

Umweltbedingte Kontaktallergien

Environment-related contact allergies

Kontaktallergien sind häufige Erkrankungen und haben für die Betroffenen nicht selten gravierende wirtschaftliche und soziale Folgen. Ihre typische Manifestationsform ist das allergische Kontaktekzem. Ein hoher Anteil der Patienten niedergelassener Hautärzte und dermatologischer Kliniken leidet unter dieser Erkrankung, die in vielen Fällen auch eine Berufskrankheit darstellt und zu einer Minderung der Erwerbsfähigkeit führen kann. Voraussetzung für ein manifestes Kontaktekzem ist immer eine vorangegangene Sensibilisierung gegen einen allergenen Stoff. Eine erworbene Sensibilisierung bleibt in der Regel ein Leben lang bestehen. Nach Hochrechnungen des Informationsverbunds dermatologischer Kliniken (IVDK) liegt die Inzidenz des klinisch manifesten allergischen Kontaktekzems in der Allgemeinbevölkerung zwischen 1,8 und 7 pro 1000 Einwohner pro Jahr. Die Gesamtprävalenz für eine Sensibilisierung gegen mindestens eines der häufigsten Allergene in der Bevölkerung wird auf 15–20 % geschätzt [1]. Kontaktallergene sind meist niedrigmolekulare Substanzen. Viele davon werden vom Menschen in die Umwelt eingebracht. Sie sind u. a. in Produkten enthalten, die im Innenraum oder in der näheren Umgebung des Menschen eingesetzt werden.

Die bei weitem wichtigsten Allergene sind Nickel, verschiedene Duftstoffe, zu denen auch Bestandteile des Perubalsams und Terpene des Terpentins gehören, sowie verschiedene Biozide. Die Sensibilisierungsquoten bei Patienten, die wegen des Verdachtes auf ein allergi-

sches Kontaktekzem untersucht wurden (n=78.067), liegen bei etwa 16 % (Nickel), >10 % (verschiedene Duftstoffe) und >8 % (verschiedene Biozide). Zu den weiteren Allergenen mit Sensibilisierungsraten >2 % gehören Wollwachsalkohole (z. B. in Kosmetika, Haushaltsprodukten), Kaliumdichromat (z. B. in Zement, Leder), Kolophonium (z. B. in Klebern, Harzen, Kühlschmierstoffen), verschiedene Gummiinhaltsstoffe (z. B. in Gummihandschuhen, gummihaltigen Werkstoffen) sowie diverse Antibiotika und Antiseptika. Eine Reaktion auf p-Phenyldiamin kann auf eine Allergie gegen verschiedene weit verbreitete Farbstoffe (Paraaminverbindungen), insbesondere Haarfarben, hinweisen, die teilweise eine hohe allergene Potenz aufweisen. Auch Quecksilber und Palladium rufen häufig positive Reaktionen hervor. Bei diesen beiden Substanzen ist die klinische Relevanz des Allergietestbefundes jedoch oft unklar.

Immunologische Grundlagen

Eine Kontaktallergie ist eine durch bestimmte Stoffe oder Moleküle verursachte Erkrankung, die sich in den meisten Fällen als allergische Kontaktdermatitis (syn.: allergisches Kontaktekzem) manifestiert. Immunologisch liegt einem solchen Kontaktekzem eine Typ-IV-Reaktion zugrunde. Kontaktallergene sind kleine, chemisch recht reaktive Moleküle, die zunächst an ein Peptid oder Protein gebunden werden müssen, damit sie immunologisch weiter prozessiert werden können.

Im Unterschied zu anderen Allergenen, die antikörpervermittelte Reaktionen induzieren, kommt es bei Kontaktallergenen zu so genannten verzögerten Hypersensitivitätsreaktionen (delayed type hypersensitivity reactions), die durch antigenspezifische Effektor-T-Zellen vermittelt werden. Klinisch zeigt sich die Reaktion durch Schwellung, Rötung, Bläschen, nässendes Exsudat und Juckreiz. Die verschiedenen Phasen einer solchen Reaktion umfassen in der Summe meist zwischen 24 und 48 Stunden [2]. Der Auslösephase geht eine Induktionsphase voraus, in der der erste Kontakt des Immunsystems mit dem Antigen stattfindet. Hierbei kommt es zu einer Aufnahme des Antigens durch antigenpräsentierende Zellen, z. B. durch Langerhans-Zellen in der Epidermis. Diese werden über verschiedene Mechanismen stimuliert und zur Migration in die regionären Lymphknoten angeregt, in denen dann der Erstkontakt mit den T-Zellen erfolgt [3].

Allergene Substanzen können aufgrund ihrer Größe und/oder Reaktivität die intakte Epidermis leicht überwinden, besonders wenn sie zusätzlich eine Hautreizung hervorrufen. Unspezifische Hautreizungen und Barrierschädigungen (z. B. durch Wasser, Detergenzien oder organische Lösemittel) sind wichtige Risikofaktoren für eine Sensibilisierung. Aber auch andere Vorschädigungen (z. B. kumulativ toxisches Ekzem oder Unterschenkelekzeme bei älteren Menschen) oder eine außergewöhnliche Belastung der Haut (z. B. durch Arbeit im feuchten Milieu) erhöhen das Risiko [5].

Ausprägungsformen der Kontaktallergie

Kontaktallergien können sich in verschiedenen Ausprägungsformen manifestieren, die im Wesentlichen mit der allergenen Potenz, der Expositions-dosis, der Dauer des Einwirkens sowie der Art und Weise des Kontakts mit der allergenen Substanz im Zusammenhang stehen. Die Symptome an der Haut können sowohl bei der akuten als auch der chronischen Form außer auf ein allergisches auch auf ein toxisch-irritatives Geschehen hinweisen.

Kontaktekzem oder Kontaktdermatitis.

Bei der akuten Form zeigt sich ein dif-fuses Erythem, meist auf leicht ödematös erhabener Haut mit Papeln und Vesikeln. Im weiteren Verlauf bilden sich Krusten und Schuppen. Bei einer Sekundärinfektion kann es auch zur Pus-telbildung kommen. Häufig besteht ein mehr oder weniger ausgeprägter Juckreiz. Das Ekzem tritt erst 24–72 Stunden nach Kontakt mit dem Allergen auf und heilt in der Regel nach seiner Beendigung vollständig wieder ab. Besonders bei berufsbedingten Ekzemen sind häufig die Hände betroffen. Prinzipiell können Kontaktekzeme aber an jeder beliebigen Körperstelle auftreten, einschließlich der Schleimhäute [5].

