

Hautarzt

<https://doi.org/10.1007/s00105-019-04534-w>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

J. Geier¹ · R. Brans²¹ Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), Institut an der Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland² Institut für interdisziplinäre Dermatologische Prävention und Rehabilitation (iDerm), Universität Osnabrück, Osnabrück, Deutschland

Wie häufig ist die Duftstoffallergie wirklich?

Duftstoffe gelten nach Nickel als die zweithäufigsten Kontaktallergene. Bis zu 4 % der allgemeinen Bevölkerung sollen gegen Duftstoffe sensibilisiert sein. In den entsprechenden Untersuchungen wurde dabei meist die Häufigkeit positiver Epikutantestreaktionen auf den Duftstoff-Mix I („fragrance mix I“; FM I) als Maßstab herangezogen [1, 6, 18]. Dieser enthält 8 Duftstoffe, die zu den 26 deklarationspflichtigen Duftstoffen zählen. Hierbei handelt es sich um Duftstoffe, die aufgrund ihres allergenen Potenzials gemäß der EU-Verordnung Nr. 1223/2009 auf kosmetischen Produkten deklariert werden müssen, wenn diese in einer Konzentration von mehr als 0,001 % in Mitteln, die auf der Haut/den Haaren verbleiben, oder von mehr als 0,01 % in Mitteln, die abgespült werden, enthalten sind [23]. Es ist allerdings bekannt, dass bei Weitem nicht jede positive Reaktion auf den FM I das Vorliegen einer Kontaktallergie beweist. Bei 43 % aller Patienten mit positiver Reaktion auf FM I bleibt die Aufschlüsselung mit Testung der Einzelsubstanzen negativ, sodass man mit einem hohen Anteil falsch positiver Reaktionen gegenüber FM I rechnen muss [8, 10]. Zudem gibt es unter den 8 in diesem Mix enthaltenen Duftstoffen große Unterschiede bezüglich des sensibilisierenden Potenzials bzw. der Sensibilisierungshäufigkeit. Eichenmoos absolute war im Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK) in den Jahren 1998 bis 2013 für 27,2 % der positiven Reaktionen auf den Mix verantwortlich, gefolgt von Isoeugenol mit 18,7 %, während nur 5,5 % der FM I-positiven Patienten gegen Gera-

niol und sogar nur 1,5 % gegen Alpha-Amylzimtaldehyd sensibilisiert waren [10].

Beim Duftstoff-Mix II („fragrance mix II“; FM II), der weitere 6 deklarationspflichtige Duftstoffe enthält, ist die Situation ähnlich. Hier gab es unter den Patienten mit positiver Reaktion auf den Mix im IVDK 2005 bis 2013 zwar nicht ganz so viele negative Aufschlüsselungen wie beim FM I, mit 36,0 % ist deren Anteil jedoch nicht unerheblich [10]. Und auch hier gibt es häufige und potente Allergene wie Hydroxyisohexyl-3-cyclohexen-carboxaldehyd (HICC), das für 40,2 % der positiven Reaktionen auf den Mix verantwortlich war, und eher seltene Sensibilisatoren wie Cumarin (3,4 %) oder Citronellol (3,0 %) [10].

Schon 2007 haben Schnuch et al. anhand von Daten des IVDK darauf hingewiesen, dass es große Unterschiede hinsichtlich der allergenen Wirkung und Sensibilisierungshäufigkeit unter den 26 deklarationspflichtigen Duftstoffen gibt [20]. Sie teilten diese Duftstoffe nach absteigender Reaktionshäufigkeit bei nichtselektiver Epikutantestung im IVDK 2003 bis 2004 in 3 Gruppen ein:

- Gruppe I: Baummoos, HICC, Eichenmoos absolute, Hydroxycitronellal, Isoeugenol, Zimtaldehyd, Farnesol;
- Gruppe II: Zimtalkohol, Citral, Citronellol, Geraniol, Eugenol, Cumarin, Butylphenyl Methylpropional, Alpha-Amylzimtalkohol, Benzylcinnamat;
- Gruppe III: Benzylalkohol, Linalool, Methylheptincarboxat, Alpha-Amylzimtaldehyd, Alpha-Hexylzimtaldehyd, d-Limonen, Benzylsalicylat,

Gamma-Methyllionon, Benzylbenzoat, Anisylalkohol [20].

Mit der vorliegenden Arbeit wollen wir einen Überblick über die aktuelle Datenlage im IVDK in Bezug auf die Duftstoffsensibilisierung geben und überprüfen, ob sich im Vergleich zu den zitierten Publikationen Änderungen im Sensibilisierungsspektrum ergeben haben.

Material und Methoden

Im IVDK, einem Verbund von dermatologischen Abteilungen, der sich der klinischen Epidemiologie der Kontaktallergie widmet, sind derzeit 56 Zentren in Deutschland, der Schweiz und Österreich aktiv. Die Arbeitsweise des IVDK ist andernorts ausführlich beschrieben [19]. Kurz zusammengefasst: In den Kliniken werden die Ergebnisse der Epikutantestungen zusammen mit klinischen und anamnestischen Angaben der betroffenen Patienten in lokalen Datenbanken standardisiert erfasst. In halbjährlichen Abständen werden pseudonymisierte Auszüge aus diesen Datenbanken an die Zentrale des IVDK übermittelt, wobei die einschlägigen Datenschutzbestimmungen in vollem Umfang beachtet werden. In der IVDK-Zentrale werden die Daten einer standardisierten Qualitätskontrolle unterzogen und in die zentrale Datenbank des IVDK eingefügt [21]. Datenmanagement und Datenauswertung erfolgen mit dem Programmpaket SAS® (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA). Für die Datenanalysen werden in der Regel die Testreaktionen an Tag 3 herangezogen. Nur in wenigen

