



### Elektronischer Sonderdruck für

**A. Schnuch**

Ein Service von Springer Medizin

Bundesgesundheitsbl 2012 · 55:329–337 · DOI 10.1007/s00103-011-1428-5

© Springer-Verlag 2012

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der  
privaten Homepage und Institutssite des Autors

A. Schnuch · W. Uter · H. Lessmann · J. Geier

## Klinische Epidemiologie und Prävention der Kontaktallergien

Der Beitrag des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK)

Bundesgesundheitsbl 2012 · 55:329–337  
 DOI 10.1007/s00103-011-1428-5  
 Online publiziert: 25. Februar 2012  
 © Springer-Verlag 2012

A. Schnuch<sup>1</sup> · W. Uter<sup>2</sup> · H. Lessmann<sup>1</sup> · J. Geier<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen

<sup>2</sup> Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie (IMBE),  
 Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen-Nürnberg

# Klinische Epidemiologie und Prävention der Kontaktallergien

## Der Beitrag des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK)

Allergieabteilungen von 56 Hautkliniken Deutschlands, Österreichs und der Schweiz kooperieren im multizentrischen Projekt Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK) bei der Erfassung, Dokumentation und zentralen Auswertung der Daten, die im Rahmen der Diagnostik der allergischen Kontaktdermatitis (ACD) erhoben werden (Abb. 1). Die Zentrale des Projektes befindet sich an der Universitäts-Hautklinik Göttingen. Das Ziel ist, eine solide Datenbasis für die primäre Prävention der ACD zu schaffen.

### Hintergrund und Rationale des Projektes

Etwa 7% der Bevölkerung sind jährlich von der ACD betroffen (Bundesgesundheitsurvey 2000) [1]. Zwischen 15% und 20% der Allgemeinbevölkerung sind gegen mindestens eines der häufig erkannten, in der sogenannten Epikutantest-Standardreihe erfassten Allergene sensibilisiert [1, 2]. Unter gesundheitspolitischen Gesichtspunkten wäre damit auch die Notwendigkeit für präventive Interventionen prinzipiell belegt. Das vorrangige Ziel der Prävention der ACD ist die Verhinderung der Sensibilisierung – durch freiwillige Marktrücknahme oder Verbot des Allergens oder durch Absenkung der Ein-

satzkonzentration in Produkten. Es handelt sich also um eine noxenbezogene, generelle Primärprävention oder „Verhaltensprävention“ im Unterschied zur individuell-pädagogisch orientierten „Verhal-

tensprävention“ [3]. Durch die Arbeit des IVDK sollen, um weitere Sensibilisierungen der Bevölkerung zu verhindern, möglichst frühzeitig diejenigen sensibilisierenden Stoffe ermittelt werden, die häufig zu



**Abb. 1** ▶ Geografische Verteilung der Partnerkliniken des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK)

**Tab. 1** Der IVDK als Register: Berufsspektrum eines Allergens. Angegeben sind Berufe oder Berufsgruppen mit einem erhöhten Risiko für eine Sensibilisierung gegen Thiuram-Mix (Gummi-Inhaltsstoff), Epoxidharz (in Klebern und Lacken) sowie Kaliumdichromat (in Zement und Leder) nach multipler Poisson-Regressionsanalyse [11]

	PR	95%-KI
<b>Allergen Chromat</b>		
<i>Beruf</i>		
Bauarbeiter	3,79	(3,18–4,51)
Metalloberflächenbearbeiter	3,07	(1,82–4,84)
Metallerzeuger, Former, Gießer etc.	2,03	(1,18–3,24)
Bergmann, Steinmetz	2,02	(1,13–3,32)
<b>Allergen Epoxidharz</b>		
<i>Berufsbergruppe</i>		
Bau- und Bergbauberufe	4,08	(2,81–6,00)
Maler, Tischler, Keramiker	3,76	(2,52–5,63)
Chemieberufe	2,70	(1,73–4,20)
Metallarbeiter	1,43	(0,99–2,09)
<b>Allergen Thiuram-Mix</b>		
<i>Beruf</i>		
Gummihersteller, Vulkaniseur	4,49	(1,61–10,95)
Arzt, Zahnarzt u. Ä.	2,43	(1,46–4,32)
Krankenpfleger	2,09	(1,30–3,62)
Bauarbeiter	1,90	(1,12–3,43)

PR Prävalenzratio, KI Konfidenzintervall.

