

Hautarzt

<https://doi.org/10.1007/s00105-019-04517-x>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

B. Kreft¹ · J. Geier²¹ Universitätsklinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Halle (Saale), Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland² Institut an der Universitätsmedizin Göttingen, Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), Göttingen, Deutschland

Dauerbrenner Konservierungsmittelallergie

Was geht, was kommt, was bleibt?

Konservierungsmittel gehören neben Metallen und Duftstoffen zu den häufigsten Kontaktallergenen [12, 25]. Durch den täglichen Kontakt mit kosmetischen Mitteln besteht eine breite Exposition der Bevölkerung gegenüber Konservierungsmitteln. Bei Patienten mit einem manifesten Kontaktekzem werden daher Konservierungsmittel häufig als Auslöser verdächtigt. In den dem Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK) angeschlossenen dermatologischen Abteilungen wird die DKG (Deutsche Kontaktallergie-Gruppe)-Konservierungsmittelreihe bei etwa 60 % aller epikutan getesteten Patienten überprüft [11]. Daher liegen aus diesem Bereich umfangreiche klinisch epidemiologische Daten vor.

Dillarstone beschrieb 1997 am Beispiel von Formaldehyd, Kathon CG® (Rohm and Haas, Philadelphia, PA, USA) und Euxyl K 400® (Schülke & Mayr, Norderstedt, Deutschland) den Zyklus (sog. „Dillarstone-Effekt“),

1. wie neue Konservierungsmittel den Markt erobern,
2. wodurch vermehrt Sensibilisierungen auftreten,
3. woraufhin Maßnahmen zur Limitierung der Exposition (bis hin zum Verbot) ergriffen werden,
4. sodass der Einsatz des Konservierungsmittels und die Sensibilisierungsraten zurückgehen, und wie sich dieser Prozess danach mit einem weiteren Konservierungsmittel wiederholt [6].

Derartige Wellen sind noch immer zu beobachten, zuletzt eindrücklich am Beispiel des Methylisothiazolinon (MI) [14, 22].

Wir wollen im Folgenden im Wesentlichen anhand von Daten des IVDK der Jahre 2009 bis 2018 einen Überblick über

die Häufigkeiten von Sensibilisierungen gegen Konservierungsmittel geben.

Material und Methoden

Der IVDK ist ein Verbund von derzeit 56 dermatologischen Abteilungen in Deutschland, der Schweiz und Öster-

Tab. 1 Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), 2009 bis 2018, MOAHLFA-Index der 70.758 Patienten, bei denen die DKG (Deutsche Kontaktallergie-Gruppe)-Konservierungsmittelreihe getestet wurde. In der rechten Spalte sind zum Vergleich die Prozentsätze der *nicht* mit der DKG-Konservierungsmittelreihe Getesteten (48.674 Patienten) angegeben

		Mit der DKG-Konservierungsmittelreihe Getestete		Nicht mit der DKG-Konservierungsmittelreihe Getestete	
		Anzahl	%	Anzahl	%
Männlich	M	25.924	36,6	16.485	33,9
Berufsdermatose	O	14.861	21,0	4315	8,9
Atopische Dermatitis	A	19.130	27,0	7450	15,3
Handdermatitis	H	25.897	36,6	8054	16,5
Beindermatitis	L	6555	9,3	5359	11,0
Face-Dermatitis	F	12.941	18,3	6090	12,5
Alter ≥40 Jahre	A	49.953	70,6	36.396	74,8

Tab. 2 Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), 2009 bis 2018, Patienten, bei denen die DKG (Deutsche Kontaktallergie-Gruppe)-Konservierungsmittelreihe getestet wurde: positive Reaktionen auf die Testzubereitungen der DKG-Konservierungsmittelreihe (DKG-Block Nr. 38) und die Konservierungsmittelallergene der DKG-Standardreihe (DKG-Block Nr. 1)

Substanz [INCI-Bezeichnung]	Testkonzentration und Vehikel			n ge- testet	n posi- tiv	% positiv
Methylisothiazolinon [Methylisothiazolinone]	0,05	%	Aqu.	67.735	3357	5,0
Methyldibromoglutaronitril ^a (Di- bromdicyanobutan) [Methyldibromo Glutaronitril]	0,3	%	Vas.	16.278	776	4,8
(Chlor)-Methylisothiazolinon (MCI/MI) [Methylisothiazolinone, Methylchlorisothiazolinone]	0,01	%	Aqu.	67.678	3144	4,6

Tab. 2 (Fortsetzung)