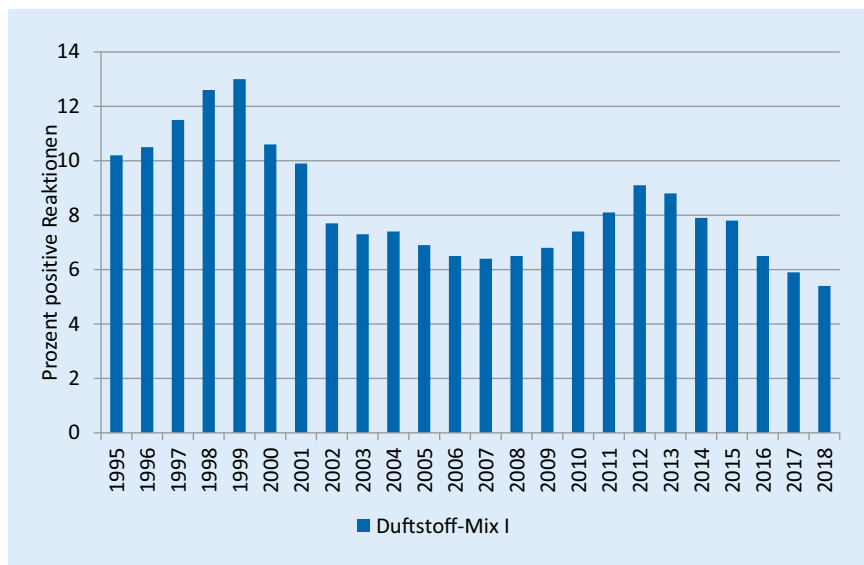


Abb. 1 ▲ Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), 1995 bis 2018: alters- und geschlechtsstandardisierte Quoten positiver Reaktionen auf Duftstoff-Mix I

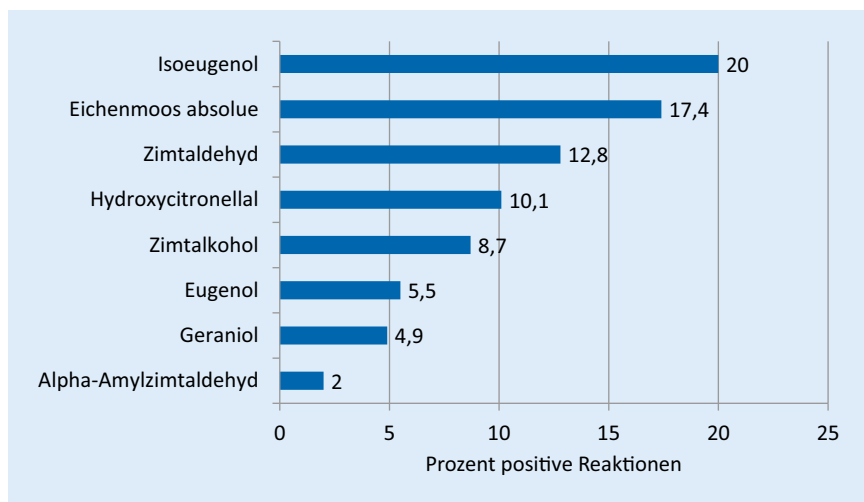


Abb. 2 ▲ Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), 2016 bis 2018: Aufschlüsselung des Duftstoff-Mix I. Positive Reaktionen auf die einzelnen Duftstoffe bei 345 Patienten, die positiv auf Duftstoff-Mix I und negativ auf Sorbitansesquioleat reagierten

Ausnahmefällen, wenn an Tag 3 nicht abgelesen wurde, wird die Reaktion an Tag 4 berücksichtigt. Alle Epikutantestungen werden nach der Leitlinie der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) durchgeführt und abgelesen [14, 15]. Die in dieser Arbeit angesprochenen Testzubereitungen wurden bis 2013 von Almirall Hermal (Reinbek, Deutschland) und seither von Smart-Practice Europe (Greven, Deutschland), sowie von Chemotechnique (Vellinge, Schweden) bezogen.

Ergebnisse

Die Gesamtzahl der 2016 bis 2018 im IVDK epikutan getesteten Patienten betrug 31.928. Davon waren 34,8 % Männer, 16,9 % hatten eine Berufsdermatose, 23,8 % eine frühere oder aktuelle atopische Dermatitis, 30,0 % ein Handekzem, 8,9 % ein Beinekzem, 15,0 % ein Gesichtsekzem, und 71,7 % waren 40 Jahre und älter. Kategorien mutmaßlicher Allergenquellen waren „Kosmetika, Cremes, Lichtschutzmittel“ bei 36,6 % der Patienten, „Seife, Dusch-

gel, Shampoo“ bei 8,2 %, und „Parfüm, Deo, Rasierwasser“ bei 3,4 % (bis zu 3 Nennungen möglich).

Die alters- und geschlechtsstandardisierten Quoten positiver Reaktionen auf den in der DKG-Standardreihe enthaltenen FM I lagen in diesen Jahren bei 6,5 % (2016), 5,9 % (2017) und 5,4 % (2018). Im Jahr 2018 wurde damit ein historischer Tiefstand erreicht (■ **Abb. 1**).

Insgesamt reagierten in diesen 3 Jahren 1529 Patienten positiv auf FM I und gleichzeitig negativ auf Sorbitansesquioleat (SSO), das als Emulgator sowohl im FM I als auch in den Testzubereitungen der einzelnen Duftstoffe vorhanden ist. Man kann bei diesen 1529 Patienten also eine Verfälschung des Testergebnisses durch eine Sensibilisierung gegen SSO ausschließen. Die vollständige Aufschlüsselung des Mixes wurde bei nur 345 dieser Patienten getestet (22,6 %). Von ihnen reagierten 48,4 % auf keinen der 8 Duftstoffe des FM I; 29,9 % reagierten auf einen Duftstoff, 17,1 % auf 2 Duftstoffe und 4,6 % auf mehr als 2 Duftstoffe. Die Häufigkeit positiver Reaktionen auf die 8 einzelnen Duftstoffe des FM I bei diesen 345 Patienten ist in ■ **Abb. 2** dargestellt. Als Allergen mit den meisten positiven Testreaktionen erwies sich Isoeugenol mit 20,0 % positiven Reaktionen, gefolgt von Eichenmoos absolue (17,4 %).