► **Kontaktallergien können sich in verschiedenen Ausprägungsformen manifestieren**

Degeneratives oder chronisches Kontaktekzem.

Bei ständigem Kontakt mit dem Allergen kommt es zu einer chronischen Schädigung bestimmter Hautpartien, die häufig auch zu einer Barrierschädigung führt. Als Folge entsteht eine Eintritts-pforte für allergisierend wirkende Substanzen sowie für Krankheitserreger. Es zeigen sich kaum noch Vesikel wie bei der akuten Form, dafür aber zahlreiche Papeln, entzündliche Hautverdickungen mit Lichenifizierung sowie grob und fein lamellöse Schuppen [5].

Airborne Contact Dermatitis. Während Kontaktekzeme normalerweise scharf be-

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2006 · 49:796–803
DOI 10.1007/s00103-006-0010-z
© Springer Medizin Verlag 2006

W. Straff, A. Schnuch

Umweltbedingte Kontaktallergien

Zusammenfassung

Kontaktallergien sind häufige Erkrankungen und haben für die Betroffenen nicht selten wirtschaftliche und soziale Folgen. Die Inzidenz des klinisch manifesten allergischen Kontaktekzems liegt nach Hochrechnungen des Informationsverbands dermatologischer Kliniken (IVDK; <http://www.ivdk.org>) in der Allgemeinbevölkerung zwischen 1,8 und 7 pro 1000 Einwohner pro Jahr. Kontaktallergien werden zwar oft im Beruf erworben, eine Sensibilisierung gegen viele Allergene findet jedoch noch häufiger im privaten Bereich statt und stellt dann ein besonderes Problem dar. Auch wenn ein Kontaktekzem zur Aufgabe des Berufes führt, ist wegen des ubiquitären Kontakts mit den verantwortlichen Allergenen eine vollständige Remission nur in der Hälfte der Fälle zu erwarten.

Diese Tatsache macht deutlich, dass eine Prävention notwendig und prinzipiell auch möglich ist, sei es durch persönliche Schutzmaßnahmen, Absenkung der Konzentration eines Allergens in bestimmten Produkten oder sogar durch Verbot seiner Anwendung. Voraussetzung hierfür ist jedoch eine kontinuierliche Beobachtung der Häufigkeit des Auftretens von Sensibilisierungen gegen bekannte Allergene, vor allem aber gegen neu eingeführte Stoffe sowie die Kenntnis über das Vorkommen der verwendeten Substanzen in unserer Umwelt und die Aufklärung der Bevölkerung.

Schlüsselwörter

Kontaktallergie · Haptene · Umwelt · Nickel · Duftstoffe

Environment-related contact allergies

Abstract

Contact allergies are frequent diseases and often lead to social and economic consequences for the patients. The incidence of the clinically manifest allergic contact eczema is between 1.8 and 7 per 1,000 per year, according to the data of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK; <http://www.ivdk.org>). Contact allergies are frequently acquired at the workplace, but a sensitisation and subsequent manifest disease (elicitation) occurs even more often in the private sphere and then poses a special problem. Even if occupational exposure to the allergen is prevented, e. g. by giving up the job, a full remission is only achieved in about half of the cases due to the ubiquitous existence of the responsible

allergens. Contact with substances that have a high sensitisation potential can be avoided to a great extent. Prevention can be achieved by personal protective measures, a decrease of the applied concentration of the allergen, or even restrictions concerning certain chemicals. The prerequisite for this is continuous monitoring of the frequency of sensitisations towards known allergens, as well as an understanding of the substances in use in the environment, including newly introduced chemicals, and the education of the public.

Keywords

Contact allergy · Haptens · Environment · Nickel · Fragrances

grenzt sind, können Stäube bzw. Dämpfe (z. B. von Holz, Pflanzen, Epoxidharze) und Sprühnebel (z. B. Sprays, Farben) insbesondere im Gesicht diffuse, nicht scharf begrenzte Ekzeme hervorrufen.

Streuendes und hämatogenes Kontaktekzem. Erfolgt eine Streuung der Allergene über die Lymphbahnen und Blutgefäße, kann es auch an benachbarten Stellen, die mit dem Allergen gar nicht direkt in Berührung standen, zu allergischen Hautreaktionen kommen. Voraussetzung ist eine ausreichende Permeation des Allergens durch die Epidermis. Häufig zeigt sich nach einer Allergenexposition ein Aufflackern der Symptome an einer Lokalisation, die in der Vergangenheit schon einmal von einem Ekzemherd befallen war. Hier lässt sich dann eine hämatogene Streuung vermuten.

Auch bei einer oralen, parenteralen oder inhalativen Aufnahme der Allergene kann es zu einem generalisierten Ekzem durch hämatogene Verteilung im Organismus kommen, wobei das Allergen quasi „von innen“ mit den immunkompetenten Effektorzellen in Kontakt kommt. Hämatogene Kontaktekzeme sind beispielsweise relativ häufige Phänomene einer Arzneimittelallergie – obgleich adversen Reaktionen auf Medikamente grundsätzlich auch andere immunologische Mechanismen zugrunde liegen können.

Photokontaktallergie. Bei dieser Form der Kontaktallergie kann die auslösende Substanz nur dann ihre allergene Wirkung entfalten, wenn sie durch eine Bestrahlung mit UV-Licht angeregt wird und dadurch eine Strukturänderung (Umwandlung in chemisch reaktive Moleküle) erfährt. Eine Photokontaktallergie kann in eine chronische aktinische Dermatitis übergehen. In diesem Fall ist selbst normales Tageslicht ausreichend, um einen schweren Ekzemschub zu provozieren [5].

Kontaktallergene im beruflichen und privaten Umfeld

Eine Sensibilisierung gegenüber bestimmten Allergenen kann besonders im Berufsleben sehr ungünstige Folgen haben.

Häufig suchen betroffene Arbeitnehmer den Arzt erst nach längerer Zeit auf – im Durchschnitt etwa 6 Monate nach Auftreten der Symptome. Oftmals kommt es zu langen Behandlungszeiten, insbesondere dann, wenn der berufliche Zusammenhang nicht oder erst spät erkannt wird. Nicht selten ist eine Aufgabe der Berufstätigkeit unvermeidlich. Dies ist ein besonderes Problem, da auch junge Menschen betroffen sind, die am Anfang des Berufslebens stehen. Die Prognose kann auch nach Tätigkeitsaufgabe ausgesprochen schlecht sein, vor allem, wenn ein chronischer Zustand eingetreten ist. Einige beruflich bedingte Kontaktekzeme, wie z. B. das Chromat-bedingte „Zementekzem“, heilen nur bei weniger als 50 % der Patienten innerhalb mehrerer Jahre ab [26].