Allergien geführt haben und damit solche einschneidenden und unter Umständen kostspieligen präventiven Maßnahmen auch rechtfertigen [4].

### Fragestellungen des Projektes

- I. Welche im Prinzip schon länger bekannten Allergene weisen eine Zunahme in der Sensibilisierungsquote auf oder bestätigen mit gleichbleibend hohen Quoten ihre große Bedeutung? (Überwachung der allgemeinen „Allergensituation“).
- II. Welche neu entdeckten Allergene sind in einem definierten Beobachtungszeitraum bedeutsam geworden? (Erfassung von „Sentinel Health Events“, das heißt von Befunden mit Warncharakter).
- III. Welche Expositionsszenarien (Berufe, Tätigkeiten, private oder berufliche Kontaktstoffe) sind als besonderes Risiko für die Induktion einer Sensibilisierung ermittelt worden? (Überwachung von Berufen/Expositionen, Ermittlung spezifischer Ursachen).

### Durchführung des Projektes

#### Standardisierte Datenerhebung, elektronische Speicherung und zentrale Auswertung

Zunächst werden die Anamnesedaten (unter anderem mit Angaben zum Beruf und zu relevanten Tätigkeiten) und die Ergebnisse des Epikutantests, durchgeführt nach den Leitlinien der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) [5] mit einer projekteigenen Software in den Partnerkliniken erfasst und dann, nach halbjährlichem Datentransfer, in der Zentrale in Göttingen und im Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMBE), Erlangen, ausgewertet. Für die Datenauswertungen werden ausschließlich qualitätsgesicherte Daten herangezogen [6]. Die Auswertungen folgen den Empfehlungen zur deskriptiven Darstellung und statistischen Analyse multizentrisch erhobener Daten zur ACD [7]. Für die Datenauswertung wird das Programmpaket SAS (Version 9, SAS Institute, Cary, NC, USA) verwendet.

Im Laufe der Zeit haben DKG und IVDK neue Methoden zur Bewertung

der Testkollektive, der Epikutantestreaktionen und der Häufigkeiten der Reaktionen eingeführt.

### Beschreibung der Testkollektive mit dem MOAHLFA-Index

Grundsätzlich werden Untersuchungspopulationen (zum Beispiel die Gruppe der Allergen-Positiven versus der Allergen-Negativen) mit dem MOAHLFA-Index beschrieben [8], der den Anteil folgender Merkmale angibt: M (Men), O (Occupational Dermatitis), A (Atopic D.), H (Hand D.), L (Leg D.), F (Face D.) und A (Age ≥ 40). Veränderungen des MOAHLFA-Index in einem oder mehreren Kriterien (zum Beispiel Alter ≥ 40) über die Zeit können die ermittelten Sensibilisierungsquoten beeinflussen [9, 10]. Dem Einfluss des MOAHLFA-Index auf die Sensibilisierungshäufigkeiten eines Allergens wird durch Standardisierung der Daten (■ Tab. 3) sowie durch multifaktorielle Analysen (■ Tab. 1, 2) Rechnung getragen [7, 11]. Die in früheren Publikationen oft unzureichende Beschreibung der Populationen und die fehlende Standardisierung machen Vergleiche zwischen den Studien problematisch. In den letzten Jahren hat sich aber die Verwendung des MOAHLFA-Index zur Beschreibung der Studienkollektive auch international weitgehend durchgesetzt [12].

### Bewertung der Testreaktionen mit RI, PR und NLS

Zur näheren Charakterisierung der allergischen + bis +++ Reaktionen werden von uns, aber auch von anderen Gruppen (North American Contact Dermatitis Group) mit dem Reaction Index (RI) und der Positivity Ratio weitere Parameter bestimmt [13]:

- Der „Reaction Index“ (RI) [14] beschreibt das Verhältnis der irritativen und fraglichen („?“) Reaktionen zu den „+“ bis „+++“ Reaktionen und reicht von -1 (keine allergischen Reaktionen) bis +1 (nur allergische Reaktionen).
- Die „Positivity Ratio“ (PR) gibt den Anteil der „+“ Reaktionen an allen allergischen („+“ bis „+++“) Reaktionen an [15].