Auch auf den ebenfalls in der DKG-Standardreihe enthaltenen FM II waren in den letzten Jahren rückläufige Quoten positiver Reaktionen zu beobachten. Während die alters- und geschlechtsstandardisierte Reaktionsquote 2016 bei 4,2 % lag, betrug sie 2017 noch 3,8 % und 2018 nur noch 3,2 %. Einen Überblick über den Verlauf der Reaktionsquoten seit der Einführung des FM II in die DKG-Standardreihe gibt ■ **Abb. 3**.

Die vollständige Aufschlüsselung des FM II wurde in den Jahren 2016 bis 2018 bei 265 Patienten getestet, das sind 23,4 % der insgesamt 1133 Patienten mit positiver Reaktion auf den FM II. Von ihnen reagierten 38,1 % auf keinen der 6 Duftstoffe des Mixes, und 49,4 % auf einen Duftstoff, während 8,3 % auf 2 und 4,2 % auf mehr als 2 der 6 Duftstoffe reagierten. Das Allergen mit den meisten positiven Testreaktionen war HICC mit 37,4 %

positiven Reaktionen, gefolgt von Citral (15,8 %) und Farnesol (14,7 %) (■ **Abb. 4**).

Die DKG hat 4 Spezialtestreihen mit Duftstoffen etabliert:

- Aufschlüsselung des Duftstoff-Mixes I (DKG-Block Nr. 33),
- Aufschlüsselung des Duftstoff-Mixes II (Nr. 41),
- weitere deklarationspflichtige Duftstoffe (Nr. 43) und
- weitere Duftstoffe und ätherische Öle/Riechstoffe (Nr. 44).

Die ersten 3 dieser Testreihen decken zusammen mit dem in der DKG-Standardreihe enthaltenen HICC die 26 deklarationspflichtigen Duftstoffe ab. Bei insgesamt 4962 Patienten (15,5 % aller Getesteten) wurde mindestens eine dieser 4 Testreihen epikutan getestet; die meisten der einzelnen Allergene wurden jedoch nur bei ca. 3000 Patienten getestet. Die Zusammensetzung dieser Patientenpopulation ($n = 4962$) unterschied sich von der Gesamtgruppe: Der Männeranteil lag bei 29,6 %, und 28,2 % hatten eine Berufsdermatose, 33,9 % eine frühere oder aktuelle atopische Dermatitis, 45,9 % ein Handekzem, 4,7 % ein Beinekzem, 20,1 % ein Gesichtsekzem; 70,3 % waren 40 Jahre und älter. Es waren also mehr Atopiker und mehr Patienten mit Berufsdermatose, Handekzem oder Gesichtsekzem vertreten als in der Gesamtgruppe. Als mutmaßliche Allergenquelle waren bei 45,3 % der Patienten „Kosmetika, Cremes, Lichtschutzmittel“ genannt, bei 11,6 % „Seife, Duschgel, Shampoo“ und bei 11 % „Parfüm, Deo, Rasierwasser“.

Die Häufigkeiten positiver Reaktionen auf die einzelnen Testzubereitungen der 26 deklarationspflichtigen Duftstoffe sind in ■ **Tab. 1** zusammengestellt. Einige Duftstoffe sind hier mit 2 Testzubereitungen aufgeführt, weil im Lauf der Jahre die entsprechenden Präparate gewechselt werden mussten. Einzelne Testzubereitungen standen nicht während der gesamten Dauer zur Verfügung, sodass nur eine geringere Anzahl von Patienten getestet werden konnte; dasselbe gilt für die Epikutantestung mit der DKG-Testreihe „weitere Duftstoffe und ätherische Öle“ (■ **Tab. 2**). Unter den 26 deklarationspflichtigen Duftstoffen waren

Hautarzt <https://doi.org/10.1007/s00105-019-04534-w>
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

J. Geier · R. Brans

Wie häufig ist die Duftstoffallergie wirklich?

Zusammenfassung

Hintergrund. Duftstoffe gelten nach Nickel als die häufigsten Kontaktallergene. Als Beleg hierfür wird oft die Häufigkeit positiver Epikutantestreaktionen auf den Duftstoff-Mix angeführt. Gemäß der EU-Verordnung Nr. 1223/2009 müssen 26 Duftstoffe auf kosmetischen Produkten deklariert werden, die als signifikante Allergene gelten.

Ziel der Arbeit. Es erfolgt die Überprüfung der Häufigkeit im Epikutantest nachgewiesener Sensibilisierungen gegen Duftstoffe und die Differenzierung zwischen häufig und selten sensibilisierenden Duftstoffen.

Material und Methoden. Er wird eine retrospektive Analyse von Daten des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK), überwiegend der Jahre 2016 bis 2018 vorgenommen.

Ergebnisse. Die Häufigkeit positiver Reaktionen auf den Duftstoff-Mix I hat in den dem IVDK angeschlossenen dermatologischen Abteilungen 2018 mit 5,4 % einen historischen Tiefstand erreicht. Positive Reaktionen auf den Duftstoff-Mix II gehen seit 2013 zurück und liegen 2018 bei 3,2 %. Das Allergen aus

dem Duftstoff-Mix I mit den meisten positiven Testreaktionen ist nicht mehr Eichenmoos absolute, sondern Isoeugenol. Im Duftstoff-Mix II ist Hydroxyisohexyl-3-cyclohexencarboxaldehyd (HICC) nach wie vor führend. Nur 11 der 26 deklarationspflichtigen Duftstoffe lösten bei mehr als 1 % der getesteten Patienten allergische Testreaktionen aus.