Besonders vor dem Hintergrund der Persistenz des Kontaktekzems bei nur schwer vermeidbarem Kontakt auch außerhalb des Arbeitsplatzes sowie der möglichen Sensibilisierung schon vor Beginn des Berufslebens, kommt der Identifikation auslösender Stoffe in der Umwelt eine große Bedeutung zu. Kontaktallergene kommen in der Umwelt vor und können auch bei nicht-beruflicher Exposition zu Erkrankungen führen. Die Tatsache, dass diese Allergien meist anthropogene Ursachen haben, macht ihre Vermeidung in vielen Fällen möglich. Voraussetzung einer Noxenbezogenen Prävention ist aber die Kenntnis der wichtigen Allergene. Um diese Problematik zu beleuchten, wurde ein Forschungsvorhaben mit dem Thema „Untersuchungen zur Verbreitung umweltbedingter Kontaktallergien mit Schwerpunkt im privaten Bereich“ durchgeführt, in dem es darum ging, die Verbreitung nicht-beruflich verursachter Kontaktallergien in der Allgemeinbevölkerung zu erfassen. Ein weiterer Schwerpunkt war die Ermittlung von Bevölkerungsgruppen, die von Kontaktallergien besonders betroffen sind. Das Projekt wurde mit Mitteln aus dem Umweltforschungsplan des Bundesumweltministeriums (BMU) gefördert und im Auftrag des Umweltbundesamtes (UBA) durch den IVDK bearbeitet [1]. Die Ergebnisse sind aufgrund des multizentrischen

Tabelle 1

Die häufigsten Kontaktallergene [Zahl der getesteten Personen n=9036; Sensibilisierungsquoten (in %) nach Alter und Geschlecht standardisiert]. Quelle: aktuelle Zusammenstellung des IVDK 2005 (im Text Angaben von 2004)

Allergen	Sensibilisierungsquote
Nickelsulfat	17,0%
Duftstoff-Mix	6,8%
Perubalsam	6,6%
Kobaltchlorid	6,2%
MDBGN (0,3% Vas.)	4,9%
Kaliumdichromat	5,0%
Kolophonium	4,4%
Duftstoff-Mix II	4,4%
p-Phenylendiamin	NT
Methylidibromoglutaronitril (Euxyl K400)	NT
Quecksilber-(II)-amidchlorid	NT
Propolis	2,5%
Lyril	2,6%
Thiuram-Mix	2,3%
Wollwachsalkohole	2,2%
Kompositen-Mix (Chlor-)Methalisothiazolonan MCI/MI (Kathon CG)	2,2%
Bufexamac	1,5%
Formaldehyd	1,4%
Neomycinsulfat	NT
Paraben-Mix	1,4%
Bronopol	1,3%
Terpentin	1,3%
Benzocain	NT
Epoxidharz	1,5%
Dispersions-Mix Blau 106/124	0,9%
p-tert-Butylphenol-Formaldehydharz	0,8%

NT nicht (mehr) in der Standardreihe getestet.

Charakters der Studie und der hohen Fallzahl ausgewerteter Epikutantests und Fragebögen repräsentativ für das Patientenkollektiv allergologischer Abteilungen von Hautkliniken und Hautarztpraxen im deutschsprachigen Raum. Eine aktuelle Übersicht über die wichtigsten Kontaktallergene im Jahr 2005 gibt die **■ Tabelle 1.**

Metalle als Kontaktallergene

Nickel

Das ionisierte Metall Nickel ist das häufigste und wohl auch bekannteste Kontaktallergen. Im Jahr 2004 waren laut Daten des IVDK 16,6% der getesteten Patienten (n=8409) gegenüber Nickelsulfat sensibilisiert [4]. Ähnliche Sensibilisierungsquoten gegenüber Nickel finden sich auch in anderen Ländern, wie z. B. den USA mit 16,7% (n=4913) [6] oder der Türkei mit 17,6% (n=1038) [7]. Frauen sind wesentlich häufiger von einer Nickelsensibilisierung und einem dadurch bedingten Kontaktekzem betroffen als Männer. Besonders das Durchstechen der Haut und Tragen von nickelhaltigem Modeschmuck (Piercing) spielt hier eine bedeutende Rolle. Aufgrund gesetzlicher Vorschriften ist seit Anfang der 1990er-Jahre eine Reduzierung der Nickelkonzentrationen in Modeschmuck zu beobachten. Seit 2000 ist auch in Deutschland gemäß einer EU-Direktive aus dem Jahr 1994 die erlaubte Höchstmenge der Freisetzung von Nickel aus Konsumgütern geregelt. Der zeitliche Trend der Nickelsensibilisierungen in den Jahren von 1992–2001 zeigt, dass bei jüngeren Frauen (<31 Jahre) eine deutliche Verringerung der Sensibilisierungsraten eintrat, während diese Rate bei den älteren Frauen (31–44 Jahre) zunächst anstieg und danach etwa gleich blieb [1]. Dieser Anstieg spiegelt aber nicht eine aktuelle Zunahme der Nickelallergien in dieser Altersgruppe wider. Vielmehr zeigt er die erhöhte Exposition gegenüber Nickel in den 1980er-Jahren, als sich das ältere Kollektiv im typischen Piercingalter (<20) befand (■ Abb. 1).

► Frauen sind wesentlich häufiger von einer Nickelsensibilisierung betroffen als Männer

Wie bei kaum einem anderen Allergen liegt bei der Nickelallergie eine Dissoziation zwischen der Sensibilisierungs- und der Elizitationsexposition, d. h. der Exposition, die das Ekzem auslöst, vor. Für eine Sensibilisierung ist meist eine recht hohe Konzentration oder ein andauernder Kontakt (z. B. durch Piercing) erforderlich. Bei Ekzempatienten

