 2551 | Terpentin | 3480 | 124 | 3.6 | 3.0 | 4.2 |
| 1605 | Kaliumdichromat | 3575 | 125 | 3.5 | 2.9 | 4.2 |
| 2337 | Propolis | 2577 | 89 | 3.5 | 2.8 | 4.2 |
| 2803 | tert.-Butylhydrochinon | 2581 | 83 | 3.2 | 2.6 | 4.0 |
| 2601 | Thiuram Mix | 3558 | 107 | 3.0 | 2.5 | 3.6 |
| 633 | Benzocain (Ethylaminobenzoat) | 3541 | 101 | 2.9 | 2.3 | 3.5 |
| 5 | (Chlor)-Methylisothiazolinon (CMI/MI) | 3517 | 90 | 2.6 | 2.1 | 3.1 |
| 604 | Bufexamac | 2429 | 61 | 2.5 | 1.9 | 3.2 |
| 2371 | Quecksilber (II)-amid-chlorid | 3548 | 87 | 2.5 | 2.0 | 3.0 |
| 2107 | Paraben-Mix | 3538 | 85 | 2.4 | 1.9 | 3.0 |
| 1622 | Kobalt (II)-chlorid, 6*H2O | 3577 | 81 | 2.3 | 1.8 | 2.8 |
| 2343 | Propylenglycol* | 2643 | 57 | 2.2 | 1.6 | 2.8 |
| 732 | Cetylstearylalkohol | 3544 | 75 | 2.1 | 1.7 | 2.6 |
| 2595 | Thiomersal | 3554 | 75 | 2.1 | 1.7 | 2.6 |
| 1335 | Formaldehyd | 3557 | 74 | 2.1 | 1.6 | 2.6 |
| 741 | Chloracetamid | 2585 | 40 | 1.5 | 1.1 | 2.1 |

* hierbei handelt es sich um Substanzen, die im Epikutantest eine Reizwirkung entfalten. Die Ergebnisse sind meist falsch positiv. Aus den Zahlen läßt sich somit nicht eine große Bedeutung als Allergen ableiten

. IV.3. Alte Menschen
IV.3.2 Hitliste >65 Frauen

| substid | SUBSTNAM | TESTZAHL | COUNT | Prozent | ci_l | ci_u |
|---------|---|----------|-------|---------|------|------|
| 2131 | Perubalsam | 7266 | 1290 | 17.8 | 16.9 | 18.7 |
| 1177 | Duftstoff-Mix | 7273 | 1194 | 16.4 | 15.6 | 17.3 |
| 388 | Amerchol L-101 | 5423 | 682 | 12.6 | 11.7 | 13.5 |
| 2732 | Wollwachsalkohole | 7242 | 785 | 10.8 | 10.1 | 11.6 |
| 1337 | Framycetinsulfat | 1881 | 181 | 9.6 | 8.3 | 11.0 |
| 2201 | Phenylquecksilberacetat | 5561 | 447 | 8.0 | 7.3 | 8.8 |
| 1946 | Nickel (II)-sulfat 6*H2O | 7343 | 476 | 6.5 | 5.9 | 7.1 |
| 1936 | Neomycinsulfat | 7258 | 450 | 6.2 | 5.7 | 6.8 |
| 980 | Dibromdicyanobutan (Tektamer 38) | 3864 | 235 | 6.1 | 5.3 | 6.9 |
| 1630 | Kolophonium | 7276 | 431 | 5.9 | 5.4 | 6.5 |
| 745 | Chloramphenicol | 3219 | 162 | 5.0 | 4.3 | 5.8 |
| 2337 | Propolis | 5360 | 235 | 4.4 | 3.9 | 5.0 |
| 2085 | p-Phenylendiamin (Freie Base)(CI 76060) | 7279 | 315 | 4.3 | 3.9 | 4.8 |
| 2551 | Terpentin | 7112 | 278 | 3.9 | 3.5 | 4.4 |
| 2008 | Octylgallat* | 5249 | 203 | 3.9 | 3.4 | 4.4 |
| 732 | Cetylstearylalkohol | 7258 | 277 | 3.8 | 3.4 | 4.3 |
| 1292 | Dibromdicyanobutan + 2-Phenoxyethanol | 7060 | 266 | 3.8 | 3.3 | 4.2 |
| 633 | Benzocain (Ethylaminobenzoat) | 7252 | 263 | 3.6 | 3.2 | 4.1 |
| 2803 | tert.-Butylhydrochinon | 5380 | 184 | 3.4 | 3.0 | 3.9 |
| 1605 | Kaliumdichromat | 7358 | 235 | 3.2 | 2.8 | 3.6 |
| 1622 | Kobalt (II)-chlorid, 6*H2O | 7352 | 233 | 3.2 | 2.8 | 3.6 |
| 2107 | Paraben-Mix | 7253 | 227 | 3.1 | 2.7 | 3.6 |
| 604 | Bufexamac | 4942 | 152 | 3.1 | 2.6 | 3.6 |
| 2601 | Thiuram Mix | 7283 | 216 | 3.0 | 2.6 | 3.4 |
| 2343 | Propylenglycol | 5528 | 161 | 2.9 | 2.5 | 3.4 |
| 5 | (Chlor)-Methylisothiazolinon (CMI/MI) | 7218 | 188 | 2.6 | 2.2 | 3.0 |
| 2371 | Quecksilber (II)-amid-chlorid | 7312 | 179 | 2.4 | 2.1 | 2.8 |
| 741 | Chloracetamid | 5369 | 131 | 2.4 | 2.0 | 2.9 |
| 2595 | Thiomersal | 7294 | 152 | 2.1 | 1.8 | 2.4 |
| 1335 | Formaldehyd | 7288 | 128 | 1.8 | 1.5 | 2.1 |

IV.4. Populationsbeschreibungen

GESAMT (1995-2001)

| Variable | Anzahl | Prozent | Index |
|------------------|--------|---------|-------|
| Maenner | 24567 | 36.5 | M |
| Berufsdermatose | 9469 | 14.1 | O |
| Atop. Dermatitis | 11452 | 17.0 | A |
| Hand-Dermatitis | 18112 | 26.9 | H |
| Bein-Dermatitis | 6285 | 9.3 | L |
| Face-Dermatitis | 9626 | 14.3 | F |
| >=40 Jahre | 40660 | 60.4 | A |