Diskussion. Der Rückgang der positiven Testreaktionen auf die Duftstoff-Mixe ist wesentlich auf den verringerten Einsatz von Atranol- und Chloratranol-haltigem Eichenmoos und von HICC zurückzuführen. Seit August 2019 ist der Einsatz dieser Stoffe in kosmetischen Mitteln EU-weit vollständig verboten. Mit einem weiteren Rückgang der Sensibilisierungshäufigkeit ist daher zu rechnen. Eine differenzierte Betrachtung der einzelnen Duftstoffe unter allergologischen Gesichtspunkten ist dringend geboten.

Schlüsselwörter

Epikutantestung · Kontaktallergie · Eichenmoos · Hydroxyisohexyl-3-cyclohexencarboxaldehyd · Duftstoff-Mix

How common is fragrance allergy really?

Abstract

Background. Fragrances are regarded as the most common contact allergens after nickel. In this context, the frequency of positive patch test reactions to fragrance mix is often presented as proof. According to EU regulation No. 1223/2009, 26 fragrances that are regarded as significant allergens have to be declared on cosmetic products.

Objectives. The frequency of patch test reactions to fragrances and differentiation between frequently and rarely sensitizing fragrances were evaluated.

Materials and methods. Data from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK), mostly of the years 2016–2018, were retrospectively analyzed.

Results. Frequency of positive reactions to fragrance mix I in the departments of dermatology joining the IVDK reached a historical low of 5.4% in 2018. Since 2013, positive reactions to fragrance mix II have been declining, yielding 3.2% in 2018. Of fragrance mix I, the allergen with the most

positive test reactions is no longer oakmoss absolute, but isoeugenol. In fragrance mix II, hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (HICC) is still leading. Only 11 of the 26 fragrances subject to mandatory declaration elicited allergic test reactions in more than 1% of the patients tested.

Diskussion. The decline of positive test reactions to the fragrance mixes is mainly due to the reduced use of oakmoss containing atranol and chloroatranol, and HICC. Use of these substances in cosmetic products was prohibited within the EU starting in August 2019. Therefore, a further decline of the sensitization frequencies can be expected. A differentiated consideration of the individual fragrances under allergological aspects is urgently required.

Keywords

Patch testing · Contact sensitization · Oakmoss · Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde · Fragrance mix

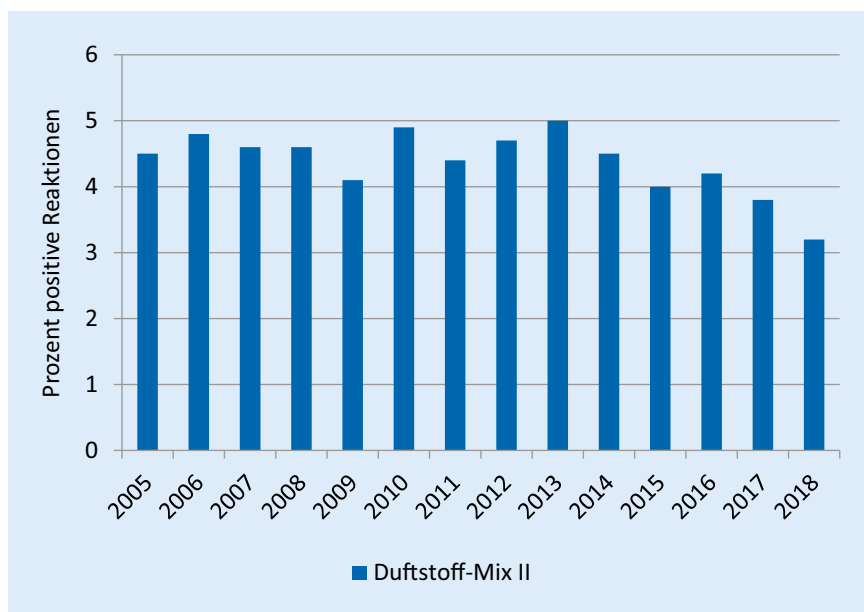


Abb. 3 ▲ Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), 2005 bis 2018: alters- und geschlechtsstandardisierte Quoten positiver Reaktionen auf Duftstoff-Mix II. Der Duftstoff-Mix II ist erst seit 2005 Bestandteil der DKG(Deutsche Kontaktallergie-Gruppe)-Standardreihe

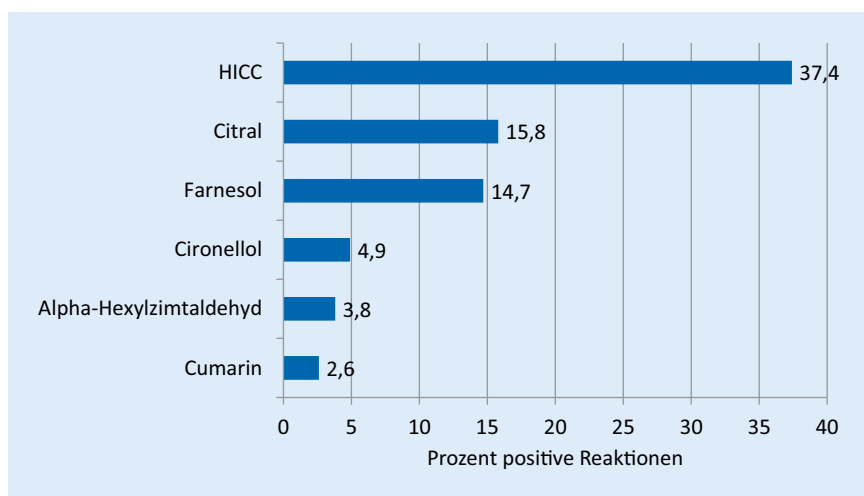


Abb. 4 ▲ Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), 2016 bis 2018: Aufschlüsselung des Duftstoff-Mix II. Positive Reaktionen auf die einzelnen Duftstoffe bei 265 Patienten mit positiver Reaktion auf Duftstoff-Mix II. HICC Hydroxyisohexyl-3-cyclohexen-carboxaldehyd

HICC, Isoeugenol, Eichenmoos absolute und Baummoos bzw. Treemoss absolute die Allergene mit den meisten positiven Testreaktionen. Die Hälfte der 26 Duftstoffe löste bei maximal 0,5% der getesteten Patienten eine positive Testreaktion aus. Unter den ätherischen Ölen und weiteren Duftstoffen waren Ylang-Ylang (I + II)-Öl, Lemongrasöl, Nelkenöl, Jasmin absolut und Sandelholzöl die Allergene mit den meisten positiven Testreaktionen. Auch hier gab es eine rela-

tiv große Gruppe von Testallergenen (7 von 19), die bei nur 0,5% der Patienten oder weniger eine allergische Testreaktion auslösten.