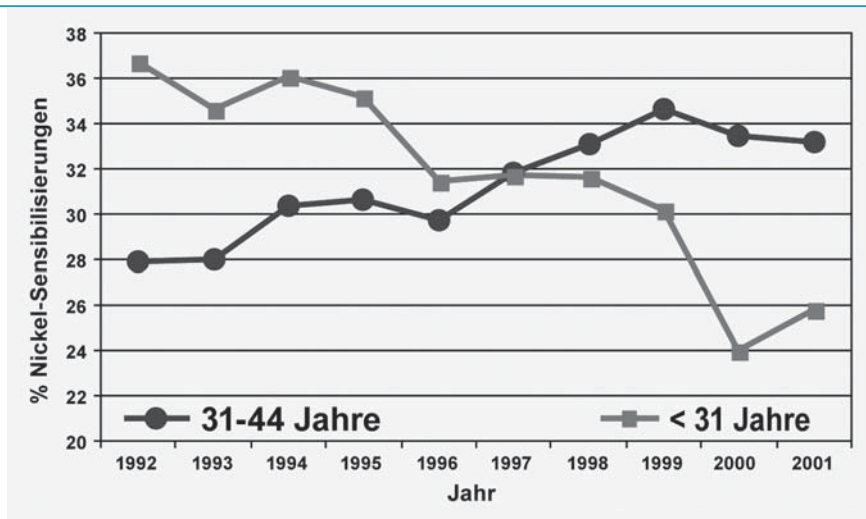


Abb. 1 ▲ Zeitlicher Trend der Nickel-Sensibilisierungen bei Frauen unterschiedlicher Altersgruppen in Deutschland 1992–2001

mit bereits bestehender Sensibilisierung führt der Nickelkontakt hingegen nicht unbedingt nur an der primären Kontaktstelle zum Ekzem. Auch ein Hautkontakt an beliebiger Stelle oder eine Aufnahme mit der Nahrung kann z. B. ein chronisches Handekzem unterhalten [1]. In seltenen Fällen kann es nach oraler Aufnahme nickelhaltiger Speisen (Freisetzung aus Kochgeschirr oder Besteck oder auch bestimmten Lebensmitteln wie Getreide, Kakao, Hülsenfrüchte) oder nach Inhalation nickelhaltiger Aerosole zu einem generalisierten Ekzem kommen [1, 8]. Eine orale oder inhalative Nickerexposition soll ein atopisches Ekzem negativ beeinflussen können oder zu Symptomen wie Rhinitis oder Asthma führen, die sich unter nickelarmer Ernährung bessern [9]. Erstaunlicherweise führt aber eine primär orale Nickerexposition, z. B. durch eine Zahnspange, die zeitlich vor einer späteren dermalen Exposition liegt, zu einem tolerierenden Effekt [10]. Eine Sensibilisierung über die Haut ist dann erheblich seltener zu beobachten. Auch eine erhöhte Nickerexposition, z. B. in der Nickel verarbeitenden Industrie, scheint einen protektiven Effekt zu haben [10]. Wichtig für einen tolerogenen Effekt scheint eine Exposition in ausreichend hoher Konzentration (z. B. über die Nahrung) oder aber ein längerer Kontakt mit Geweben, die Stoffe gut resorbieren und systemisch verfügbar machen, z. B. Mundschleimhaut, zu sein. Der

Grund für die Aufrechterhaltung eines nicht-allergischen Zustandes bei nahezu ubiquitärem Vorkommen dieses Metallhaptens wird in der aktiven Intervention des Immunsystems mittels regulativer T-Zellen (CD 4+ CD 25+) gesehen [11]. In Tierversuchen mit Mäusen konnte gezeigt werden, dass eine negative Korrelation zwischen der oral aufgenommenen Menge an Nickel und der Suszeptibilität gegenüber einer Nickelsensibilisierung besteht. Auch hier wurde der zugrunde liegende Mechanismus in der suppressiven Funktion nickelspezifischer regulativer T-Zellen gesehen [10]. Dieses Beispiel zeigt, wie die Verbreitung eines Stoffes in der Umwelt (z. B. über Trinkwasser oder Nahrungsmittel) im Zusammenspiel mit der individuellen Exposition (Beruf, Modeschmuck) die Ausbildung einer Kontaktallergie beeinflussen kann.

Quecksilber

Um eine Sensibilisierung gegen anorganische Quecksilberverbindungen nachzuweisen, wird im Rahmen der Standardreihe Quecksilber(II)amidchlorid verwendet. Sensibilisierungen finden sich laut Daten des IVDK von 2004 bei 3,5% der Getesteten (n=8526) [4]. Da medizinische Quecksilberanwendungen in Deutschland meist obsolet sind und auch sonst kaum eine andere relevante äußere Exposition der Bevölkerung auftritt, gilt den Amalgamfüllungen seit langem eine gesteigerte Aufmerksamkeit. Ob jedoch

Veränderungen der Mundschleimhaut wie Lichen ruber mucosae, rezidivierende Aphthen oder Leukoplakien Ausdruck einer Quecksilbersensibilisierung sind, ist bisher nicht endgültig geklärt [1]. Klinisch relevante Allergien, die sich in einem Ekzem äußern, sind nur aus einzelnen Fallberichten bekannt (z. B. [12]). Die oben genannten relativ hohen experimentellen Sensibilisierungsquoten spiegeln die tatsächliche (nämlich geringe) Bedeutung nicht korrekt wider. Die Deutsche Kontaktallergie-Gruppe e.V. (DKG, die Arbeitsgemeinschaft „Kontaktdermatitis“ in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft) und der IVDK betrachten die meisten positiven Testreaktionen auf Quecksilber als diagnostische Artefakte.

Kobalt

Laut Daten des IVDK handelt es sich bei Kobalt um kein seltenes Allergen (Sensibilisierungsrate im Gesamtkollektiv des Jahres 2004: 6,6%) [4]. Während isolierte Reaktionen auf Kobaltchlorid relativ selten sind, findet sich aber häufig eine gleichzeitige Sensibilisierung gegenüber anderen Metallen wie Nickel oder Chrom [1]. Es wird angenommen, dass bestimmte Individuen eine besondere, möglicherweise genetisch bedingte Empfindlichkeit gegenüber Sensibilisierungen auf Metalle aufweisen [13].

Chrom

Bei Kaliumdichromat, das im Epikutantest zur Diagnose einer Chromatallergie verwendet wird, fanden sich im Untersuchungszeitraum 2004 (n=8515) Sensibilisierungen bei 5,3% der getesteten Personen [4]. Außer im beruflichen Umfeld (Chrom findet sich am häufigsten in Zement, aber auch als Korrosionsschutz, Gerbmittel für Leder oder als Bestandteil von Grundierungsfarben) besteht eine Kontakt- und Sensibilisierungsmöglichkeit vor allem beim Tragen von Lederbekleidung und -schuhen. Eine Hyperhidrose kann prädisponierend sein, da durch Schweiß eine Oxidation des zur Gerbung verwendeten 3-wertigen Chroms zu 6-wertigem Chrom möglich ist, das leichter in die Haut eindringt [1]. Während in Ländern, in denen der Chromatgehalt im Zement auf dem Verordnungswege

reduziert wurde (skandinavische Länder) die Chromatallergie in Bauberufen praktisch keine Rolle mehr spielt, ist diesbezüglich in Deutschland noch kein Rückgang zu verzeichnen.