„Problematische“ Testzubereitungen, das heißt solche mit vielen „?“ oder irritativen Reaktionen, dazu noch einem sehr hohen Anteil an „+“ Reaktionen, also niedrigem RI und hoher PR, können mit diesen beiden Parametern quantitativ beschrieben werden. Gegebenenfalls steht dann eine Korrektur der Konzentration an. RI und PR dienen also der näheren Beschreibung der Testzubereitung.

- Paralleltestung mit der Irritans-Kontrolle Natriumlaurylsulfat (NLS): Treten bei einem Patienten viele nicht-eindeutige (vor allem „?“; aber auch „+“) Reaktionen auf, so kann das Ergebnis der Testung mit NLS bei der Interpretation behilflich sein: Bei irritativer Reaktion auf diese Kontrolle könnte es sich bei den oben genannten Reaktionen auf die Allergene um unspezifische, nichtpositive Reaktionen handeln [16]. Die Reaktivität auf NLS zeigt also eine besondere Empfindlichkeit einer Untergruppe der Patienten an und relativiert unter Umständen das Testergebnis.

## Struktur und Finanzierung der IVDK-Zentrale in Göttingen

Eingebunden in den BMFT-Förderschwerpunkt „Epidemiologie der Allergien“ (im April 1987), wurden Aufbau und Arbeit des IVDK von 11/88 bis 12/93 durch den BMFT gefördert. Für die weitere Finanzierung wurde 1993 eine Fördergesellschaft, die G.E.P.A. e.V. (jetzt IVDK e.V.), gegründet, der Industrieverbände und Einzelunternehmen beitraten. Die gleichzeitige Förderung durch Ministerien, Behörden und Berufsgenossenschaften war und ist eine wesentliche Stütze des IVDK. Der Senat der Georg-August-Universität Göttingen hat die Zentrale des IVDK als „außeruniversitäre, mit der Universität kooperierende Einrichtung“ (sogenanntes An-Institut) anerkannt. Örtlich blieb die Einrichtung an die Universitäts-Hautklinik angebunden. Im Institut arbeiten neben einer Sekretärin vier Akademiker.

## Ergebnisse

Entsprechend der Art der Datengewinnung – halbjährliche Datenlieferung der

Bundesgesundheitsbl 2012 · 55:329–337 DOI 10.1007/s00103-011-1428-5  
© Springer-Verlag 2012

A. Schnuch · W. Uter · H. Lessmann · J. Geier

## Klinische Epidemiologie und Prävention der Kontaktallergien. Der Beitrag des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK)

### Zusammenfassung

Das multizentrische Projekt Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), an dem 56 Hautkliniken aus Deutschland, Österreich und der Schweiz beteiligt sind, hat die epidemiologische Erforschung der Kontaktallergien zum Ziel. Die bei der Diagnostik anfallenden Daten (unter anderem anamnestische Angaben zum Beruf, Epikutantestergebnisse) werden seit 1989 zentral gespeichert. Entsprechend der Art der Datengewinnung – halbjährliche Datenlieferung der Partnerkliniken an die Zentrale und kontinuierlich wachsender Datenbestand, der im März 2011 Daten von > 200.000 Patienten umfasste – lassen sich zwei Arten der Datennutzung unterscheiden: Die Nutzung als dynamisches Überwachungssystem und die Nutzung als ein statisches Register. Mit der Analyse von Registerdaten können Risikofaktoren (zum Beispiel bestimmte Berufe oder bestimmte Expositionen) identifiziert und quantifiziert werden, wie am Beispiel der Allergie gegen para-Phenyldiamin (PPD) gezeigt wird. Dabei wurden neben dem Haarfärben weite-

re, bedeutende Risikofaktoren ermittelt. Die halbjährlich neu eingehenden Daten (von etwa 6000 Patienten) erlauben demgegenüber Trendberechnungen mit dem vorrangigen Ziel, problematische Entwicklungen im Bereich der Sensibilisierungen zu identifizieren, wie am Beispiel der Epoxidharzallergien gezeigt wird, um so die Grundlage für präventive Interventionen zu schaffen. Ein kontinuierliches Monitoring ist auch in Zukunft erforderlich, um gesundheitsgefährdende Entwicklungen frühzeitig zu erkennen und Epidemien von Neusensibilisierungen (primäre Prävention) zu verhindern. Die staatlichen Rahmenbedingungen behindern allerdings in gravierender Weise die klinische Epidemiologie der Kontaktallergien und damit deren Prävention.