Diskussion

Die Häufigkeiten positiver Reaktionen auf die beiden Duftstoff-Mixe sind in den letzten Jahren dramatisch zurückgegangen. Beim FM I sank die Quote von 9,1% in 2012 auf 5,4% in 2018, womit ein noch

nie dagewesener Tiefpunkt erreicht ist. Dies ist vornehmlich auf einen Rückgang der Sensibilisierungen gegen Eichenmoos absolute zurückzuführen, wie die Entwicklung der Sensibilisierungshäufigkeiten bei den Testungen mit den einzelnen Duftstoffen bei FM I-positiven Patienten zeigt. Während in den Jahren 1998 bis 2013 27,2% dieser Patienten auf Eichenmoos absolute reagierten [10], war dies 2016 bis 2018 nur noch bei 17,4% der Fall. Die Quote der gegen Isoeugenol Sensibilisierten unter den FM I-Positiven zeigte dagegen einen geringen Anstieg von 18,7% auf 20,0%. Eichenmoos absolute enthält mit Atranol und Chloratranol 2 außerordentlich potente Kontaktallergene [11]. Gemäß EU-Verordnung 2017/1410 ist seit dem 23.08.2019 der Einsatz dieser beiden Stoffe in kosmetischen Mitteln verboten; für bereits auf dem Markt befindliche Produkte gilt eine Abverkaufsfrist von 2 Jahren [24]. Es ist anzunehmen, dass die Kosmetikhersteller in den letzten Jahren im Vorgriff auf diese Regelung ihre Rezepturen angepasst haben, was zu einer verringerten Exposition der Bevölkerung und damit auch zu einem Rückgang der Neusensibilisierungen geführt hat.

» Die Häufigkeiten positiver Reaktionen auf die FM I und II sind in den letzten Jahren zurückgegangen

Für den FM II gilt Ähnliches. Auch hier sehen wir seit 2013 einen deutlichen Rückgang der Reaktionshäufigkeit von 5% auf 3,2% im Jahr 2018. HICC ist nach wie vor das bedeutendste Allergen unter den in diesem Mix enthaltenen Duftstoffen. Da die bereits erwähnte EU-Regulation 2017/1410 auch den Einsatz von HICC in kosmetischen Mitteln ab dem 23.08.2019 verbietet, ist zu vermuten, dass die Hersteller schon in den letzten Jahren ebenfalls zunehmend auf den Einsatz von HICC verzichtet haben, was sich in einem Rückgang der Neusensibilisierungen niederschlägt.

Unsere Datenanalyse verdeutlicht aber auch die Probleme bei der Epikutantestung mit den Duftstoff-Mixen. Wie

Tab. 1 Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), 2016 bis 2018, Patienten, bei denen die DKG (Deutsche Kontaktallergie-Gruppe)-Testreihen mit deklarationspflichtigen Duftstoffen (Blöcke Nr. 33, 41, 43) getestet wurden: Quoten positiver Reaktionen

Allergen	Testzubereitung	Anzahl getesteter Patienten	Prozent positive Reaktionen ^a
HICC	5 % Vas	2590	4,3
Isoeugenol ^b	1 % Vas	2834	3,5
Baummoos	1 % Vas	1633	3,4
Eichenmoos absolue ^b	1 % Vas	2841	3,3
Treemoss absolute (Baummoos)	1 % Vas	1556	3,0
Citral	2 % Vas	2801	2,5
Zimtaldehyd ^b	1 % Vas	2836	2,5
Farnesol	5 % Vas	2799	2,0
Hydroxycitronellal ^b	1 % Vas	2831	1,8
Zimtalkohol ^b	1 % Vas	2835	1,6
Eugenol ^b	1 % Vas	2837	1,2
Geraniol ^b	1 % Vas	2835	1,1
Citronellol	1 % Vas	2802	0,8
Alpha-Hexylzimtaldehyd	10 % Vas	2800	0,8
Cumarin	5 % Vas	2802	0,5
Alpha-Amylzimtaldehyd ^b	1 % Vas	2837	0,4
Butylphenyl Methylpropional	10 % Vas	3174	0,4
Linalool (stabilisiert)	10 % Vas	2359	0,3
Methylheptincarbonat	1 % Vas	330	0,3
Methyl-2-octynoate (Methylheptincarbonat)	0,2 % Vas	1998	0,3
Linalool	10 % Vas	853	0,2
Amylzimtalkohol	1 % Vas	3175	0,1
Benzylalkohol	1 % Vas	3191	0,1
Benzylsalicylat	1 % Vas	3177	0,1
Anisylalkohol	1 % Vas	3164	0,0
Benzylbenzoat	1 % Vas	3177	0,0
Benzylcinnamat	5 % Vas	3171	0,0
d-Limonen	2 % Vas	2866	0,0
d,l-Limonen (Dipenten)	2 % Vas	368	0,0
Gamma-Methylnon	1 % Vas	3139	0,0

HICC Hydroxyisohexyl-3-cyclohexen-carboxaldehyd, Vas Vaseline

^aAlters- und geschlechtsstandardisierte Reaktionsquoten

^bBei den Allergenen des Duftstoff-Mix I wurden ausschließlich Patienten mit negativer Reaktion auf Sorbitansesquioleat berücksichtigt

bereits früher gezeigt [8, 10], reagiert knapp die Hälfte der FM I-positiven Patienten mit negativer Testreaktion auf SSO in der Aufschlüsselung auf keinen der 8 Duftstoffe. Beim FM II lag die entsprechende Quote bei 38,1 %. Im Wesentlichen kommen dafür 3 Erklärungen in Betracht [8, 9].