GESAMT MÄNNER (1995-2001)

| Variable | Anzahl Männer<40 | Prozent Männer<40 | Anzahl Männer>=40 | Prozent Männer>=40 | Index |
|------------------|---------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-------|
| Maenner | 9739 | 100 | 14828 | 100 | M |
| Berufsdermatose | 2278 | 23.4 | 1934 | 13.0 | O |
| Atop. Dermatitis | 2399 | 24.6 | 1347 | 9.1 | A |
| Hand-Dermatitis | 3974 | 40.8 | 4073 | 27.5 | H |
| Bein-Dermatitis | 312 | 3.2 | 2068 | 13.9 | L |
| Face-Dermatitis | 953 | 9.8 | 1397 | 9.4 | F |
| >=40 Jahre | 0 | 0.0 | 14828 | 100 | A |

GESAMT FRAUEN (1995-2001)

| Variable | Anzahl Frauen<40 | Prozent Frauen<40 | Anzahl Frauen>=40 | Prozent Frauen>=40 | Index |
|------------------|---------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-------|
| Maenner | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | M |
| Berufsdermatose | 3464 | 20.5 | 1793 | 6.9 | O |
| Atop. Dermatitis | 4898 | 28.9 | 2808 | 10.9 | A |
| Hand-Dermatitis | 5886 | 34.8 | 4179 | 16.2 | H |
| Bein-Dermatitis | 289 | 1.7 | 3616 | 14.0 | L |
| Face-Dermatitis | 2920 | 17.3 | 4356 | 16.9 | F |
| >=40 Jahre | 0 | 0.0 | 25832 | 100 | A |

IV.5..Allergene bei Waschmittel-Exponierten
Hitliste Gesamtzeitraum

| SUBSTID | SUBSTANZ | TESTZAHL | COUNT | PERCENT | PROZSTG | ci_l | ci_u |
|---------|---|----------|-------|---------|---------|------|------|
| 1946 | Nickel (II)-sulfat 6*H2O | 2129 | 413 | 19.4 | 17.9 | 16.4 | 19.4 |
| 1177 | Duftstoff-Mix | 2144 | 250 | 11.7 | 10.8 | 9.5 | 12.1 |
| 2131 | Perubalsam | 2146 | 194 | 9.0 | 8.8 | 7.5 | 10.0 |
| 2595 | Thiomersal | 2140 | 144 | 6.7 | 6.8 | 5.7 | 7.9 |
| 1622 | Kobalt (II)-chlorid, 6*H2O | 2142 | 113 | 5.3 | 5.0 | 4.1 | 5.9 |
| 2201 | Phenylquecksilberacetat* | 1656 | 108 | 6.5 | 6.0 | 4.8 | 7.1 |
| 2601 | Thiuram Mix | 2147 | 105 | 4.9 | 4.4 | 3.5 | 5.2 |
| 1630 | Kolophonium | 2146 | 97 | 4.5 | 4.2 | 3.3 | 5.0 |
| 1605 | Kaliumdichromat | 2145 | 96 | 4.5 | 4.4 | 3.5 | 5.3 |
| 2085 | p-Phenylendiamin (Freie Base)(CI 76060) | 2147 | 94 | 4.4 | 4.1 | 3.3 | 4.9 |
| 1292 | Dibromdicyanobutan + 2-Phenoxyethanol | 2031 | 77 | 3.8 | 3.6 | 2.8 | 4.5 |
| 2732 | Wollwachsalkohole | 2149 | 70 | 3.3 | 3.3 | 2.5 | 4.1 |
| 5 | (Chlor)-Methylisothiazolinon (CMI/MI) | 2105 | 68 | 3.2 | 3.0 | 2.3 | 3.8 |
| 980 | Dibromdicyanobutan (Tektamer 38) | 1162 | 60 | 5.2 | 4.9 | 3.7 | 6.2 |
| 1335 | Formaldehyd | 2151 | 53 | 2.5 | 2.4 | 1.7 | 3.0 |
| 2796 | Tetraethylthiuramdisulfid (Disulfiram) | 809 | 52 | 6.4 | 6.1 | 4.4 | 7.8 |
| 2371 | Quecksilber (II)-amid-chlorid | 2147 | 46 | 2.1 | 2.1 | 1.5 | 2.7 |
| 2551 | Terpentin | 2126 | 46 | 2.2 | 2.0 | 1.4 | 2.5 |
| 388 | Amerchol L-101 | 1628 | 42 | 2.6 | 2.5 | 1.7 | 3.3 |
| 2337 | Propolis | 1517 | 39 | 2.6 | 2.4 | 1.6 | 3.2 |
| 2302 | Polyvidon-Iod | 739 | 38 | 5.1 | 5.1 | 3.4 | 6.8 |
| 1936 | Neomycinsulfat | 2149 | 37 | 1.7 | 1.9 | 1.2 | 2.5 |
| 3114 | Eichenmoos absolue | 439 | 35 | 8.0 | 7.5 | 5.0 | 10.0 |
| 2008 | Octylgallat* | 1559 | 30 | 1.9 | 1.8 | 1.1 | 2.4 |
| 2107 | Paraben-Mix | 2148 | 29 | 1.4 | 1.5 | 0.9 | 2.0 |
| 2582 | Tetramethylthiurammonosulfid | 810 | 29 | 3.6 | 3.4 | 2.1 | 4.7 |
| 2803 | tert.-Butylhydrochinon | 1606 | 27 | 1.7 | 1.6 | 1.0 | 2.2 |
| 3002 | Kompositen-Mix | 569 | 27 | 4.7 | 4.7 | 2.9 | 6.4 |
| 633 | Benzocain (Ethylaminobenzoat) | 2149 | 26 | 1.2 | 1.1 | 0.7 | 1.6 |
| 2343 | Propylenglycol* | 1648 | 25 | 1.5 | 1.4 | 0.8 | 1.9 |

* hierbei handelt es sich um Substanzen, die im Epikutantest eine Reizwirkung entfalten. Die Ergebnisse sind meist falsch positiv. Aus den Zahlen lässt sich somit nicht eine große Bedeutung als Allergen ableiten

Bei der (eher diffusen) Exposition "Waschmittel" ist ein spezifisches Allergen-Muster nicht erkennbar.
Eine Zuordnung von spezifischen Allergenen ist nicht möglich.