Substanz [INCI-Bezeichnung]	Testkonzentration und Vehikel			n ge- testet	n posi- tiv	% positiv
Methyldibromoglutaronitril ^a (Di- bromdicyanobutan) [Methyldibromo Glutaronitril]	0,2	%	Vas.	51.904	1430	2,8
Natriumdisulfit ^b [Sodium metabisulfite]	1	%	Vas.	13.289	359	2,7
Iodpropinylbutylcarbamate [Iodopropynyl butylcarbamate]	0,2	%	Vas.	68.978	876	1,3
Paraben-Mix [Butylparaben, Ethylparaben, Me- thylparaben]	16	%	Vas.	67.707	536	0,8
Sorbinsäure [Sorbic acid]	2	%	Vas.	69.568	477	0,7
Bronopol [2-Bromo-2-nitropropane-1,3-diol]	0,5	%	Vas.	68.502	460	0,7
Quaternium 15 ^{cd} [Quaternium-15]	1	%	Vas.	54.338	312	0,6
Quaternium 15 ^{cd} [Quaternium-15]	2	%	Vas.	15.580	86	0,6
Diazolidinylharnstoff ^e [Diazolidinyl urea]	2	%	Vas.	62.436	324	0,5
Chloracetamid [Chloroacetamide]	0,2	%	Vas.	69.636	302	0,4
Imidazolidinylharnstoff ^f [Imidazolidinyl urea]	2	%	Vas.	69.610	293	0,4
Chlorhexidindigluconat [Chlorhexidine]	0,5	%	Aqu.	69.631	260	0,4
DMDM Hydantoin ^c [DMDM hydantoin]	2	%	Aqu.	69.601	251	0,4
Triclosan [Triclosan]	2	%	Vas.	69.616	239	0,3
Natriumbenzoat ^f [Sodium benzoate]	5	%	Vas.	54.883	181	0,3
Diazolidinylharnstoff ^e [Diazolidinyl urea]	1	%	Vas.	7302	24	0,3
Benzylalkohol [Benzyl alcohol]	1	%	Vas.	69.623	145	0,2
Natriumbenzoat ^f [Sodium benzoate]	2	%	Vas.	15.614	25	0,2

Aqu. Wasser (Aqua), Vas. Vaseline, INCI International Nomenclature of Cosmetic Ingredients

^aWechsel der Methyldibromoglutaronitril-Testkonzentration von 0,2 % zu 0,3 % zum 01.04.2016

^bNatriumdisulfit 1 % Vas. wurde erst am 01.07.2017 in die DKG-Konservierungsmittelreihe aufgenommen

^cFormaldehydabspalter

^dWechsel der Quaternium 15-Testkonzentration von 1 % zu 2 % zum 01.04.2016

^eWechsel der Diazolidinylharnstoff-Testkonzentration von 2 % zu 1 % zum 01.07.2017

^fWechsel der Natriumbenzoat-Testkonzentration von 5 % zu 2 % zum 01.04.2016

reich, der sich der klinischen Epidemiologie der Kontaktallergie widmet [18]. In den beteiligten Zentren werden die Testergebnisse der epikutan getesteten Patienten zusammen mit standardisiert erfassten klinischen und anamnestischen Angaben in lokalen Datenbanken erfasst. In halbjährlichen Abständen wer-

den (selbstverständlich unter Beachtung der einschlägigen Datenschutzbestimmungen) pseudonymisierte Auszüge aus diesen Datenbanken an die IVDK-Zentrale gesandt, wo sie nach standardisierter Qualitätskontrolle in die zentrale Datenbank des IVDK eingefügt werden. Die Datenauswertung erfolgt unter

SAS® (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA). Für die Analysen werden die Testreaktionen an Tag 3 herangezogen. In wenigen Ausnahmefällen, wenn keine Ablesung an Tag 3 erfolgte, wird die Reaktion an Tag 4 berücksichtigt.

Die Epikutantestungen werden nach der Leitlinie der DKG durchgeführt und abgelesen [17]. Die in dieser Arbeit angesprochenen Testzubereitungen wurden bis 2013 von Almirall Hermal geliefert und werden seither von SmartPractice Europe bezogen.

Ergebnisse

In den Jahren 2009 bis 2018 wurden im IVDK insgesamt 119.432 Patienten epikutan getestet. Bei 70.758 Patienten (59 %) wurde die DKG-Konservierungsmittelreihe getestet. Eine Beschreibung dieser Patienten mit dem MOAHLFA-Index ist in [Tab. 1](#) wiedergegeben. Die Zusammensetzung dieser Patientengruppe unterscheidet sich von den 48.674 Patienten, bei denen die DKG-Konservierungsmittelreihe nicht getestet wurde. In der Untersuchungsgruppe sind deutlich mehr Patienten mit Berufsdermatose, mit Handekzem, mit Gesichtsekzem und mit früherer oder aktueller atopischer Dermatitis.

Die Testergebnisse mit der DKG-Konservierungsmittelreihe sind in [Tab. 2](#) summarisch dargestellt. Da die Testreihe im Untersuchungszeitraum von 10 Jahren Änderungen unterworfen war – insbesondere sind einzelne Konservierungsmittel von der DKG-Standardreihe in die DKG-Konservierungsmittelreihe verschoben worden und umgekehrt –, sind nicht alle Testzubereitungen mit derselben Häufigkeit vertreten. Zum Zweck der Vergleichbarkeit wurden in [Tab. 2](#) auch die Testergebnisse mit den beiden Konservierungsmitteltestzubereitungen aufgenommen, die nie in der DKG-Konservierungsmittelreihe, sondern immer in der DKG-Standardreihe enthalten sind bzw. waren.