- Erstens sind falsch positive Reaktionen auf die Mixe möglich. Die Gesamtkonzentration der Duftstoffe von 14 % beim FM II und von 8 %

beim FM I, hier noch mit dem Zusatz von 5 % SSO, kann die Haut irritieren und zu entsprechenden Reaktionen führen.

- Zweitens kann im Einzelfall ein geringer individueller Sensibilisierungsgrad vorliegen, der dazu führt, dass keine Reaktion auf den Duftstoff bei alleiniger Testung auftritt, die Koexposition gegenüber weiteren Duftstoffen wie bei der Testung mit

den Mixen aber die Elizitations-schwelle senkt [2, 12].

- Drittens besteht selbstverständlich auch die Möglichkeit einer falsch negativen Reaktion bei der Testung mit dem einzelnen Duftstoff; dies gilt insbesondere für die Komponenten des FM I [8, 9]. Für einzelne Duftstoffe ist die Testkonzentration 1 % wahrscheinlich zu niedrig; so testen wir z. B. Alpha-Amylzimtaldehyd 1 %, das chemisch eng verwandte Alpha-Hexylzimtaldehyd jedoch 10 % in Vaseline.

Man muss also aufgrund der genannten Unwägbarkeiten konstatieren, dass eine positive Epikutantestreaktion auf FM I oder FM II das Vorliegen einer Duftstoff-sensibilisierung nicht beweist. Die wahre Quote an Kontaktsensibilisierungen gegen diese Duftstoffe wird sehr wahrscheinlich niedriger liegen, als die Reaktionsquoten auf die Mixe vermuten lassen. Wenn man dies und zusätzlich den beschriebenen Rückgang der Reaktionsquoten in den letzten 6 bis 7 Jahren berücksichtigt, so wird deutlich, dass die Häufigkeit der Duftstoffallergie in der allgemeinen Diskussion oft falsch eingeschätzt und überbewertet wird.

Wie [Tab. 1](#) zeigt, gehören HICC und die Atranol- und Chloratranol-haltigen Extrakte Eichenmoos absolue und Baummoos zu den Duftstoffen, gegenüber denen am häufigsten Sensibilisierungen nachgewiesen werden. Unsere Daten deuten darauf hin, dass es bereits im Vorfeld des seit August 2019 geltenden Verbots von Atranol, Chloratranol und HICC zu einem bemerkenswerten Rückgang der Sensibilisierungen gegenüber diesen Duftstoffen gekommen ist. Es ist zu hoffen, dass mit zunehmender Umsetzung und Dauer des Verbotes diese Sensibilisierungen weiter zurückgehen. Nach wie vor ist auch Isoeugenol unter den häufigsten Duftstoffallergenen vertreten. Der Internationale Verband der Duftstoffhersteller (International Fragrance Association [IFRA]) hat bereits 1998 eine Senkung der Einsatzkonzentrationen in Kosmetika empfohlen, was seinerzeit zu einem Rückgang der Sensibilisierungen geführt hat [10]. Angesichts der jedoch noch immer recht hohen Sen-

Tab. 2 Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), 2016 bis 2018, Patienten, bei denen die DKG (Deutsche Kontaktallergie-Gruppe)-Testreihe „weitere Duftstoffe und ätherische Öle“ (Block Nr. 44) getestet wurde: Quoten positiver Reaktionen

Allergen	Testzubereitung	Anzahl getesteter Patienten	Prozent positive Reaktionen ^a
Ylang-Ylang (I + II)-Öl	10 % Vas	3022	3,6
Lemongrasöl	2 % Vas	3037	2,3
Jasmin absolut	5 % Vas	3027	1,8
Nelkenöl	2 % Vas	393	1,8
Sandelholzöl	10 % Vas	3026	1,6
Narcissus absolute	2 % Vas	1152	1,1
Pomeranzenblütenöl	2 % Vas	361	1,1
Salicylaldehyd	2 % Vas	3037	1,1
Patchouliöl	10 % Vas	1158	1,0
Pomeranzenblütenöl	5 % Vas	2674	0,9
Zedernholzöl	10 % Vas	3036	0,9
Majantol	5 % Vas	3026	0,7
Oil of Patchouli	10 % Vas	1873	0,7
Lorbeerblätteröl	2 % Vas	3037	0,6
Narcissus poeticus absolute	2 % Vas	1878	0,6
Benzaldehyd	5 % Vas	3037	0,3
Pfefferminzöl	2 % Vas	3037	0,3
Eukalyptusöl	2 % Vas	3038	0,2
Vanillin	10 % Vas	3038	0,2
Zitronenöl	2 % Vas	3043	0,2
Menthol	1 % Vas	3037	0,1
Orangenöl	2 % Vas	3041	0,1

Vas Vaseline

^a Alters- und geschlechtsstandardisierte Reaktionsquoten

sibilisierungsquoten sollte man unseres Erachtens über eine weitere (freiwillige) Reduzierung des Einsatzes von Isoeugenol in kosmetischen Produkten nachdenken.