IV.5..Allergene bei Waschmittel-Exponierten
IV.5.1. Hitliste Gesamtzeitraum Berbed=Ja

| SUBSTID | SUBSTANZ | TESTZAHL | COUNT | PERCENT | PROZSTG | ci_l | ci_u |
|---------|---|----------|-------|---------|---------|------|------|
| 1946 | Nickel (II)-sulfat 6*H2O | 747 | 161 | 21.6 | 18.5 | 16.1 | 21.0 |
| 1177 | Duftstoff-Mix | 753 | 83 | 11.0 | 10.7 | 8.5 | 13.0 |
| 2131 | Perubalsam | 753 | 70 | 9.3 | 9.6 | 7.4 | 11.9 |
| 2601 | Thiuram Mix | 754 | 67 | 8.9 | 8.5 | 6.5 | 10.5 |
| 2595 | Thiomersal | 747 | 64 | 8.6 | 8.0 | 6.1 | 9.9 |
| 1622 | Kobalt (II)-chlorid, 6*H2O | 753 | 52 | 6.9 | 6.2 | 4.5 | 7.9 |
| 1630 | Kolophonium | 755 | 40 | 5.3 | 5.3 | 3.6 | 7.0 |
| 1605 | Kaliumdichromat | 752 | 39 | 5.2 | 5.2 | 3.5 | 6.9 |
| 2201 | Phenylquecksilberacetat* | 607 | 38 | 6.3 | 5.6 | 3.8 | 7.4 |
| 2796 | Tetraethylthiuramdisulfid (Disulfiram) | 453 | 38 | 8.4 | 8.4 | 5.7 | 11.0 |
| 2085 | p-Phenylendiamin (Freie Base)(CI 76060) | 756 | 37 | 4.9 | 4.6 | 3.1 | 6.2 |
| 1292 | Dibromdicyanobutan + 2-Phenoxyethanol | 734 | 31 | 4.2 | 4.1 | 2.6 | 5.5 |
| 1335 | Formaldehyd | 759 | 27 | 3.6 | 3.5 | 2.2 | 4.9 |
| 2371 | Quecksilber (II)-amid-chlorid | 754 | 23 | 3.1 | 3.0 | 1.7 | 4.2 |
| 2582 | Tetramethylthiurammonosulfid | 453 | 23 | 5.1 | 5.2 | 3.0 | 7.4 |
| 980 | Dibromdicyanobutan (Tektamer 38) | 421 | 22 | 5.2 | 4.9 | 2.8 | 6.9 |
| 2302 | Polyvidon-Iod | 404 | 22 | 5.4 | 5.5 | 3.1 | 7.9 |
| 2732 | Wollwachsalkohole | 755 | 22 | 2.9 | 3.0 | 1.7 | 4.3 |
| 5 | (Chlor)-Methylisothiazolinon (CMI/MI) | 745 | 17 | 2.3 | 2.2 | 1.1 | 3.3 |
| 3114 | Eichenmoos absolue | 186 | 17 | 9.1 | 9.2 | 4.9 | 13.6 |
| 2581 | Tetramethylthiuramdisulfid | 454 | 16 | 3.5 | 3.5 | 1.7 | 5.3 |
| 1936 | Neomycinsulfat | 756 | 14 | 1.9 | 1.7 | 0.8 | 2.6 |
| 2008 | Octylgallat* | 551 | 14 | 2.5 | 2.3 | 1.1 | 3.5 |
| 2337 | Propolis | 562 | 13 | 2.3 | 2.4 | 1.0 | 3.7 |
| 633 | Benzocain (Ethylaminobenzoat) | 756 | 12 | 1.6 | 1.6 | 0.6 | 2.5 |
| 1109 | Dipentamethylen-thiuramdisulfid | 453 | 12 | 2.6 | 2.6 | 1.1 | 4.1 |
| 1399 | Glutaraldehyd | 526 | 12 | 2.3 | 1.9 | 0.8 | 2.9 |
| 2551 | Terpentin | 733 | 12 | 1.6 | 1.6 | 0.6 | 2.5 |
| 3050 | Kolophonium-Mix (Hausen via IVDK) | 281 | 11 | 3.9 | 3.9 | 1.5 | 6.3 |
| 388 | Amerchol L-101 | 576 | 10 | 1.7 | 1.9 | 0.6 | 3.1 |

* hierbei handelt es sich um Substanzen, die im Epikutantest eine Reizwirkung entfalten. Die Ergebnisse sind meist falsch positiv. Aus den Zahlen lässt sich somit nicht eine große Bedeutung als Allergen ableiten

IV.5..Allergene bei Waschmittel-Exponierten
IV.5.2. Hitliste Gesamtzeitraum Berbed=Nein

| SUBSTID | SUBSTANZ | TESTZAHL | COUNT | PERCENT | PROZSTG | ci_l | ci_u |
|---------|---|----------|-------|---------|---------|------|------|
| 1946 | Nickel (II)-sulfat 6*H2O | 1062 | 174 | 16.4 | 15.9 | 13.8 | 18.1 |
| 1177 | Duftstoff-Mix | 1069 | 137 | 12.8 | 11.2 | 9.4 | 13.1 |
| 2131 | Perubalsam | 1071 | 97 | 9.1 | 8.2 | 6.5 | 9.8 |
| 2595 | Thiomersal | 1071 | 52 | 4.9 | 5.2 | 3.7 | 6.6 |
| 2201 | Phenylquecksilberacetat* | 796 | 51 | 6.4 | 5.6 | 4.0 | 7.2 |
| 1622 | Kobalt (II)-chlorid, 6*H2O | 1068 | 48 | 4.5 | 4.5 | 3.2 | 5.9 |
| 1630 | Kolophonium | 1069 | 47 | 4.4 | 3.8 | 2.7 | 5.0 |
| 5 | (Chlor)-Methylisothiazolinon (CMI/MI) | 1052 | 43 | 4.1 | 3.7 | 2.6 | 4.9 |
| 1605 | Kaliumdichromat | 1071 | 41 | 3.8 | 3.8 | 2.5 | 5.0 |
| 1292 | Dibromdicyanobutan + 2-Phenoxyethanol | 987 | 39 | 4.0 | 3.8 | 2.6 | 5.0 |
| 2085 | p-Phenylendiamin (Freie Base)(CI 76060) | 1069 | 38 | 3.6 | 3.4 | 2.2 | 4.5 |
| 980 | Dibromdicyanobutan (Tektamer 38) | 580 | 36 | 6.2 | 5.6 | 3.8 | 7.5 |
| 2732 | Wollwachsalkohole | 1071 | 35 | 3.3 | 3.1 | 2.0 | 4.2 |
| 2551 | Terpentin | 1069 | 28 | 2.6 | 2.4 | 1.5 | 3.3 |
| 2601 | Thiuram Mix | 1071 | 28 | 2.6 | 2.1 | 1.3 | 2.9 |
| 388 | Amerchol L-101 | 797 | 25 | 3.1 | 2.8 | 1.6 | 4.0 |
| 1335 | Formaldehyd | 1070 | 23 | 2.1 | 2.0 | 1.2 | 2.9 |
| 2337 | Propolis | 743 | 21 | 2.8 | 2.4 | 1.4 | 3.5 |
| 1936 | Neomycinsulfat | 1071 | 20 | 1.9 | 2.1 | 1.1 | 3.1 |
| 2343 | Propylenglycol* | 813 | 19 | 2.3 | 2.2 | 1.2 | 3.2 |
| 2107 | Paraben-Mix | 1071 | 18 | 1.7 | 1.8 | 0.9 | 2.7 |
| 2371 | Quecksilber (II)-amid-chlorid | 1072 | 16 | 1.5 | 1.4 | 0.7 | 2.1 |
| 3114 | Eichenmoos absolue | 194 | 16 | 8.2 | 7.2 | 3.3 | 11.1 |
| 732 | Cetylstearylalkohol | 1074 | 15 | 1.4 | 1.4 | 0.6 | 2.1 |
| 2008 | Octylgallat* | 762 | 15 | 2.0 | 1.8 | 0.8 | 2.9 |
| 3002 | Kompositen-Mix | 302 | 15 | 5.0 | 4.5 | 2.1 | 6.9 |
| 2803 | tert.-Butylhydrochinon | 789 | 14 | 1.8 | 1.5 | 0.7 | 2.4 |
| 873 | Cocamidopropylbetain | 785 | 12 | 1.5 | 1.4 | 0.6 | 2.2 |
| 2302 | Polyvidon-Iod | 225 | 12 | 5.3 | 4.6 | 1.9 | 7.4 |
| 633 | Benzocain (Ethylaminobenzoat) | 1071 | 11 | 1.0 | 1.0 | 0.4 | 1.6 |