Der zeitliche Verlauf der Sensibilisierungsquoten ist in den [Abb. 1, 2 und 3](#) wiedergegeben. Die Darstellung in mehreren Grafiken wurde gewählt, weil die Quoten zum großen Teil recht nahe beieinanderliegen. In [Abb. 1](#) erkennt man

die dramatische Zunahme der Sensibilisierungen gegen MI von 2,0 % auf 7,2 % in den Jahren 2009 bis 2013, gefolgt von einem Plateau und einem anschließenden Rückgang in den Jahren 2014 bis 2018 auf zuletzt 3,6 %. Bei allen anderen Konservierungsmitteln liegen die Quoten positiver Reaktionen unter 1 %, und im zeitlichen Verlauf sind zwar gewisse Schwankungen, aber keine signifikanten Änderungen oder Zeittrends erkennbar. Die **Abb. 4** gibt die Häufigkeiten positiver Testreaktionen auf Methylidibromoglutaronitril (MDBGN; synonym: Dibromdicyanobutan) wieder. Man erkennt den sprunghaften Anstieg der Reaktionsquote von 2,0 % auf über 4,5 % im Frühjahr 2016 nach Erhöhung der Testkonzentration von 0,2 % auf 0,3 % in Vaseline (Vas.).

Diskussion

Die dargestellten Ergebnisse, die an einer sehr großen Zahl von überwiegend in allergologisch spezialisierten Kliniken betreuten Patienten gewonnen wurden, zeigen, dass die meisten der getesteten Konservierungsmittel nur selten sensibilisieren. Im Großen und Ganzen konzentriert sich das Problem der Konservierungsmittelallergie auf einige wenige Substanzen, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

Methylisothiazolinon und Chlormethylisothiazolinon/ Methylisothiazolinon

Chlormethylisothiazolinon/Methylisothiazolinon (MCI/MI) ist ein Gemisch aus Chlormethylisothiazolinon und Methylisothiazolinon im Verhältnis 3:1, das früher v. a. unter dem Handelsnamen Kathon CG® (s. oben) bekannt war. MCI/MI wurde in den 1980er-Jahren verbreitet in relativ hoher Konzentration zur Konservierung kosmetischer Mittel eingesetzt, was häufig zu Kontaktsensibilisierungen führte [14]. Nach der Limitierung der Einsatzkonzentration auf 15 ppm (=0,0015 %) ab 1990 sind – mit einiger Verzögerung – kaum noch Neusensibilisierungen in diesem Bereich aufgetreten. Im IVDK lag die Reaktions-

Hautarzt <https://doi.org/10.1007/s00105-019-04517-x>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

B. Kreft · J. Geier

Dauerbrenner Konservierungsmittelallergie. Was geht, was kommt, was bleibt?

Zusammenfassung

Hintergrund. Konservierungsmittel in Kosmetika werden oft als Kontaktallergene verdächtigt und daher häufig bei Ekzempatienten epikutan getestet. Im Laufe der Jahre unterlag die Exposition in diesem Bereich Veränderungen.

Ziel der Arbeit. Es erfolgt die Beschreibung der Häufigkeit von Sensibilisierungen gegen verschiedene Konservierungsmittel.

Material und Methoden. Daten des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) der Jahre 2009 bis 2018 wurden retrospektiv analysiert.

Ergebnisse. Sensibilisierungen gegen Methylisothiazolinon (MI) haben von 2009 bis 2013 von 2,0 % auf 7,2 % der Getesteten zugenommen. Seit 2014 sinkt die Reaktionsquote wieder. Die Erhöhung der Testkonzentration von Methylidibromoglutaronitril (MDBGN) im Jahr 2016 führte zu einem sprunghaften Anstieg positiver Epikutantestreaktionen von 2,0 % auf über 4,5 %. Allergische Reaktionen

auf andere Konservierungsmittel traten nur bei weniger als 1 % der Getesteten auf.

Diskussion. Die weltweite „Epidemie“ der Sensibilisierungen gegen MI klingt dank entsprechender Einsatzbeschränkungen seit 2014 auch in Mitteleuropa ab. Seit 2008 gibt es keine breite Exposition gegenüber MDBGN mehr; die neue, höhere Testkonzentration führt zu vielen falsch positiven Reaktionen und erklärt den sprunghaften Anstieg positiver Epikutantestreaktionen seit 2016. Trotz weiter Verbreitung lösen Phenoxyethanol, Benzoate, Benzylalkohol, Parabene und Sorbate nur selten allergische Reaktionen aus; sie können daher aus epidemiologisch allergologischer Sicht für Kosmetika empfohlen werden.

Schlüsselwörter

Epikutantestung · Kontaktallergie · Methylisothiazolinon · Parabene · Sensibilisierung

Preservative allergy. An enduring issue

Abstract

Background. Preservatives in cosmetics are often suspected as contact sensitizers and hence frequently patch tested in dermatitis patients. Exposure in this field has changed over the course of years.

Objective. To describe the frequency of contact sensitization to various preservatives.

Materials and methods. Retrospective data analysis from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) for the years 2009–2018.