Es würde den Rahmen dieser Publikation sprengen, wenn man auf jeden einzelnen der getesteten Duftstoffe im Detail eingehen wollte. Zur weiteren Information bezüglich der Chemie, der allergenen Potenz und der Verbreitung der Duftstoffe wird auf die Fachliteratur, insbesondere auf die umfangreiche Monographie von Anton de Groot verwiesen [3]. Es sei aber doch darauf hingewiesen, dass 13 der 26 Duftstoffe, die 2005 als „signifikante Allergene“ unter Deklarationspflicht gestellt wurden, trotz gezielter Testung bei nur maximal 0,5 % der Getesteten eine Reaktion auslösten (Tab. 1). Es gilt also nach wie vor, dass hier in allergologischer Hinsicht große Unterschiede bestehen, und die Deklarationspflicht al-

lein nichts darüber aussagt, ob ein Duftstoff häufig oder selten Kontaktsensibilisierungen auslöst. Ein Vergleich der Sensibilisierungsquoten in Tab. 1 mit der eingangs referierten Gruppeneinteilung nach Schnuch et al. [20] aus den Jahren 2003 bis 2004 zeigt, dass das damalige Ranking im Wesentlichen unverändert gültig ist und dass eine differenzierte Betrachtung der Duftstoffe unter allergologischen Gesichtspunkten notwendig ist. Auch im Vergleich zu den IVDK-Ergebnissen der Jahre 2010 bis 2014 zeigt sich in dieser Hinsicht eine bemerkenswerte Konstanz [9].

» Eine differenzierte Betrachtung und Bewertung der Duftstoffe ist dringend geboten

Die extrem niedrigen Quoten positiver Reaktionen auf Linalool und Limonen

(Tab. 1) stehen in scheinbarem Widerspruch zur aktuell diskutierten Rolle dieser Duftstoffe als Kontaktallergene. Dazu ist anzumerken, dass die hier dokumentierten Testungen mit nicht oxidiertem Linalool bzw. Limonen vorgenommen wurden. Beide Substanzen haben als solche kein wesentliches allergenes Potenzial. Sie neigen jedoch zur Oxidation, wobei zum Teil allergene Oxidationsprodukte entstehen, insbesondere Hydroperoxide [13, 16]. In den vergangenen Jahren hat es einige europäische klinische Epikutanteststudien mit den Hydroperoxiden von Linalool und Limonen gegeben, die bei nichtselektiver Testung zu 5–12 % positiven Reaktionen führten [4, 5, 25]. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist jedoch unklar. Neuere Untersuchungen zur Exposition zeigen, dass der Hydroperoxidgehalt Linalool- bzw. Limonen-haltiger Verbraucherprodukte auch nach längerer Standzeit extrem gering ist [17]. In einigen dem IVDK angeschlossenen Kliniken wurden 2018 Hydroperoxide von Linalool bzw. Limonen routinemäßig getestet, wobei sich insbesondere für die Testzubereitung Linalool-hydroperoxid 1 % Vas. (Vaseline) ein sehr ungünstiges Reaktionsprofil zeigte. Hier ist mit vielen falsch positiven Reaktionen zu rechnen. Die genauen Ergebnisse werden gesondert publiziert.

Wie bei den deklarationspflichtigen Duftstoffen, so gibt es auch bei den ätherischen Ölen und weiteren Duftstoffen große Unterschiede in Bezug auf die Sensibilisierungshäufigkeiten (Tab. 2), wobei auch hier im Vergleich zu den Jahren 2010 bis 2014 keine wesentlichen Veränderungen im Sensibilisierungsspektrum festzustellen sind [9]. Ylang-Ylang (I + II)-Öl führt die Liste an und ist daher zu Recht auch Bestandteil der DKG-Standardreihe. Als zweithäufigstes Allergen findet sich in dieser Liste Lemongrasöl, das 35–45 % Geranial und 25–35 % Neral, also die beiden Komponenten von Citral, enthält [3, 22]. Unter den deklarationspflichtigen Duftstoffen gehört Citral zu den Allergenen mit eher häufigeren positiven Testreaktionen (Tab. 1). Insofern erscheinen auch die positiven Reaktionen auf Lemongrasöl plausibel, wenngleich keine vollständige Übereinstimmung der Testreaktionen auf Lemongrasöl und Ci-

tral besteht [22]. Nelkenöl ist seit April 2016 nicht mehr als Testsubstanz für den Epikutantest erhältlich. Da Nelkenöl zu 90 % aus Eugenol besteht [3], stellt die Epikutantestung mit Eugenol einen gewissen Ersatz dar [7].

Ein Problem bei der Epikutantestung mit ätherischen Ölen ist, dass die Komposition dieser Öle – und damit der Gehalt an Allergenen oder Irritantien – naturgemäß Schwankungen unterliegt [22]. Solche Testzubereitungen sind wesentlich schlechter zu standardisieren als Testzubereitungen mit chemisch definierten Einzelstoffen, was zu abweichenden Epikutantestergebnissen führen kann. Als Beispiel sei hier auf die Testergebnisse mit *Narcissus absolute* und *Narcissus poeticus absolute* hingewiesen, die von 2 verschiedenen Herstellern stammten, aber dieselbe Testkonzentration hatten: Auf die eine Testzubereitung ergaben sich fast doppelt so viele positive Reaktionen wie auf die andere (■ Tab. 2), was nur schwer zu erklären ist. In Bezug auf die Allergiediagnostik mit ätherischen Ölen besteht noch Bedarf für Standardisierung und Evaluation. Insbesondere stellt sich die Frage, inwiefern die für die Testzubereitungen verwendeten Öle tatsächlich die Exposition der Verbraucher repräsentieren, also relevante Sensibilisierungen anzeigen.

Fazit für die Praxis

- Die Quoten positiver Epikutantestreaktionen auf die Duftstoff-Mixe I und II nehmen seit 2012 bzw. 2013 kontinuierlich ab.
- Eine positive Epikutantestreaktion auf einen Duftstoff-Mix ist der Anfang der Diagnostik, nicht deren Ende!
- Unter den Duftstoffen gibt es einige wenige, die häufig allergische Reaktionen auslösen, und viele, die nur mäßig oder kaum sensibilisieren. Eine differenzierte Betrachtung und Bewertung der Duftstoffe ist dringend geboten.
- Die Verwendung von Atranol, Chloratranol und HICC in kosmetischen Mitteln ist seit dem 23.08.2019 EU-weit verboten.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. J. Geier

Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), Institut an der Universitätsmedizin Göttingen

Geiststr. 3, 37073 Göttingen, Deutschland
jgeier@gwdg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Geier und R. Brans geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. Der IVDK e. V. erhält Fördergelder aus der kosmetischen Industrie (www.ivdk.org/foerderer).