Organische Verbindungen als Kontaktallergene

Duftstoffe

Duftstoffe sind nach Nickel die häufigsten Verursacher von Kontaktallergien. Laut IVDK stellt die Zahl von „etwa einer halben Million Duftstoffallergikern in Deutschland eine (gut begründete) untere Grenze“ dar [1]. Bestimmte Duftstoffe (wie z. B. Eichenmoos und Isoeugenol) lösen dabei wesentlich häufiger Allergien aus als andere [1]. Nach Sensibilisierungsquoten gegenüber Eichenmoos und Isoeugenol von >13% in den 1990er-Jahren kam es hier in den letzten Jahren zu einem Rückgang auf 7,2% [27]. Dafür spielen jetzt andere Duftstoffe in dem Duftstoffmix zur Diagnostik von Duftstoffallergien eine zunehmend wichtige Rolle. Für den sowohl als Aroma- als auch als Duftstoff verwendeten Perubalsam findet sich nun eine Quote von 6,7% [4]. Auch wenn Perubalsam nicht in Kosmetika eingesetzt wird, so bleibt er aufgrund seiner großen Zahl an verschiedenen Inhaltsstoffen ein wertvoller Indikator für die Testung einer Duftstoffallergie.

26 Duftstoffe, die vom Scientific Committee on Cosmetic and Non-Food Products intended for Consumers (SCCNFP) als besonders sensibilisierend erachtet wurden, müssen nun mit der 7. Änderung der EU-Kosmetikrichtlinie deklariert werden, wenn sie bestimmte Konzentrationen in Kosmetikprodukten (abhängig davon, ob diese abgespült werden oder aber auf der Haut verbleiben) überschreiten [14]. Diese im Sinne des Verbraucherschutzes zunächst positiv erscheinende Regelung könnte jedoch dazu führen, dass die Hersteller duftstoffhaltiger Produkte nicht nur unterhalb dieser deklarationspflichtigen Konzentrationen bleiben, sondern die Substanzen durch andere Stoffe ersetzen, die (noch) nicht deklariert werden müssen. Kommt es zu einem Ersatz bekannter und häufig verwendeter Substanzen durch neue Stoffe, hat dies zum einen den

Nachteil, dass über die Verwendung und sensibilisierende Wirkung dieser neuen Stoffe zunächst meist nichts bekannt ist. Um ihre allergologische Relevanz festzustellen, ist es nötig, die betreffenden Einzelstoffe im Epikutantest zu testen. Gegebenenfalls wäre auch eine Aufnahme in einen neuen Duftstoffmix als Allergiemarker in Erwägung zu ziehen. Duftstoffe, die bisher nicht im Duftstoffmix enthalten waren, zeigten ebenfalls recht hohe Sensibilisierungsraten, wie z. B. bei Lyril (2,4% im Jahr 2004) [4]. Es konnte gezeigt werden, dass einige Patienten mit einem negativen Ergebnis beim Epikutantest auf den „gängigen“ Duftstoffmix bei einem anderen Duftstoffmix, der weitere häufig verwendete Duftstoffe, wie z. B. Citral und Farnesol, enthält, ein positives Ergebnis vorweisen [15]. Insgesamt ist die Beurteilung von Allergien auf Duftstoffe schwierig, jedoch wird ihr allergenes Potenzial von der Öffentlichkeit im Allgemeinen überschätzt, denn die meisten Allergien sind auf nur wenige Einzelsubstanzen zurückzuführen. Dennoch stellt deren weite Verbreitung in einer Vielzahl von Produkten und die außerhalb der Kosmetik wenig transparente Deklaration dieser Substanzen (meist lediglich als „Parfüm“) für viele Allergiker ein Problem dar.

➤ Duftstoffe sind nach Nickel die häufigsten Verursacher von Kontaktallergien

Was die Anwendung von Duftstoffen angeht, so ist – verglichen mit ihrem Einsatz in nur wenigen besonderen Produkten in der Vergangenheit – die Tendenz zu beobachten, dass heute alles, was mit einem Duft versehen werden kann, auch beduftet wird [16]. Vor allem im Kosmetikbereich, aber auch bei Wasch- und Reinigungsmitteln, nehmen Produkte ohne Duftstoffe mittlerweile eine Sonderstellung ein: Sie sind oftmals nur in besonderen Geschäften und zu höheren Preisen erhältlich [16]. Vor dem Hintergrund, dass Duftstoffe vermehrt auch in Innenräumen angewendet werden und es für die meisten Menschen schwierig ist, sich einer Exposition zu entziehen, stellt – neben allgemeinen Überempfindlichkeiten oder Aversionen

– ihr allergenes Potenzial ein bisher nicht abzuschätzendes Problem dar.

Unklar ist gegenwärtig, ob Duftstoffe als typische Kontaktallergene auch nach einer Inhalation zu Krankheitssymptomen an der Haut führen (im Sinne eines hämatogenen Kontaktekzems, s. oben). Symptome, die von Patienten mit Asthma bronchiale in der klinischen Praxis geschildert und bei Provokationstestungen auch beobachtet wurden, geben Anlass zu Diskussionen über die Wirkung von Duftstoffen auf die Atemwege [17]. Des Weiteren ist bekannt, dass Patienten mit einem allergischen Kontaktekzem, das durch Duftstoffe bedingt ist, häufiger auch unter stärkeren Reizungen an Bindehäuten und Atemwegen leiden, wenn sie Duftstoffen ausgesetzt sind [18]. Es fehlen allerdings noch kontrollierte Studien, die einen Zusammenhang zwischen Duftstoffen und Atemwegserkrankungen belegen.

Selbst wenn es seit dem Jahr 2000 zu einem signifikanten Rückgang der Zahl an Allergien gegen Substanzen des gängigen Duftstoffmixes gekommen ist, so bleiben Duftstoffe nach Nickel immer noch die bei weitem bedeutendsten Kontaktallergene. Im Jahr 2005 (■ **Tab. 1**) reagierten in den Kliniken des IVDK bereits >4 % der getesteten Personen auf den sog. Duftstoffmix II, der Lylal, Alpha-Hexylzimaldehyd, Cumarin, Citral, Citronellol und Farnesol enthält. Berücksichtigt man neben den Substanzen des Duftstoffmixes I und II auch die Sensibilisierungen gegen weitere Indikatoren einer Duftstoffallergie (Terpentinöl, Perubalsam), wird deutlich, dass das Problem der Allergie gegenüber Duftstoffen nach wie vor von großer gesundheitlicher Bedeutung ist und als noch nicht gelöst betrachtet werden kann.