Results. Frequency of sensitization to methylisothiazolinone (MI) has increased from 2.0% in 2009 to 7.2% in 2013. Since 2014, the rate has been falling again. Increasing the patch test concentration of methylidibromoglutaronitrile (MDBGN) in 2016 has caused a sudden rise in positive patch test reactions from 2.0% to more than 4.5%. Allergic reactions to other preservatives occurred in less than 1% of the patients tested.

Discussion. Since 2014, the worldwide “epidemic” of sensitization to MI has been subsiding in Central Europe, thanks to corresponding restrictions on use. Since 2008, there is no longer any widespread exposure to MDBGN; the new, higher test concentration elicits many false-positive test reactions and explains the sudden rise in positive patch test reactions since 2016. Despite widespread use, phenoxyethanol, benzoates, benzyl alcohol, parabens and sorbates rarely cause allergic reactions. Therefore, they can be recommended for cosmetics from the epidemiological–allergological point of view.

Keywords

Patch testing · Contact sensitization · Methylisothiazolinone · Parabens · Hypersensitivity

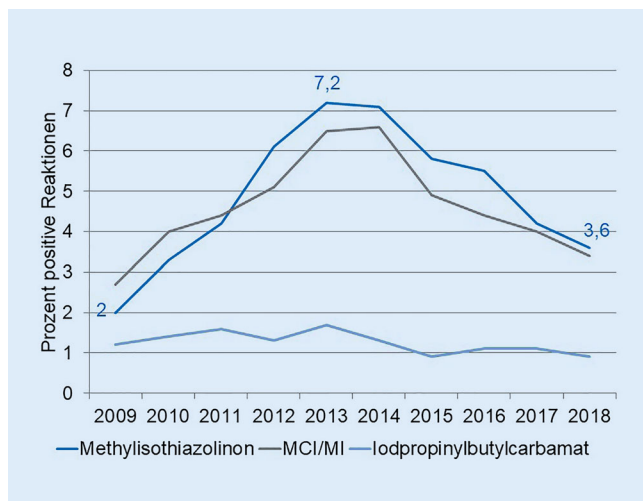


Abb. 1 ▲ Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), 2009 bis 2018, Patienten, bei denen die DKG (Deutsche Kontaktallergie-Gruppe)-Konservierungsmittelreihe getestet wurde: positive Reaktionen auf die Testzubereitungen der DKG-Konservierungsmittelreihe und die Konservierungsmittelallergene der DKG-Standardreihe. Teil 1. MCI/MI Chlormethylisothiazolinon/Methylisothiazolinon. (Mod. nach [11])

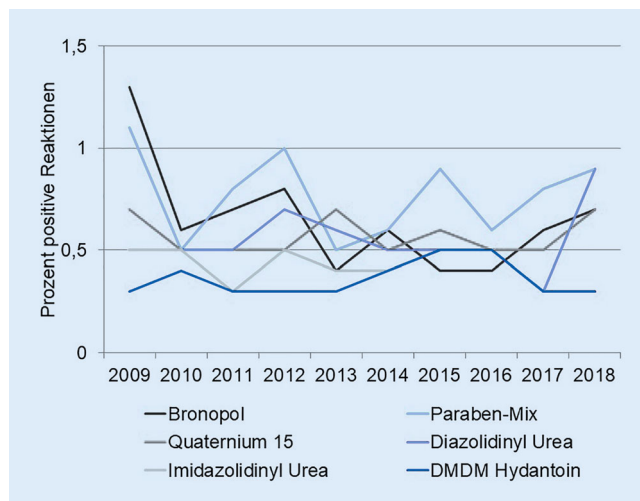


Abb. 2 ▲ Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), 2009 bis 2018, Patienten, bei denen die DKG (Deutsche Kontaktallergie-Gruppe)-Konservierungsmittelreihe getestet wurde: positive Reaktionen auf die Testzubereitungen der DKG-Konservierungsmittelreihe und die Konservierungsmittelallergene der DKG-Standardreihe. Teil 2

quote von 1998 bis 2009 konstant knapp über 2 % [19].

Methylisothiazolinon (MI) 0,05 % Aqu. (Aqua) wurde 2009 in die DKG-Konservierungsmittelreihe aufgenommen und 2014 von dort in die DKG-Standardreihe verschoben. Von 2009 bis 2013 nahm die Häufigkeit von Sensibilisierungen gegen MI (und parallel dazu auch gegen MCI/MI) im IVDK zu. In den Jahren 2013 und 2014 war ein gewisses Plateau erreicht; seither sind die Reaktionsquoten wieder rückläufig (■ **Abb. 1**). Diese „Epidemie“ von Sensibilisierungen gegen MI, die nicht nur in Europa, sondern weltweit beobachtet wurde, hatte ihre Ursache hauptsächlich in dessen zunehmendem Einsatz in kosmetischen Mitteln [14, 24, 26, 28]. Etwa ab 2009 wurde MI (ohne MCI) vermehrt in Konzentrationen von bis zu 0,01 % in Kosmetika eingesetzt. Cosmetics Europe, der europäische Verband der Kosmetikerhersteller, empfahl seinen Mitgliedern angesichts der Zunahme der Sensibilisierungen gegen MI im Jahr 2013, MI in Leave-on-Produkten nicht mehr einzusetzen und in Rinse-off-Produkten die Limitierung der Einsatzkonzentration auf 100 ppm (=0,01 %) beizubehalten [3]. Offenbar hatte diese Empfehlung bereits einen Effekt, denn von 2014 an sanken die Sensibilisie-