* hierbei handelt es sich um Substanzen, die im Epikutantest eine Reizwirkung entfalten. Die Ergebnisse sind meist falsch positiv. Aus den Zahlen läßt sich somit nicht eine große Bedueutng als Allergen ableiten

ZUSAMMENFASSUNG

V. Zusammenfassung

Das allergische Kontaktekzem ist die sichtbare Erkrankung der Haut, die Sensibilisierung gegen einen allergenen Stoff die nicht sichtbare Voraussetzung: Gelangt ein Produkt, welches den allergenen Stoff enthält, in die Haut eines Sensibilisierten, dann kommt es zum Ausbruch der Erkrankung.

Das Ekzem kann sich graduell unterschiedlich ausprägen, mit einer auf ein kleines Hautareal begrenzten juckenden Hautrötung oder aber mit massiven Hautläsionen, die große Bezirke der Haut umfassen. Die Schwere der akuten Erkrankung (mit objektivem Befund und subjektivem Leidensdruck) wird jedoch nicht nur durch die *klinische Symptomatik* bestimmt. Nicht selten nimmt das Ekzem einen rezidivierenden oder gar chronischen *Verlauf*. Das wiederholte Auftreten wird bei leichten Symptomen vielleicht nur als „lästig“ empfunden, im Extrem aber, bei schwerer Symptomatik, sogar die Aufgabe des erlernten Berufs zur Folge haben.

Ein Aspekt, der wesentlich zur „Schwere“ der Kontaktallergie beiträgt, wird allerdings als entscheidend aggravierender Faktor leicht übersehen: die Sensibilisierung. Es handelt sich um eine quasi *heimliche und nicht mehr rückgängig zu machende Manipulation des Immunsystems*, nach einem Kontakt mit einem meist harmlosen Fremdstoff immer wieder (und „nicht belehrbar“) die körpereigenen Abwehrkräfte („Entzündung“) zu aktivieren. Das Immunsystem ist also nicht geschwächt, wie bei Allergien oftmals fälschlich angenommen wird, sondern (begrenzt) irrational (oder „dumm“). Die Sensibilisierung gegen ein Allergen wird also zu einem weiteren Merkmal des Individuums, wie etwa die Blutgruppe, und sie kann wohl nur deshalb nicht im Personalausweis als „unveränderliches Kennzeichen“ aufgeführt werden, weil sie eben nicht sichtbar ist. Dieses neu hinzugekommene Persönlichkeitsmerkmal unterscheidet sich jedoch von anderen dadurch, dass es ein Krankheitsrisiko ist, vergleichbar einem Gen, das den Ausbruch einer Krankheit fördert (wie bei Enzymdefekten, Blutgerinnungskrankheiten oder Krebs). Diese analogisierende Betrachtung ist durchaus erforderlich, um die wirkliche Tragweite der Sensibilisierung zu erkennen, und als bedeutsamen „Schwere-Faktor“ neben der bloßen Akut-Symptomatik zu berücksichtigen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Bedeutung einer Krankheit, ihr „impact“, wird jedoch nicht nur durch den individuellen Leidensdruck, der bei schwerer Symptomatik und krankheitsimmanenter schlechter Prognose groß ist, bestimmt, sondern auch durch die Zahl der Betroffenen. Sie ist groß: Zwischen 15 und 20% der Bevölkerung sind sensibilisiert. Zwar gelingt es einigen davon, die allergenhaltigen Produkte zu meiden, aber jedes Jahr erkranken etwa 7% der Bevölkerung Deutschlands (also > 5 Millionen) manifest am allergischen Kontaktekzem (u.a. Bundesgesundheitsurvey 2000).

Der Grund für diese hohen Erkrankungszahlen könnte in der Tatsache begründet sein, dass die Allergene ubiquitär sind, also in verschiedenen Bereichen vorkommen. Eine etwa im privaten Bereich erworbene Sensibilisierung (z.B. gegen Nickel, Duftstoffe oder Konservierungsmittel) kann (später) bei beruflichem Kontakt mit einem allergenhaltigen Arbeitsstoff zur Erkrankung führen, und schlimmstenfalls zur Berufsaufgabe führen. Wenn aber die primäre Sensibilisierung mit dem Beruf nicht in Verbindung steht, ist die Berufsgenossenschaft von Entschädigungsleistungen (Rente oder Umschulung) entbunden. Zwar bleibt der Betroffene nicht ohne Fürsorge, denn bei manifester Erkrankung hilft die Krankenkasse, oder bei Umschulung oder Arbeitslosigkeit das Arbeitsamt. Es ist aber bemerkenswert, dass die Verursacher einer privat erworbenen Allergie, nämlich die Hersteller allergener Produkte, nicht zu Entschädigungsleistungen herangezogen werden (wie dies bei Berufskrankheiten ohne weiteres geschieht). Somit haben wir es hier möglicherweise auch mit einer Facette gesellschaftlicher Lastenverteilung zu tun, bei der Gewinne privatisiert, Verluste aber sozialisiert werden.

An der Bedeutung der Kontaktallergie kann also kein Zweifel bestehen. Die Tatsache aber, dass diese Krankheit, lässt man einmal die durch Pflanzen hervorgerufenen Fälle beiseite, *anthropogen* ist, macht ihre Vermeidung möglich – im Prinzip jedenfalls. Voraussetzung der Prävention ist aber die Kenntnis der wichtigen Allergene. (Die unterschiedlichen Ansätze der Prävention, nämlich generelle Primärprävention, individuelle Primärprävention und Sekundärprävention, werden im Kapitel I vorgestellt).