Konservierungsmittel

Konservierungsmittel sind in sehr vielen Produkten des täglichen Bedarfs enthalten und führen nicht selten zu Allergien. Mitte der 1990er-Jahre waren vermehrt aerogene Kontaktdermatiden als Reaktion auf das in Farben eingesetzte Biozid (Chlor-)Methylisothiazolinon (MCI/MI) aufgefallen [19,20], das in sensibilisierenden Konzentrationen auch in Kosmetika

Verwendung fand. In Wandfarben wurden hohe Konzentrationen und in frisch gestrichenen Räumen auch eine nennenswerte Freisetzung des Biozids gemessen. In der Untergruppe der Farbenexponierten waren in einer Studie des IVDK Sensibilisierungen von 9,1 % (n=259) aufgefallen [19].

Nachdem die Konzentration in Dispersionsfarben auf 15 ppm begrenzt und das Umweltzeichen „blauer Engel“ für Dispersionsfarben (Vorgaben zu Menge und Art des verwendeten Konservierungsmittels) eingeführt worden waren, kam es zu einer deutlichen Abnahme der Sensibilisierungen gegen diese Stoffe. Dies galt insbesondere auch für die Gruppe der farbenexponierten Personen, bei denen nun noch eine Sensibilisierungshäufigkeit von 2,9 % (n=109) festgestellt wurde [19]. Dieses Beispiel zeigt, wie durch eine behördliche Intervention Einfluss auf die Sensibilisierungshäufigkeit genommen und letztlich eine kostenintensive Behandlung von Kontaktekzemen verhindert werden kann. Das ersatzweise in vielen Kosmetikprodukten wie Seifen, Cremes oder Haarwaschmittel genutzte Methylidibromoglutaronitril (Euxyl K400) zeigt allerdings ebenfalls eine recht hohe Sensibilisierungsrate von 3,5 % (n=8507) [4].

Andere Konservierungsmittel spielen heute eine untergeordnete Rolle: Bei den Parabenen liegt die Sensibilisierungsrate mit 1,3 % relativ niedrig. Thiomersal zeigt zwar eine deutliche Rate, diese ist aber kaum von klinischer Relevanz. Formaldehydsensibilisierungen sind, da diese Substanz in Kosmetika keine Verwendung mehr findet, zurückgegangen (sie lagen 2004 bei 1,9 % [4]) und im Wesentlichen auf den Kontakt mit (Flächen-)Desinfektionsmittel zurückzuführen [1]. Allergien gegen formaldehydabspaltende Verbindungen sind wegen ihres relativ geringen Einsatzes in Kosmetika eher selten. Die Konkordanz zwischen einer Allergie gegen Formaldehyd bzw. Formaldehydabspaltern ist eher gering, da Letztere nicht nur über das freigesetzte Formaldehyd, sondern auch als Gesamtmolekül sensibilisieren [21].

Epoxidharze

Epoxidharzsysteme werden häufig in industriellen und handwerklichen Bereichen eingesetzt. Damit stellen diese hochpotenten Allergene im Wesentlichen ein Problem für diesbezüglich beruflich exponierte Personen dar (z. B. Bauberufe, Maler etc.). Zunehmend sind allerdings auch Heimwerker betroffen, da Produkte auf Epoxidharzbasis auch in diesem Bereich recht gefragt sind. Epoxidharze werden in Klebstoffen (2-Komponentenkleber), in Fußbodenbeschichtungen, Rissverfüllungsmitteln, Stein- und Betonsanierungswerkstoffen, zur Beschichtung von Blechen, als Korrosionsschutzanstriche, für Laminierungen und für elektrische Isolierungen verwendet. Auch Wasserrohre werden mit Hilfe von Epoxidharzsystemen beschichtet und saniert. Allergen wirken meist nur die kleineren Monomere und Dimere, nicht mehr die Polymere. Allerdings besitzen vor allem auch die Härter und reaktiven Verdüner ein sensibilisierendes Potenzial [1]. Ausgehärtete Epoxidharzsysteme sind aus allergologischer Sicht jedoch unproblematisch.

Von den zurzeit industriell eingesetzten Stoffen steht nur ein kleiner Teil als standardisierte Substanz für den Allergietest zur Verfügung. Daher werden Epoxidharzallergien sicher seltener diagnostiziert als sie tatsächlich auftreten. In der Standardtestreihe wird ein Harz auf Basis von Bisphenol A und Epichlorhydrin verwendet, das ca. 75 % der Weltproduktion ausmacht. Trotz der beschriebenen Schwierigkeiten und der hauptsächlich berufsbedingten Exposition lag die Sensibilisierungsprävalenz im Jahr 2004 laut IVDK bei 1,5 % im Gesamtkollektiv (n=8481) [4]. Eine Epoxidharzallergie kann außer durch unmittelbaren Kontakt auch durch eine aerogene Exposition (Airborne Contact Dermatitis, s. oben) ausgelöst werden [1]. Nach einer Sensibilisierung ist in vielen Fällen, besonders bei aerogener Auslösung, ein Arbeitsplatzwechsel notwendig.

Kolophonium

Kolophonium ist ein natürliches Harz, das aus dem Rohharz von Koniferen gewonnen wird. Es wird heute zumeist industriell

hergestellt. Kolophonium enthält u. a. Abietinsäure, Laevopimarsäure und Dehydroabietinsäure. Aufgrund seiner Klebeeigenschaften wird es sehr häufig eingesetzt: Es findet sich z. B. in Papierleim, Klebebändern, Lacken, Farben, Gummiartikeln, Körperpflegemitteln und vielen anderen Produkten. Die weltweite Jahresproduktion beläuft sich auf mehrere Millionen Tonnen.