rungsquoten langsam wieder ab. Im April 2018 trat eine Änderung des Anhangs V der EU-Kosmetikverordnung in Kraft, die den Einsatz von MI in Leave-on-Produkten vollständig verbietet und die Höchstkonzentration in Rinse-off-Produkten auf 15 ppm begrenzt [2]. Dies kommt einem De-facto-Verbot von MI gleich, da 15 ppm MI für eine konservierende Wirkung nicht ausreichen [15]. Mit einem weiteren Rückgang der Häufigkeit von Sensibilisierungen gegen MI ist daher zu rechnen.

» Da 15 ppm MI für eine konservierende Wirkung nicht ausreichen, kommt es einem De-facto-Verbot gleich

MI und MCI/MI werden jedoch nicht nur in kosmetischen Mitteln, sondern auch in anderen Produkten eingesetzt, v. a. in wasserbasierten Wandfarben. Laut Datenanalysen des IVDK haben Maler und Lackierer ein erhöhtes Risiko, sich gegen MI zu sensibilisieren [26]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, wie sich die gegen MI sensibilisierte Patientengruppe im Laufe der Jahre änderte. Während des Höhepunktes der „Epidemie“ der MI-Sensibilisierung in den Jah-

ren 2013 bis 2014 waren v. a. Frauen mit Gesichtsekzem betroffen, die wegen des Verdachtes auf eine Kosmetikaunverträglichkeit epikutan getestet wurden. In den Jahren 2017 bis 2018 waren, ähnlich wie 2009 bis 2010 vermehrt Männer mit Berufsdermatose und Handekzem unter den Sensibilisierten vertreten, was nahelegt, dass sich die relevanten Sensibilisierungsquellen wieder in den Bereich der beruflichen Exposition (zurück) verlagert haben [22].

Methyldibromoglutaronitril

Methyldibromoglutaronitril (MDBGN) war der sensibilisierende Bestandteil eines Konservierungsmittelgemisches, das unter dem Namen Euxyl K 400® bekannt war, weit verbreitet in kosmetischen Mitteln eingesetzt wurde und in den 1990er-Jahren zu einer Vielzahl von Sensibilisierungen führte [10]. Der zweite Bestandteil des Gemisches war Phenoxyethanol, das praktisch nie sensibilisiert und daher seit Mitte 1994 nicht mehr in der DKG-Konservierungsmittelreihe getestet wird. Es ist auf den ersten Blick überraschend, dass MDBGN zu den Konservierungsmitteln gehört, die in den Jahren 2009 bis 2018 im IVDK am häufigsten zu positiven Testreaktionen führten (■ **Tab. 2**), weil MDBGN

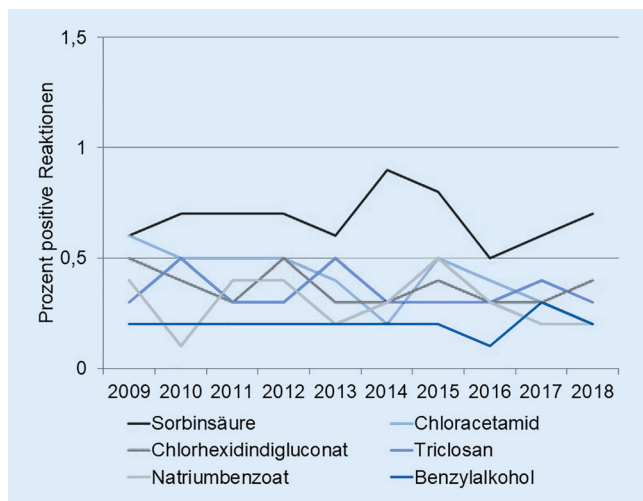


Abb. 3 ▲ Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), 2009 bis 2018, Patienten, bei denen die DKG (Deutsche Kontaktallergie-Gruppe)-Konservierungsmittelreihe getestet wurde: positive Reaktionen auf die Testzubereitungen der DKG-Konservierungsmittelreihe und die Konservierungsmittelallergene der DKG-Standardreihe. Teil 3