Thema dieses Berichts sind die wichtigen Allergene. Die Identifikation dieser Allergene und der Bedingungen ihres Auftretens (Exposition) sind wesentliche Voraussetzungen zur Bekämpfung der Kontaktallergie.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Bericht stützt sich unter Einbeziehung der Fachliteratur auf die Analyse der Daten des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK), und zwar nicht nur derjenigen des Förderzeitraums 1999-2002. Um die Datenbasis zu vergrößern, wurden auch die Daten der Jahre ab 1995 berücksichtigt, also einem Zeitraum, der in die Förderphase eines früheren vom UBA geförderten Projektes fällt. Die Methoden sind im Kapitel II ausführlich dargestellt. Es handelt sich im wesentlichen um die Ergebnisse der Epikutantestung von Patienten ($n > 60.000$), die wegen des Verdachtes auf ein allergisches Kontaktekzem untersucht wurden. Diese Daten werden ergänzt durch Patienten-bezogene Daten (wie Daten zur Exposition oder zum Beruf), die in den Erörterungen berücksichtigt und im Kapitel III.4. und im Anhang (Kapitel IV.) wiedergegeben werden. Obwohl der Schwerpunkt der Auswertungen auf den „Kontaktallergien im privaten Bereich“ liegt, werden in Einzelfällen die beruflichen Expositionen zur Erhöhung der Trennschärfe berücksichtigt. Mit dem „MOAHLFA“-Index wird von uns das Gesamt- oder jeweilige Sub-Kollektiv der Allergie-Patienten hinsichtlich Parametern, die bekanntermaßen die Verteilung der Allergien im Kollektiv beeinflussen, näher beschrieben. So fällt der MOAHLFA-Index für das Gesamt-Kollektiv der Jahre 1995-2001 (Kap. IV.4) wie folgt aus: M (men): 36,5%, O (occupational): 14,1%, A (atopic dermatitis): 17,0%, H (hand dermatitis): 26,9%, L (leg dermatitis): 9,3%, F (face dermatitis): 14,3%, und A (age > 40): 60,4%. Der MOAHLFA-Index eines Subkollektivs kann hiervon erheblich abweichen, z.B. im Kollektiv der Farben-Exponierten: M: 66,9%, O:34,0%, A:23,1%, H:48,1%, L:3,2%, F:15,1% und A: 49,7% (Kap. III.4.4.). Bei den Spezialauswertungen einzelner Expositionen (III.4.) werden die MOAHLFA-Indizes der jeweils exponierten Gruppe der nicht-exponierten Gruppe gegenüber gestellt.

Die wichtigsten Allergene (Kap. III.2):

Die für die Diagnostik wichtigen Allergene sind solche, die bei routinemäßiger, unselektiver Testung eine Quote von 1% erreichen oder überschreiten. Damit ist zunächst nichts über ihre Bedeutung für die Allgemeinbevölkerung gesagt. Es scheint uns wohl aber gelungen, mit dem CE-DUR Modell (Clinical Epidemiology – Drug Utilization Research) ein Instrument entwickelt zu haben, das realitätsnahe Schätzungen auch zur Häufigkeit einzelner Allergene erlaubt (Kap. III,1). Die Tragfähigkeit des

ZUSAMMENFASSUNG

Modells, dem Gesamtverkaufszahlen des Epikutantests pro Jahr in Deutschland (~ 600.000) und die Reaktionsquoten einzelner Allergene im IVDK-Testkollektiv zu Grunde liegen, zeigt sich in der guten Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Studien mit Bevölkerungsbezug insbesondere aus Dänemark. Nach den wahrscheinlicheren Szenarien der CE-DUR Berechnung liegt die Inzidenz des allergischen Kontaktekzems zwischen 3.0 und 7.0 Fällen pro 1000 pro Jahr und die 9-Jahresprävalenz zwischen 7% und 16%. Auch bei einzelnen Allergenen sind nun Angaben möglich: Während die tatsächliche Nickelquote wohl höher liegen wird, als die von uns ermittelten 2,3% - 5,5%, da eine Nickelallergie (meist Modeschmuck-Allergie) seltener als andere Sensibilisierungen eine Arztkonsultation nach sich zieht, finden unsere Quoten der Duftstoffallergie durchaus ihre Bestätigung in anderen epidemiologischen Studien. So sind 1,8% bis 4,2% der Bevölkerung gegen Duftstoffe sensibilisiert. Selbst wenn ein diagnostisch strenger Maßstab angelegt wird, indem nur die starken Reaktionen im Epikutantest (++ und +++) gewertet werden, erreichen die Duftstoffe Quoten zwischen 0,6% und 1,4%. Das bedeutet, dass mindestens ~500.000 Menschen, eher aber über 1 Millionen gegen den Duftstoff-Mix *eindeutig* sensibilisiert sind, und wegen des Zusammenhangs zwischen Reaktionsstärke im Test und Erkrankung auch tatsächlich am Ekzem erkrankten (vgl. hierzu auch III.2.3.). Ob diese große Zahl von Duftstoff-Allergikern durch die nahezu ubiquitäre Raumbeduftung gefährdet ist, war nicht Gegenstand dieses Studienansatz, bedarf aber dringend der Klärung.

Aus den Tabellen der CE-DUR-Berechnungen lässt sich nun auch begründen, warum wir Reaktionsquoten im klinischen Kollektiv von über 1% als *allgemein bedeutsam* erachten müssen: Selbst bei dem strengeren Diagnosemaßstab (nur ++/+++) und der konservativeren Annahme des Modells III sind etwa 36.000 Menschen gegen das sehr schwache Allergen Cetearyl Alkohol (Cetyl/stearyl Alkohol) sensibilisiert. Allgemein ist aber davon auszugehen, dass die Sensibilisierungsquote von >1% im klinischen Kollektiv bedeutet, dass mindestens 100.000 Menschen betroffen sind. Anzumerken wäre hier, dass die Quoten keinen Schluss auf die allergene Potenz des Stoffes erlauben. Die Quoten der Parabene z.B. liegen in der Größenordnung derjenigen des Epoxid-Harzes. Die Exposition gegenüber den Parabenen ist

ZUSAMMENFASSUNG

um ein vielfaches höher. Unter Berücksichtigung des Faktors Exposition ist also zu folgern, dass die Epoxidharze (III.2.23.) deutlich potentere Allergene sind als die Parabene. Diese Schlussfolgerung wird auch gestützt durch experimentelle Untersuchungen. Bei einer abwägenden Nutzen-Risiko-Bewertung, besonders im Vergleich mit anderen Konservierungsmitteln, erscheinen uns die Parabene eher als akzeptable Ingredientien in Kosmetika (vgl. III.2.22.).