Aufgrund der vielfältigen Verwendung ist eine Exposition an zahlreichen Arbeitsplätzen, aber auch im privaten Bereich, möglich. Mit einer Sensibilisierungsrate von 4,6 % (n=8524) [4] gehört Kolophonium seit Jahren zu den häufigen Kontaktallergenen. Die verschiedenen Kolophoniumtypen (native Bestandteile und oxidierte Formen) können in sehr unterschiedlichem Maß als Allergen wirken, was die Variationen in der Reaktionsstärke auf kolophoniumhaltige Produkte erklärt. Zudem kommen Kreuzreaktionen mit Terpentin, Peru balsam und Holzteer vor.

p-Phenylendiamin

p-Phenylendiamin (PPD) findet Verwendung als Zwischenprodukt für Azofarbstoffe, zur Herstellung fotografischer Entwickler, von Antioxidanzien und Beschleunigern in der Gummiindustrie sowie von Arzneimitteln und Aramiden (Polymeren, bei denen die Monomere aus aromatischen Verbindungen bestehen). Nicht in Deutschland, wohl aber im Ausland, wird PPD in Haarfärbemitteln eingesetzt. PPD zeigt eine ausgeprägte allergene Wirkung. Laut IVDK lag die Sensibilisierungsquote im Jahr 2001 in der Allgemeinbevölkerung zwischen 0,7 % und 1,6 % und im allgemeinen Kollektiv der Kliniken (Patienten mit Verdacht auf allergisches Kontaktekzem) bei 4 % [1]. Bei Friseuren (desselben Patientenkollektivs) waren zum gleichen Zeitpunkt allerdings 17,3 % gegenüber PPD sensibilisiert [1]. PPD ist als Indikatormittel für den eng verwandten Haarfarbstoff p-Toluyldiamin zu betrachten. Gerade bei Friseurkundinnen wurde seit 1995 eine deutliche Zunahme der Sensibilisierungen gegen beide Stoffe beobachtet [22]. In den letzten Jahren traten vermehrt Kontaktekzeme nach temporären Hennatätowierungen, die in



Abb. 2 ▲ Chronisches Kontaktekzem der Hand bei PPD-Sensibilisierung (Rezidive aufgrund einer stark schwarz gefärbten Hundeleine aus Kunstfasern)

bestimmten Urlaubsländern angefertigt wurden, auf PPD wurde dem Henna hier zur Farbintensivierung zugesetzt. Das allergische Kontaktekzem zeigte sich oftmals erst nach Rückkehr aus dem Urlaub. Eine im privaten Umfeld erworbene Kontaktallergie kann Folgen für den ausgeübten Beruf haben, da PPD in sehr vielen Bereichen verwendet wird (Druckerei, Friseur-, Leder-, Gummi- und Textilbranchen etc.) und hier ein Kontakt oft unvermeidlich ist. Im privaten Bereich kann eine Sensibilisierung auf PPD zu einer Allergie sowohl gegen Haar als auch bestimmte Textilfarben führen [23]. Außerdem ist PPD Ausgangsprodukt vieler Dispersionsfarbstoffe vom Azotyp, bei deren möglicher, vom jeweiligen Molekül abhängigen Spaltung bei Kontakt mit der Haut PPD entsteht [24]. Solche Dispersionsfarbstoffe, wie z. B. Dispers Orange 3, sind in Textilien und Kunststoffen weit verbreitet [24]. In manchen Fällen weisen Patienten eine Vielzahl von Kreuzreaktionen gegen Oxidationshaarfärbemittel und andere Parastoffe auf, so z. B. gegen p-Toluyldiamin, p-Aminophenol, p-Aminodiphenylamin, o-Nitro-p-Phenylendiamin oder Disperse Orange 3 [25]. Auch außerhalb des Berufs können bereits durch den Kontakt mit geringen Mengen an p-Aminoverbindungen (z. B. in Leder, Schwarzgummi oder mit Resten

von Azo-/Anilinfarbstoffen in Textilien) Rezidive eines Kontaktekzems auftreten (■ Abb. 2).

Allergene aus Pflanzen

Auch Pflanzen können allergene Stoffe produzieren, die häufiger zu Kontaktallergien führen. Korbblütler (Compositae, Asteraceae) besitzen ein vergleichsweise hohes Sensibilisierungspotenzial. Weil einige Pflanzen aus dieser Familie auch in (Natur-)Kosmetika und Medikamenten eingesetzt werden (Arnika, echte Kamille, Beifuß, Schafgarbe u. a.), sind Kontaktallergien relativ häufig. Laut Daten des IVDK waren im Jahr 2004 2,3 % des Untersuchungskollektivs (n=8525) gegenüber dem so genannten Kompositen-Mix sensibilisiert [4]. Dieser enthält Extrakte von 5 Pflanzen aus der Familie der Korbblütler. Weder mit diesem noch mit dem speziell entwickelten Sesquiterpenlacton-Mix, der eine Mischung der häufig allergen wirkenden Kompositenbestandteile enthält, können alle Kontaktallergien gegen Korbblütler erfasst werden [1]. Eine Exposition ist sowohl durch Kontakt mit den Pflanzen selbst als auch mit den angebotenen (Natur-)Produkten möglich.

Aber auch andere Pflanzenprodukte, wie z. B. die von Kieferngewächsen (Pinaceae) produzierten Terpene (z. B. α - und β -Pinen, Limonen, δ -3-Caren,

Camphen) führen häufiger zu Allergien. Aufgrund ihrer Flüchtigkeit sowie ihres Einsatzes als Duftstoffe können auch diese Stoffe zu einer Airborne Contact Dermatitis führen.

Fazit: Prävention ist oftmals möglich und einer Therapie vorzuziehen

In diesem Übersichtsartikel konnten nur einige Beispiele für Kontaktallergene in der Umwelt gegeben werden. Es wurde gezeigt, dass sich sensibilisierende Substanzen zunehmend auch außerhalb des beruflichen Umfelds finden. Substanzen, die früher nur dort eine Rolle spielten, sind heute oftmals auch für die Allgemeinbevölkerung von Relevanz. Verantwortlich hierfür ist z. B. der stark gewachsene Heimwerkerbereich oder die Tatsache, dass viele Substanzen, mit denen wir früher nicht in Kontakt kamen, heute Einzug in unser Wohnumfeld genommen haben. Der Anteil der Ekzempatienten mit einer beruflichen Verursachung liegt heute nur noch bei 15%. Bei der Mehrzahl der an einem Kontaktekzem erkrankten Patienten spielt also die private Allergenexposition die entscheidende Rolle [1]. Vor dem Hintergrund eines sich ständig verändernden Stoffeintrages in die Umwelt ist eine kontinuierliche Kontrolle der Verbreitung von Allergenen und des Auftretens von Kontaktekzemen mit epidemiologischen Mitteln unerlässlich. Werden durch Regelungen oder sonstige Maßnahmen die Konzentrationen von Allergenen in bestimmten Produkten gesenkt, können in den Folgejahren eindeutige Rückgänge in den Sensibilisierungszahlen beobachtet werden (Erfolgskontrolle der Intervention durch ein Überwachungssystem). Dies zeigt sich besonders eindrucksvoll bei den als Bioziden in Kosmetikprodukten und Dispersionsfarben verwendeten Methylisothiazolinonen. Es ist zwar nicht möglich, eine Umwelt ohne Allergene zu schaffen, denn viele Substanzen kommen in der Natur in relevanten Konzentrationen vor. Durch eine verbesserte Produktgestaltung oder durch Aufklärung lassen sich aber die teilweise erheblichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität des Einzelnen vermeiden.