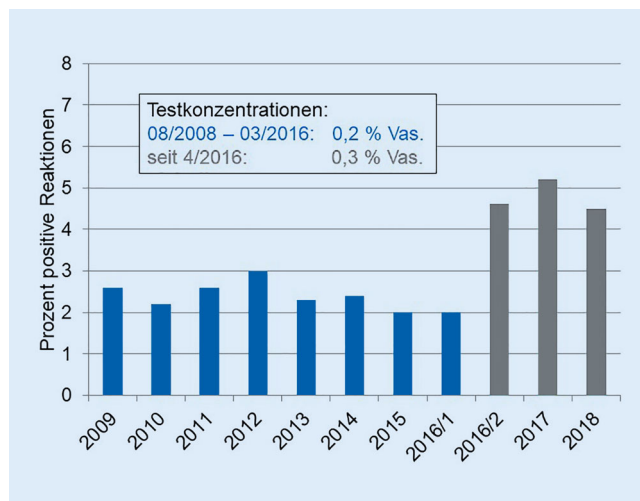


Abb. 4 ▲ Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), 2009 bis 2018, Patienten, bei denen die DKG (Deutsche Kontaktallergie-Gruppe)-Konservierungsmittelreihe getestet wurde: positive Reaktionen auf Methylchlorobromoglutaronitril. (Mod. nach [11])

seit 2008 laut EU-Kosmetikverordnung in Europa nicht mehr in kosmetischen Mitteln eingesetzt werden darf [5]. Es besteht also in diesem Bereich keine Exposition mehr. Auch berufliche Expositionen sind in der EU aufgrund entsprechender Richtlinien seit 2010 praktisch nicht mehr gegeben [5]. Seit 2009 lag im IVDK die Reaktionsquote auf MDBGN 0,2 % Vas. bei Testung in der DKG-Standardreihe zwischen 2 und 3 %, mit abnehmender Tendenz. Seit der Erhöhung der Testkonzentration von 0,2 % Vas. auf 0,3 % Vas. im April 2016 – weil die niedrigere Testkonzentration seither nicht mehr erhältlich ist – ist die Quote positiver Reaktionen sprunghaft auf über 4,5 % angestiegen (Abb. 4), was angesichts der zu diesem Zeitpunkt bereits seit Jahren fehlenden Exposition kaum mit einer Zunahme echter allergischer Reaktionen zu erklären ist. Aus früheren deutschen und schwedischen Untersuchungen ist bekannt, dass die Testzubereitung MDBGN 0,3 % Vas. viele falsch positive Reaktionen verursacht [21]. Man muss also davon ausgehen, dass die Erhöhung der Testkonzentration im Frühjahr 2016 eine Zunahme falsch positiver Reaktionen verursachte; das ist bei der Interpretation positiver Testreaktionen zu berücksichtigen. Die DKG hat MDBGN 0,3 % Vas. ab Juli 2019

aus der DKG-Standardreihe in die DKG-Konservierungsmittelreihe verschoben.

Natriumdisulfit

Sulfite werden als Konservierungsmittel und Antioxidanzien nicht nur in kosmetischen Mitteln, sondern auch in Nahrungsmitteln und anderen Bereichen eingesetzt. Trotz ihrer weiten Verbreitung führen Sulfite nur selten zu einem allergischen Kontaktekzem [13, 16]. Wie nicht nur die IVDK-Daten, sondern auch verschiedene Untersuchungen aus europäischen Ländern zeigten, werden aber im Epikutantest relativ häufig positive Reaktionen beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Reaktionen ist allerdings oft nur schwer nachweisbar [13, 16]. Mit dem Ziel, langfristig Erkenntnisse zur Verbreitung der Kontaktallergie gegen Sulfite und zur Relevanz der Testreaktionen zu gewinnen, hat die DKG Natriumdisulfit (Natriummetabisulfit) zum 01.07.2017 in die DKG-Konservierungsmittelreihe aufgenommen. Sulfite können nach oraler Aufnahme zu Unverträglichkeitsreaktionen mit Bronchospasmen, Asthma und Urtikaria führen, was im Vergleich zur Kontaktallergie sicher ein größeres Problem darstellt [13].

Iodpropinylbutylcarbamate

Die DKG hat 2001 bis 2003 umfangreiche Untersuchungen zur Ermittlung einer geeigneten Testkonzentration für Iodpropinylbutylcarbamate (IPBC) durchgeführt mit dem Ergebnis, dass bei Testung mit IPBC 0,2 % Vas. relativ wenig falsch positive Reaktionen zu erwarten sind; falsch negative Reaktion sind allerdings nicht auszuschließen [1]. Auch IPBC wird nicht nur in Kosmetika und Körperpflegeprodukten eingesetzt, sondern auch im handwerklichen und industriellen Bereich (Holzschutzmittel, wasserbasierte Farben und Lacke, Kühlschmierstoffe u. a. m.). Entsprechende Expositionen sind bei der Ermittlung der klinischen Relevanz allergischer Reaktionen auf IPBC zu berücksichtigen [9].