Obwohl man nun durchaus die Ansicht vertreten kann, dass alle Allergene der Standardreihe (d.h. mit Quoten > 1%) bedeutsam sind, und der präventiven Intervention bedürften, so sind doch innerhalb dieser Stoffgruppe deutliche quantitative Unterschiede erkennbar. Außerdem zeigte die weitere Analyse, dass es bestimmte Risikogruppen sind, die durch eine Allergen-Exposition besonders betroffen sind, andere hingegen weniger. Deshalb sollten unter dem Gesichtspunkt der Dringlichkeit und Machbarkeit Schwerpunkte der weiteren Überwachung und der Prävention gebildet werden. Diese Allergene sollen an dieser Stelle genannt werden. Im übrigen wird auf die jeweilige Einzeldarstellung verwiesen

Nickel:

Nickel ist seit langem das wichtigste Allergen. Wir konnten jedoch einen ersten Erfolg der Nickelverordnung (Bundesregierung und EU) belegen, insofern, als bei jungen Frauen die Nickelallergie-Rate seit 1995 signifikant rückläufig ist. Wegen der großen Verbreitung von Nickel bleibt die weitere Überwachung aber geboten. Die Nickelproblematik wird ausführlich in Kap. III.2.2. dargestellt.

Duftstoffe:

Eine mit dem Duftstoff-Mix, der acht allergene Duftstoffe enthält, diagnostizierte „Duftstoff-Allergie“ bedeutet nicht, dass man notwendigerweise alle anderen Duftstoffe nicht verträgt. Es werden hunderte verschiedener Stoffe eingesetzt, aber häufig eben die des Duftstoff-Mixes. Außerdem sind selbst diese Stoffe nicht gleich problematisch. Wie wir in Übereinstimmung auch mit anderen zeigen, sind vor allem Eichenmoos und Isoeugenol an der Reaktion gegen den Duftstoff-Mix beteiligt. Andere, wie der „high-volume“-Stoff Geraniol sind deutlich weniger problematisch. Dar-

ZUSAMMENFASSUNG

aus ist zu folgern, dass die wichtigeren der allergenen Duftstoffe (siehe III.2.3) im Einsatz deutlich begrenzt werden, auf Konzentrationen, die sicher keine Sensibilisierung mehr ermöglichen. Sollte dieser Weg nicht zu realisieren sein, dann müsste von ihrem Einsatz ganz abgesehen oder ein Verbot erzwungen werden. Darüberhinaus ist die weitere Beobachtung von Sub-Kollektiven erforderlich, die gegenüber Duftstoffen durch andere Produkte als Kosmetika exponiert sind. Zahlreiche Arbeitsstoffe (z.B. Kühlschmierstoffe oder Zusätze zum Heizöl) werden wahrscheinlich mit Duftstoffen versetzt, wobei die Kontrolle der Konzentrationen offen ist. Hingegen haben wir zunächst keine Hinweise dafür, dass Duftstoffe in Waschmitteln eine problematische Konzentration überhaupt erreichen. Für Weichspüler müsste allerdings eine Risikobewertung unter allergologischen Gesichtspunkten erfolgen. Für ein Verbot von „Duftstoffen“ in Waschmitteln sehen wir aber im Augenblick noch keine Grundlage. Das Sensibilisierungsmuster der Waschmittel-Exponierten, die allerdings eher unscharf rekrutiert wurden, ist unspezifisch und zeigt kein besonders herausragendes, auf die Waschmittel verweisendes Allergen (IV.6). Allenfalls empfehlenswert wäre der Verzicht (oder der äußerst geringe und *sicher* nicht allergie-auslösende Einsatz) von z.B. Isoeugenol.

Insgesamt bedarf jedoch die von den Duftstoffen ausgehende Problematik der kontinuierlichen Überwachung (vor allem der Risiko-Expositionen), da auch andere Komponenten als die des Duftstoff-Mixes als z.T. bedeutende Allergene identifiziert wurden (und wahrscheinlich weiter identifiziert werden).

Chrom (Zement und Leder/ Kleider Schuhe)

Chrom, und hier insbesondere Chrom-VI-Salz (im Epikutantest als Kaliumdichromat), ist nach wie vor ein wichtiges Allergen (vgl. III.2.6.). Es ist besonders vertreten in der Gruppe der „Baustoff-Exponierten“ (hier vor allem im Zement) (III.4.5.) und in der Gruppe der „Schuhe/Stiefel-Exponierten“ (Chromat im Leder (III.4.2.)). (Bei der letztgenannten Gruppe fallen neben Chromat die Gummiallergene der Mercapto-Verbindungen auf (III.4.2.)). Sollte es tatsächlich, wie von den Berufsgenossenschaften seit langem gefordert (und in den skandinavischen Ländern seit langem praktiziert) zu einer Reduktion des Chromat-Gehaltes im Zement auf < 2 ppm kommen, dann wäre Leder die wichtigste Quelle für eine Chromat –Allergie. In Dänemark ist dies bereits

ZUSAMMENFASSUNG

eingetreten. Es stellt sich die Frage, inwieweit die Chromat Exposition durch Leder (Schuhe und Handschuhe), das ja oftmals aus Ländern importiert wird, über deren Produktionsweisen wenig bekannt ist, regulierbar ist. Als schicksalhaft gegeben sollte die Chromat-Allergie aber nicht betrachtet werden.

p-Phenylendiamin, andere Farbstoffe (Kleider) und Friseurstoffe

Dieser Stoff ist ein Ausgangsprodukt für Farben, und ein Indikator für eine Allergie insbesondere gegen oxidative Haarfarben. In der Gruppe der nicht beruflich „Friseurstoff-Exponierten“ ist die Quote gegen PPD deutlich erhöht, aber auch diejenige gegen den zum Haarfärben eingesetzten Stoff p-Toluylendiamin (III.4.3.). Erwähnenswert ist die relativ hohe Quote der gegen das Lokalanaestheticum Benzocain Sensibilisierten (ebenfalls einem „Parastoff“), so dass sich die Frage der Kreuzallergie stellt, wodurch die Haarfarben-allergie möglicherweise eine zusätzliche Bedeutung erlangen würde. Im Kollektiv der nicht-beruflich „Friseurstoff-Exponierten“ fällt neben den Haarfarben und Ammonium Persulfat vor allem noch Glyceryl-Monothio-glykolat (der Wirkstoff der „Sauren Dauerwelle“) auf. Eine Sensibilisierungsquote von 3,6% ist erstaunlich, denn zum einen ist bemerkenswert, dass keineswegs nur Friseure betroffen sind, und zum anderen war die Saure Dauerwelle etwa 1995 von deutschen Herstellern vom Markt genommen worden. Zwar kann dies mit den relativ zu früher (>40%) niedrigeren Quoten von immerhin noch 14,8% bei den Frisuren nachvollzogen werden, aber die Möglichkeit des Einsatzes von Importgütern und des Verbotes von GMT in Deutschland bliebe zu klären.