Korrespondierender Autor

W. Straff

Umweltbundesamt, Corrensplatz 1,
14195 Berlin, II 1.1 „Umwelthygiene und
Umweltmedizin, gesundheitliche Bewertung“
E-Mail: wolfgang.straff@uba.de

Literatur

1. Schnuch A, Geier J, Lessmann H, Uter W (2004) Untersuchungen zur Verbreitung von umweltbedingten Kontaktallergien mit Schwerpunkt im privaten Bereich. Forschungsbericht 299 61 219. Umweltbundesamt, Berlin (Hrsg.), WaBoLu-Heft 01/04
2. Janeway CA, Traves P, Walport M, Shlomchik MJ (2005) Allergy and hypersensitivity. In: Janeway CA, Traves P, Walport M, Shlomchik MJ (eds) Immunobiology, 6th edn. Garland Science Publishing, New York London, pp 517–556
3. Enk AH, Knop J (1998) Haptene und delayed type hypersensitivity. In: Heppt W, Renz H, Röcken M (Hrsg) Allergologie. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 47–50
4. Schnuch A, Uter W, Geier J et al. (2005) Überwachung der Kontaktallergie: Zur „Wächterfunktion“ des IVDK. Allergo J 14: 618–629
5. Röcken M (1998) Allergisches Kontaktekzem. In: Heppt W, Renz H, Röcken M (Hrsg) Allergologie. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 193–198
6. Pratt MD, Belsito DV, DeLeo VA et al. (2004) North American contact dermatitis group patch-test results, 2001–2002 study period. Dermatitis 15: 176–183
7. Akyol A, Boyvat A, Peksari Y, Gurgey E (2005) Contact sensitivity to standard series allergens in 1038 patients with contact dermatitis in Turkey. Contact Dermatitis 52: 333–337
8. Ring J, Eberlein-König B, Behrendt H (1999) Hauterkrankungen. In: Mersch-Sundermann V (Hrsg) Umweltmedizin. Thieme, Stuttgart, S 464–471
9. Brera S, Nicolini A (2005) Respiratory manifestations due to nickel. Acta Otorhinolaryngol Ital 25: 113–115
10. Draeger H, Wu X, Roelofs-Haarhuis K, Gleichmann E (2004) Nickel allergy versus nickel tolerance: can oral uptake of nickel protect from sensitization? J Environ Monit 6: 146–150
11. Cavani A (2005) Breaking tolerance to nickel. Toxicology 209: 119–121
12. Fardal O, Johannessen AC, Morken T (2005) Gingivo-mucosal and cutaneous reactions to amalgam fillings. J Clin Periodontol 32: 430–433
13. Hegewald J, Uter W, Pfahler A et al. (2005) A multifactorial analysis of concurrent patch-test reactions to nickel, cobalt, and chromate. Allergy 60: 372–378
14. Europäisches Parlament (2003) Richtlinie 2003/15/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27 Februar 2003 zur Änderung der Richtlinie 76/768/EWG des Rates zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedsstaaten über kosmetische Mittel. Amtsblatt der Europäischen Union. Nr. L66 vom 11/03/2003, S 0026–0035, Internet: http://europa.eu.int/eur-lex/pri/de/oj/dat/2003/l_066/l_06620030311de00260035.pdf
15. Frosch PJ, Rastogi SC, Pirker C et al. (2005) Patch testing with a new fragrance mix – reactivity to the individual constituents and chemical detection in relevant cosmetic products. Contact Dermatitis 52: 216–225
16. Rowe DJ (2005) Social factors. In: Rowe DJ (ed) Chemistry and technology of flavours and fragrances. Blackwell Publishing Ltd., Oxford, pp 5–7
17. McCants M, Lehrer SB, Rando R et al. (2000) The effects of fragrances on respiratory reactions of asthmatics. J Allergy Clin Immunol 105, Issue 1(2), Abstract 371:124
18. Elberling J, Linneberg A, Mosbech H et al. (2004) A link between skin and airways regarding sensitivity to fragrance products? Br J Dermatol 151: 1197–1203
19. Schnuch A, Uter W, Geier J et al. (2002) Kontaktallergien gegen Dispersionsfarben. Allergo J 11: 39–47
20. Bohn S, Niederer M, Brehm K, Bircher AJ (2000) Airborne contact dermatitis from methylchloroisot hazolinone in wall paint. Abolition of symptoms by chemical allergen inactivation. Contact Dermatitis 42: 196–201
21. Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Fuchs T (1997) Kontaktallergien durch formaldehydabspaltende Biozide. Allergologie 20: 215–224
22. Uter W, Lessmann H, Geier J, Schnuch A (2003) Contact allergy to ingredients of hair cosmetics in female hairdressers and clients – an 8-year analysis of IVDK data. Contact Dermatitis 49: 236–240
23. Matulich J, Sullivan J (2005) A temporary henna tattoo causing hair and clothing dye allergy. Contact Dermatitis 53: 33–36
24. Hausen BM, Kaatz M, Jappe U et al. (2001) Henna/p-Phenyldiamin-Kontaktallergie. Dtsch Ärzteztbl 98:A1822–A1825
25. Uter W, Lessmann H, Geier J et al. (2002) Die Epikutantestung mit „Parastoffen“. Dermatol Beruf Umwelt 50: 97–104
26. Hogan DJ, Dannaker CJ, Maibach HI (1990) Contact dermatitis: prognosis, risk factors, and rehabilitation. Semin Dermatol 9: 233–246
27. Schnuch A, Lessmann H, Geier J et al. (2004) Contact allergy to fragrances: frequencies of sensitization from 1996 to 2002. Results of the IVDK. Contact Dermatitis 50: 65–76
28. Geier J, Brasch J, Schnuch A et al. (2002) Lyral® has been included in the patch test standard series in Germany. Contact Dermatitis 46: 295–297