Parabene

Positive Reaktionen auf den Paraben-Mix 16 % Vas. sind mit weniger als 1 % ohnehin nicht sehr häufig (Tab. 2). Bedenkt man dann noch, dass der Paraben-Mix aufgrund seiner hohen Konzentration, die 20-mal so hoch ist wie die maximal erlaubte Einsatzkonzentration in Kosmetika, viele (ca. 50 %) falsch positive Reaktionen auslöst [27], so wird deutlich, dass Parabene als Kontaktall-

ergene aktuell keine große Rolle spielen. Klinisch relevante Paraben-Sensibilisierungen werden hauptsächlich bei Patienten mit Ulcus cruris venosum und/oder Stauungsdermatitis beobachtet [7]. Fisher beschrieb 1973 das sog. „Paraben-Paradox“: Viele Patienten reagieren im Bereich ekzematös vorgeschädigter Haut, wie z. B. bei der Stauungsdermatitis, allergisch auf parabenhaltige Externa, während sie auf intakter Haut an anderen Körperbereichen Parabene reaktionslos tolerieren [8]. Weil echte, klinisch relevante Sensibilisierungen gegen Parabene sehr selten sind, hat die DKG beschlossen, den Paraben-Mix ab 01.07.2019 nicht mehr in der DKG-Standardreihe, sondern nur noch in der DKG-Konservierungsmittelreihe zu testen.

Weitere Konservierungsmittel

Wie **Tab. 2** und **Abb. 1, 2 und 3** zeigen, lösen die weiteren getesteten Konservierungsmittel bei weniger als 1 % der Getesteten eine positive Reaktion aus. In einigen Fällen liegt dies an der geringen Verbreitung dieser Konservierungsmittel in kosmetischen Mitteln in Deutschland [20]. In den USA sind z. B. die Formaldehydabspalter Diazolidinylurea und Imidazolidinylurea in Kosmetika weiter verbreitet, und die Sensibilisierungsquoten sind dementsprechend höher [4]. Andere Konservierungsmittel, wie z. B. Benzylalkohol, Sorbate oder Benzoate, führen auch trotz sehr weiter Verbreitung in Deutschland nur selten zu Sensibilisierungen, weil sie offenbar wirklich nur sehr schwache Kontaktallergene sind [20]. Insbesondere der Benzylalkohol hat als Kontaktallergen eher gar keine Bedeutung, denn Sensibilisierungen sind extrem selten, obwohl er nicht nur verbreitet zur Konservierung kosmetischer Mittel eingesetzt wird, sondern auch als Duftstoff in Kosmetika. Zudem sind zahlreiche medizinische Externa, die auf vorgeschädigter Haut angewendet werden, mit Benzylalkohol konserviert [20, 23].

Fazit für die Praxis

- Die „Epidemie“ der Sensibilisierungen gegen Methylisothiazolinon (MI) klingt ab. Aufgrund der EU-weiten

Anwendungsbeschränkungen sind zukünftig praktisch keine Neusensibilisierungen durch kosmetische Mittel mehr zu erwarten.

- Der Einsatz von Methylidibromoglutaronitril (MDBGN) in kosmetischen Mitteln ist bereits seit 2008 EU-weit verboten. Die in jüngster Vergangenheit beobachtete Zunahme positiver – überwiegend falsch positiver – Epikutantestreaktionen auf MDBGN ist auf eine zu hohe Testkonzentration zurückzuführen.
- Die klinische Relevanz positiver Testreaktionen auf Natriumdisulfid ist Gegenstand laufender Untersuchungen.
- Etliche Konservierungsmittel lösen trotz weiter Verbreitung nur selten kontaktallergische Reaktionen aus. Aus epidemiologisch allergologischer Sicht können daher für Kosmetika empfohlen werden: Phenoxyethanol, Benzoate, Benzylalkohol, Parabene und Sorbate.

Korrespondenzadresse



Dr. med. B. Kreft
Universitätsklinik und
Poliklinik für Dermatologie
und Venerologie,
Universitätsklinikum Halle
(Saale), Martin-Luther-
Universität Halle-Wittenberg
Ernst-Grube-Str. 40,
06120 Halle (Saale),
Deutschland
burkhard.kreft@uk-halle.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. B. Kreft und J. Geier 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

- Brasch J, Schnuch A, Geier J, Aberer W, Uter W (2004) Iodopropynylbutyl carbamate 0.2 % is suggested for patch testing of patients with eczema possibly related to preservatives. Br J Dermatol 151:608–615