PPD ist, anders als bei den Friseurstoffen, kein Indikator für eine Kleiderfarbstoff-Allergie. Wir beobachten im Kollektiv der „Kleider-Exponierten“ zunehmend Sensibilisierungen gegen Kleiderfarben (III.4.1.). Hier spielt Dispers Blau 124/106 die größte Rolle. Nachdem uns in den 90er Jahren eine deutliche Zunahme dieser Sensibilisierungen bei selektiver Testung mit Kleiderfarben aufgefallen war, hatten wir Dispers Blau 124/106 im Monitor-Block unselektiv (mit der Standard-Reihe) getestet, und fanden eine Quote von > 1%. Damit ist Dispers Blau 124/106 ein wichtiges Allergen. Der Stoff darf in der EU in Textilien nicht eingesetzt werden, gelangt wahrscheinlich aber über Importtextilien auf den deutschen Markt. Aber auch andere Farbstoffe

ZUSAMMENFASSUNG

wurden als Allergene identifiziert (siehe Tabellen bei III.4.1.). Die leicht erhöhte Quote von Kaliumdichromat wird auf Leder, die von Formaldehyd möglicherweise auf Appreturen, und die der Mercapto-Verbindungen auf Gummi zurückzuführen sein. Das Sensibilisierungsmuster dieses über die Exposition definierten Kollektivs entspricht (wie auch bei den meisten anderen Kollektiven) durchaus den Erwartungen, und spricht somit für die Validität der von uns im Kapitel III.4. vorgenommenen Subgruppen-Bildung nach der Angabe der Exposition. (Hier ist die Expositionsangabe Waschmittel die einzige, die *kein* spezifisches Sensibilisierungsmuster zeigte, sei es dass die Expositionsangabe zu unscharf ist, oder sei es, dass tatsächlich Waschmittel allergologisch kein Problem sind (s.o.). Mit dieser Aussage sind allerdings die durch Enzyme verursachten Typ-I-Allergien nicht gemeint.

Methyldibromoglutaronitril (Dibromdicyanobutan)

Es handelt sich um einen meist, aber nicht ausschließlich in Kosmetika zusammen mit dem (quasi) „Nicht-Allergen“ Phenoxyethanol eingesetzten Konservierungsstoff. Die Sensibilisierungsraten sind in den 90er Jahren drastisch angestiegen (vgl. III.2.9.), so dass wir seit langem eine präventive Intervention gefordert haben, z.B. den Einsatz in nicht mehr sensibilisierender Konzentration. Auch in anderen europäischen Ländern wurde ein Anstieg beobachtet, so dass das SCCNFP der EU schließlich (im Jahre 2002) den Verbot des Einsatzes in leave-on Produkten bis zur Klärung der Grenzkonzentration empfohlen hat. Da anzunehmen ist, dass damit der Stoff endgültig vom Markt der leave-on Produkte verschwindet, ist erneut die Frage der Ersatzstoffproblematik gestellt, die bei jedem potenten Biozid inhärent ist. Damit ist erneut die kontinuierliche Überwachung gefordert.

Terpentinöl und andere Naturstoffe

Der Anstieg der Allergien gegen Terpentinöl, den wir seit Mitte der 90er Jahre beobachtet haben (III.2.17), kann als „sentinel health event“ eines Überwachungssystem gewertet werden. Terpentinöl wird praktisch kaum noch in Farben eingesetzt, aber die Epikutantestzubereitung „Terpentin“ ist ein Indikator für andere Terpen-Allergien, z.B. gegen Teebaumöl und andere ätherische Öle, die sich offenbar großer Beliebtheit erfreuen. Seit 2000 ist allerdings ein Rückgang des Verkaufs und ein leichter

ZUSAMMENFASSUNG

Rückgang der Sensibilisierungen zu verzeichnen. Es ist nicht auszuschließen, dass ein Teil der Duftstoff-Allergien, die ja parallel zur Terpen-Allergie zu und wiederum (leicht) abnahm, im Zusammenhang mit dem Einsatz ätherischer Öle steht, die ja (immer ?) mit Duftstoffen zusätzlich versetzt werden, oder sie ohnehin enthalten.

Im Zusammenhang damit, und mit den hohen Quoten von Sensibilisierungen gegen Propolis (III.2.16) und Kompositen (III,2,11) kann nicht deutlich genug dem weit verbreiteten Vorurteil entgegen getreten werden, dass natürliche Stoffe allergologisch kein Problem seien, dass sie „sicher“ seien. Gerade hier aufklärend zu wirken kann nicht nur Aufgabe der Dermatologen sein. Die Ausschaltung der Allergene ist schwer möglich, aber Menschen, die besonders zu Kontaktallergien neigen (erkennbar daran, dass sie schon mehr als zwei Sensibilisierungen erworben haben), sollten sich eher vor der Exposition gegenüber Pflanzenallergenen hüten.

Neomycin und Bufexamac

Das Aminoglykosid-Antibioticum Neomycin ist seit Jahrzehnten als wichtiges Allergen bekannt (III,2,15.). Auch wenn besonders ältere Menschen (vor allem jene mit einem Unterschenkeleczem) betroffen sind (III.3.2. und IV.3.), so sind doch auch schon Kinder und Jugendliche sensibilisiert (III.3.1. und IV.2.). Es stellt sich die Frage, ob dieses Antibioticum angesichts von vorhanden Alternativen überhaupt noch einen Platz in der Dermatotherapie verdient. Allenfalls weniger allergie-potente Aminoglykoside könnten unter strenger (mikrobiologisch begründeter) Indikationsstellung und bei Ausschluss von Patienten mit einer entzündlichen Dermatose (insbesondere Unterschenkeleczem) eine begrenzte Berechtigung haben.