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Alinaghi F, Bennike NH, Egeberg A, Thyssen JP, Johansen JD (2019) Prevalence of contact allergy in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Contact Derm* 80:77–85
2. Bonefeld CM, Nielsen MM, Rubin IM, Vennegaard MT, Dabelsteen S, Giménez-Arnau E, Lepoittevin JP, Geisler C, Johansen JD (2011) Enhanced sensitization and elicitation responses caused by mixtures of common fragrance allergens. *Contact Derm* 65:336–342
3. de Groot AC (2019) Monographs in contact allergy. In: *Fragrances and essential oils*, Bd. 2. CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, USA, 5737–741–802–806
4. Deza G, García-Bravo B, Silvestre JF, Pastor-Nieto MA, González-Pérez R, Heras-Mendoza F, Mercader P, Fernández-Redondo V, Niklasson B, Giménez-Arnau AM, GEIDAC (2017) Contact sensitization to limonene and linalool hydroperoxides in Spain: a GEIDAC prospective study. *Contact Derm* 76:74–80
5. Dittmar D, Schüttelaar MLA (2019) Contact sensitization to hydroperoxides of limonene and linalool: results of consecutive patch testing and clinical relevance. *Contact Derm* 80:101–109
6. Diepgen TL, Ofenloch RF, Bruze M, Bertuccio P, Cazzaniga S, Coenraads PJ, Elsner P, Goncalo M, Svensson Å, Naldi L (2016) Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *Brit J Dermatol* 174:319–329
7. Geier J, Mahler V (2016) Aktuelles zu den Epikutantestreihen der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe. *DB* 64:70–75
8. Geier J, Schnuch A, Lessmann H, Uter W (2015) Reactivity to sorbitan sesquileate affects reactivity to fragrance mix I. *Contact Derm* 73:296–304
9. Geier J, Uter W (2015) Diagnostik der Duftstoffallergie. *Hautarzt* 66:674–679
10. Geier J, Uter W, Lessmann H, Schnuch A (2015) Fragrance mix I and II. Results of breakdown tests. *Flavour Fragr J* 30:264–274
11. Johansen JD, Bernard G, Giménez-Arnau E, Lepoittevin JP, Bruze M, Andersen KE (2006) Comparison of elicitation potential of chloratranol and atranol—2 allergens in oak moss absolute. *Contact Derm* 54:192–195
12. Johansen JD, Skov L, Volund A, Andersen K, Menné 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
13. Karlberg AT, Doms-Goossens A (1997) Contact allergy to oxidized d-limonene among dermatitis patients. *Contact Derm* 36:201–206
14. Mahler V, Nast A, Bauer A, Becker D, Brasch J, Breuer K, Dickel H, Drexler H, Elsner P, Geier J, John SM, Kreft B, Köllner A, Merk H, Ott H, Pleschka S, Portisch M, Spornraft-Ragaller P, Weisshaar E, Werfel T, Worm M, Schnuch A, Uter W (2019) S3-Leitlinie: Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen und Arzneimitteln – Kurzfassung Teil 1. *J Dtsch Dermatol Ges* 17:1076–1093
15. Mahler V, Nast A, Bauer A, Becker D, Brasch J, Breuer K, Dickel H, Drexler H, Elsner P, Geier J, John SM, Kreft B, Köllner A, Merk H, Ott H, Pleschka S, Portisch M, Spornraft-Ragaller P, Weisshaar E, Werfel T, Worm M, Schnuch A, Uter W (2019) S3-Leitlinie: Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen und Arzneimitteln – Kurzfassung Teil 2. *J Dtsch Dermatol Ges* 17:1187–1207
16. Matura M, Goossens A, Bordalo O, Garcia-Bravo B, Magnusson K, Wrangsjö K, Karlberg AT (2003) Patch testing with oxidized R-(+)-limonene and its hydroperoxide fraction. *Contact Derm* 49:15–21
17. Natsch A, Nägeline M, Leijts H, van Strien M, Giménez-Arnau E, Vey M, González C (2019) Exposure source for skin sensitizing hydroperoxides of limonene and linalool remains elusive: an analytical market surveillance. *Food Chem Toxicol* 127:156–162
18. Nielsen NH, Linneberg A, Menné T, Madsen F, Frølund L, Dirksen A, Jørgensen 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
19. Schnuch A, Geier J, Lessmann H, Arnold R, Uter W (2012) Surveillance of contact allergies: methods and results of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *Allergy* 67:847–857
20. Schnuch A, Uter W, Geier J, Lessmann H, Frosch PJ (2007) Sensitization to 26 fragrances to be labelled according to current European regulation. Results of the IVDK and review of the literature. *Contact Derm* 57:1–10
21. Uter W, Mackiewicz M, Schnuch A, Geier J (2005) Interne Qualitätssicherung von Epikutantest-Daten des multizentrischen Projektes „Informationsverbund Dermatologischer Kliniken“ (IVDK). *DB* 53:107–114
22. Uter W, Schmidt E, Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Frosch PJ (2010) Contact allergy to essential oils: current patch test results (2000–2008) from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *Contact Derm* 63:277–283
23. Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 des europäischen Parlaments und des Rates vom 30. November 2009 über kosmetische Mittel
24. Verordnung (EU) 2017/1410 der Kommission vom 2. August 2017 zur Änderung der Anhänge II und III der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates über kosmetische Mittel

25. Wlodek C, Penfold CM, Bourke JF, Chowdhury MMU, Cooper SM, Ghaffar S, Green C, Holden CR, Johnston GA, Mughal AA, Reckling C, Sabroe RA, Stone NM, Thompson D, Wilkinson SM, Buckley DA (2017) Recommendation to test limonene hydroperoxides 0.3 % and linalool hydroperoxides 1.0 % in the British baseline patch test series. *Br J Dermatol* 177:1708–1715