- Commission Regulation (EU) (2017) 1224 of 6 July 2017 amending Annex V to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32017R1224>. Zugriffen: 1. Nov. 2019
- Cosmetics Europe (2013) Recommendation on MIT. <https://cosmeticseurope.eu/library/11>. Zugriffen: 1. Nov. 2019
- DeKoven JG, Warshaw EM, Zug KA, Maibach HI, Belsito DV, Sasseville D, Taylor JS, Fowler JF Jr, Mathias CGT, Marks JG, Pratt MD, Zirwas MJ, DeLeo VA (2018) North American contact dermatitis group patch test results: 2015–2016. Dermatitis 29:297–309
- Dickel H, Geier J, Becker D, Fartasch M, Häberle M, Hillen U, John SM, Mahler V, Skudlik C, Weisshaar E, Werfel T, Krohn S, Diepgen TL für die Arbeitsgruppe „Bewertung der Allergene bei BK 5101“ der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie und der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (2015) Auswirkung einer berufsbedingten Kontaktallergie gegen Methylidibromoglutaronitril bei der BK 5101. Dermat Beruf Umwelt 63:154–157
- Dillarstone A (1997) Cosmetic preservatives. Contact Derm 37:190
- Erfurt-Berge C, Geier J, Mahler V (2017) The current spectrum of contact sensitization in patients with chronic leg ulcers or stasis dermatitis – new data from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). Contact Derm 77:151–158
- Fisher AA (1973) The paraben paradox. Cutis 12:830–832
- Geier J, Becker D, Dickel H, Fartasch M, Häberle M, Hillen U, John SM, Mahler V, Skudlik C, Weisshaar E, Werfel T, Zagrodnik F, Diepgen TL für die Arbeitsgruppe „Bewertung der Allergene bei BK 5101“ der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie und der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (2012) Auswirkung einer berufsbedingten Kontaktallergie gegen Iodopropylbutylcarbamate (IPBC) bei der BK 5101. Dermat Beruf Umwelt 60:120–126
- Geier J, Fuchs Th, Schnuch A (1996) Zunahme der Kontaktallergien gegen Methylidibromoglutaronitril in Deutschland. Allergologie 19:399–402
- Geier J, Mahler V (2019) Serie „Das kleine 1 x 1 der Kontaktallergene“ – Teil 18. Konservierungsmittel. Allergo J 28(6):18–21
- Geier J, Schubert S, Lessmann H, Schnuch A, Uter W, Dickel H, Buhl T (2019) Die häufigsten Kontaktallergene der Jahre 2015–2017: Daten des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken. Dermatol Beruf Umwelt 67:3–11
- Häberle M, Geier J, Mahler V (2017) Kontaktallergie auf Sulfite und Sulfidunverträglichkeit: klinische und berufliche Relevanz. Allergo J 26(2):30–45 (bzw. Allergo J Int 26:53–66)
- Herman A, Aerts O, de Montjoye L, Tromme I, Goossens A, Baeck M (2019) Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update. J Eur Acad Dermatol Venereol 33:267–276
- Kreft B, Geier J, Dickel H (2019) Aktuelle Kontaktallergene. Allergologie 42:91–99
- Mahler V, Häberle M, Becker D, Dickel H, Diepgen TL, Fartasch M, Hillen U, John SM, Krohn S, Lessmann H, Skudlik C, Weisshaar E, Werfel T, Geier J für die Arbeitsgruppe „Bewertung der Allergene bei BK 5101“ der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie und der Deutschen

- Kontaktallergie-Gruppe in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (2016) Auswirkung einer arbeitsbedingten Kontaktallergie gegen Sulfite bei der BK 5101. *Dermatol Beruf Umw* 64:6–15
17. 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
 18. 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
 19. Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Uter W (2011) Contact allergy to preservatives. Analysis of IVDK data 1996–2009. *Br J Dermatol* 164:1316–1325
 20. Schnuch A, Mildau G, Kratz E-M, Uter W (2011) Risk of sensitization to preservatives estimated on the basis of patch test data and exposure, according to a sample of 3541 leave-on products. *Contact Derm* 65:167–174
 21. Schnuch A, Schubert S, Geier J, IVDK (2019) Clinicians vs. epidemiologists: patch testing with methyl dibromo glutaronitrile as a controversial issue. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 33(6):e242–e244
 22. Schnuch A, Schubert S, Lessmann H, Geier J, IVDK (2019) The methylisothiazolinone epidemic goes along with changing patients' characteristics—after cosmetics industrial applications are the focus. *Contact Derm*. <https://doi.org/10.1111/cod.13414>
 23. Schnuch A, Uter W, Lessmann H, Geier J (2015) Risk of sensitization to fragrances estimated on the basis of patch test data and exposure, according to volume used and a sample of 5451 cosmetic products. *Flavour Fragr J* 30:208–217
 24. Schwensen JF, Uter W, Bruze M, Svedman C, Goossens A, Wilkinson M, Giménez Arnau A, Gonçalves M, Andersen KE, Paulsen E, Agner T, Foti C, Aalto-Korte K, McFadden J, White I, Johansen JD, European Environmental Contact Dermatitis Research Group (2017) The epidemic of methylisothiazolinone: a European prospective study. *Contact Derm* 76:272–279
 25. Uter W (2020) Prävalenz der Kontaktsensibilisierung in der Allgemeinbevölkerung und in Klinikpopulationen. *Hautarzt*. <https://doi.org/10.1007/s00105-019-04506-0>
 26. Uter W, Geier J, Bauer A, Schnuch A (2013) Risk factors associated with methylisothiazolinone contact sensitization. *Contact Derm* 69:231–238
 27. Uter W, Schnuch A, Geier J, Agathos M (2002) Epikutantest-Reaktionen auf Paraben-Mixe und ihre Aufschlüsselungen. *Studien der DKG und des IVDK, 1990–2000. Allergologie* 25:194–202
 28. Zirwas MJ, Hamann D, Warshaw EM, Maibach HI, Taylor JS, Sasseeville D, DeKoven JG, Fransway AF, Mathias CGT, Zug KA, DeLeo VA, Fowler JF, Marks JG, Pratt MD, Belsito DV (2017) Epidemic of Isothiazolinone Allergy in North America: Prevalence Data From the North American Contact Dermatitis Group, 2013–2014. *Dermatitis* 28:204–209