Bufexamac (III.2.19.) ist eine entzündungshemmende, ausschließlich topisch an der Haut eingesetzte Substanz, im wesentlichen zur Behandlung von Ekzemen und proktologischen Beschwerden. Als Allergen ist der Stoff schon länger bekannt, aber seine große zahlenmäßige Bedeutung wurde erst durch Studien des IVDK offenkundig. Als das Heimtückische dieses schwach bis kaum wirksamen „Therapeuticums“ muss man die Tatsache werten, dass die Nebenwirkung „allergisches Kontakteczem“ der zu behandelnden Grundkrankheit (Ekzem) ähnlich sieht, so dass die Stellung der Diagnose Nebenwirkung erschwert wird, oder ganz unterbleibt. Ein wochen- bis mo-

ZUSAMMENFASSUNG

natelanger Leidensweg steht dann bevor. Aus diesem Grunde hat die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft auf dieses Problem hingewiesen. Es ist bemerkenswert, dass der Stoff immer noch nicht verboten ist.

(Chlor)methylisothiazolinon (CMI/MI) (und Farbenexposition)

CMI/MI ist ein Gemisch des chlorierten und des nicht chlorierten Isothiazolinons, und wird als hochwirksames Biozid breit eingesetzt. Als potentes Allergen ist es schon länger bekannt. Zwar gingen die Sensibilisierungsquoten nach dem Rückzug aus „leave-on“- Kosmetika zurück, aber es verblieb eine relativ stabile Basisquote an Sensibilisierungen von etwa 2% (III.2.14), die mit der weiten Verbreitung des Stoffes erklärt werden kann. Andererseits können spezifisch definierte Expositionsgruppen einem deutlich größeren Risiko unterliegen, das bei den Gesamtauswertungen verborgen bleibt, und das sich nur bei entsprechenden Analysen offenbart. Die Ermittlung sehr hoher Sensibilisierungsraten von Farben-Exponierten im ersten UBA-Projekt (1995 bis 1997) sowie die gleichzeitige Veröffentlichung von Kasuistiken in der Fachliteratur hatten das UBA zu chemischen Analysen veranlasst, und nach Nachweis hoher Konzentrationen von CMI in Farben zu der Forderung, die Einsatzkonzentration zu begrenzen. Diese als präventive Intervention zu wertenden Maßnahmen veranlassten uns, bereits als Zwischenauswertung des laufenden Projektes die Sensibilisierungsraten in dem Kollektiv der Farben-Exponierten im Zeitraum 1997-1999 (vor der Intervention) und im Zeitraum 2000 und 2001 (1.Halbjahr) zu vergleichen. Es zeigte sich ein signifikanter Rückgang der Sensibilisierungen gegen CMI/MI, womit der Erfolg der regulativen Intervention durch das UBA plausibel belegt wird. Dieses beeindruckende Ergebnis wurde vorab veröffentlicht (Allergo J 11:39-47 (2002)). Das Augenmerk wird in Zukunft allerdings weiter auf die Farben gerichtet bleiben müssen, da nicht auszuschließen ist, dass andere Biozide in wassermischbaren Farben (z.B. Formaldehydabspalter oder Iodpropinylbutylcarbamate) ebenfalls zum Problem werden.

Epoxidharz und Kunststoff-Verarbeitung

Epoxidharze sind hochpotente Allergene, die auch aerogene Kontaktekzeme hervorrufen (III.2.23). Ihre Rolle ist im privaten Bereich begrenzt. Immerhin war die Sensibi-

ZUSAMMENFASSUNG

lisierungsquote bei nicht beruflich Exponierten leicht erhöht (III.4.6.). Im Kollektiv der beruflich Kleber-Exponierten (20,9% (stand. 18,2%)) und der Kunststoff-Exponierten (16,1 % (13,8%)) war Epoxidharz allerdings das führende Allergen, (III.4.6.) und auch bei den Baustoff-Exponierten (7,7% (6,4%)) (III.4.5.) und den Lacke/Farben-Exponierten (10,7% (5,9%)) (III.4.4.) waren die Quoten deutlich erhöht; wohingegen im Gesamtkollektiv gerade einmal 1,2% (stand. 1,2%) erreicht werden. Dies unterstreicht die Gefährdung dann, wenn eine Exposition gegeben ist, und bestätigt die hohe allergene Potenz des Stoffes. Neben der Verwendung in (2-Komponenten-) Lacken und Farben, in Klebern, und bei der Reparatur von Bauten (Betonrissen) finden sie sich in der GFK (Glasfaserkunststoff)-herstellung. Bei Arbeitnehmern, die im Windrotorenbau beschäftigt sind, wurden (bei unzureichenden Arbeitsschutzmaßnahmen !) hohe Quoten von Sensibilisierungen beobachtet. In solchen Betrieben soll über ¼ der Arbeitnehmer von Epoxidharz-Allergien betroffen sein.

Schlussbemerkung zum Problem Umweltschutz versus Gesundheitsschutz:

CMI/MI wurde in Farben eingesetzt, als die wassermischbaren Farben zunehmend die Farben auf Basis von Lösemitteln ersetzen. Diese Entwicklung wurde nicht nur aus Gründen des Umweltschutzes forciert, da organische Lösemittel in großem Umfang in die Atmosphäre gelangen, sondern auch wegen der unmittelbaren Gesundheitsgefährdung, die von einer längeren Exposition gegenüber organischen Lösemitteln ausgeht. Hingegen wurden wassermischbare Farben als gesundheitlich verträglich eingestuft. Wenn nun aber, wie Ende der 90er Jahre, trotzdem die Gesundheit der Anwender gefährdet wird, dann geraten Umweltschutz und Gesundheitsschutz in ein konkurrierendes Verhältnis, eine paradoxe Situation, die es zu vermeiden gilt.

Dies gilt nun auch für die Epoxidharze, die im Windrotorenbau eingesetzt werden. Der Windrotorenbau wird ebenfalls aus Gründen des Umweltschutzes gefördert. Es ist aber nicht hinzunehmen, dass beim Bau dieser an sich vernünftigen Technologie eine ohne Frage *viel zu hohe Zahl* (!) von Arbeitnehmern gefährdet wird, und zwar durch ein hochpotentes Allergen, bei dessen Kontakt eine Allergie eher früher als

ZUSAMMENFASSUNG

später mit großer Wahrscheinlichkeit zu erwarten ist. Hier sind wirksame Arbeitsschutzmaßnahmen dringend erforderlich, wenn es schon nicht gelingt, die allergenen Stoffe durch weniger schädliche zu ersetzen.

Insgesamt konnte die Bedeutung zahlreicher Allergene im privaten Bereich belegt werden, insbesondere auch im Bezug zu spezifischen Expositionen. Wegen der sich kontinuierlich ändernden Expositions-Szenarien und der zunehmend eingeschränkten toxikologischen Untersuchungen (Tierversuche) vor der Inverkehrgabe eines neuen Produktes ist eine kontinuierliche Überwachung auf dem Gebiet der Kontaktallergien erforderlich, um neue Entwicklungen frühzeitig zu erfassen und freiwillige oder regulative Interventionen für die Prävention zu ermöglichen.