### Schlüsselwörter

Kontaktallergie · Prävention · Überwachungssystem · Register · Public Health

## Clinical epidemiology and prevention of contact allergies. The Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) as a register and surveillance system

### Abstract

A total of 56 departments of dermatology from Germany, Austria, and Switzerland collaborate to study the clinical epidemiology of contact allergies (CA). Data generated in the course of the diagnostic work-up of CA (e.g., patch test data) have been stored since 1989 in the data center in Göttingen, Germany, including data for more than 200,000 patients (March 2011). These data can be used as a register and as a surveillance system. Analysis of the register may identify and quantify risk factors of sensitization to an allergen, which is exemplified with the case of the allergen para-phenylenediamine. It turned out that—in addition to the risk factor hair dyeing—other important risk factors must be considered. In contrast, data collected every 6 months (from approximately 6,000 pa-

tients) allow for time–trend analyses of allergens, thus, identifying allergens of concern, which is of utmost importance for early preventive intervention. Here, the epidemiology of allergies to epoxy resins serves as an example. Continuous monitoring of contact allergens will also be mandatory in the future, as the CA premarketing screening systems will have imperfect predictive values with regard to human CA risk. Unfortunately, the (current) national regulatory framework severely hampers clinical surveillance/epidemiology of contact sensitization and, thus, prevention of contact allergy.

### Keywords

Contact allergy · Prevention · Surveillance · Register · Public health

**Tab. 2** IVDK als Register: Unabhängige Faktoren, die ein Risiko für eine PPD-Allergie darstellen. Nur signifikant erhöhte Risiken sind dargestellt [21]

Effekt	OR	95%-KI	
<i>weiblich</i>	1,15	1,05	1,26
<i>Alter ≥ 40</i>	1,23	1,13	1,33
<i>Berufsdermatose</i>	2,14	1,9	2,41
<b>Ekzemplokalisation versus Ref<sup>a</sup></b>			
Gesicht, Hals, Kopfhaut	1,39	1,22	1,60
Hände/Arme	1,26	1,10	1,43
<b>Beruf(sgruppe<sup>b</sup>) versus Ref<sup>c</sup></b>			
Friseur	3,24	2,70	3,90
Baugewerbe	1,52	1,15	2,01
Landwirtschaft, Tierpfleger	1,33	1,01	1,76
<b>Polysensibilisierung</b>			
Weitere Reaktionen 1 versus 0	2,22	2,02	2,45
Weitere Reaktionen 2 versus 0	3,29	2,96	3,66
Weitere Reaktionen 3 versus 0	4,25	3,74	4,84
Weitere Reaktionen 4 versus 0	6,93	6,11	7,85

OR Odds Ratio, KI 95%-Konfidenzintervall. PPD para-Phenylendiamin.

<sup>a</sup>Referenzlokalisierung: Stamm. <sup>b</sup>Zur Bildung der Berufsgruppen siehe [11]. <sup>c</sup>Referenzberuf: Büroarbeiter, Lehrer

**Tab. 3** IVDK-„Hitliste“ der Allergene der Standardreihe im Jahre 2010. Eine Sensibilisierungsquote nur eines Allergens von zum Beispiel 8% in der Klinikpopulation entspricht einer Sensibilisierungshäufigkeit von > 1 Mio. Menschen in der deutschen Allgemeinbevölkerung [31]. Jede „Hitliste“ zeigt somit die Persistenz von Problemen an

Allergen	Reaktionsquote roh	95%-KI	Reaktionsquote adjustiert	95%-KI
Nickelsulfat	13,3	12,7–14,0	15,0	14,2–15,8
Duftstoff-Mix	8,4	7,9–9,0	7,4	6,9–7,9
Perubalsam	7,2	6,7–7,7	6,0	5,5–6,4
Duftstoff-Mix II	5,5	5,1–5,9	5,0	4,6–5,4
Kobaltchlorid	3,9	3,6–4,3	4,5	4,1–5,0
Kolophonium	3,7	3,4–4,1	3,6	3,2–4,0
MCI/MI (zum Beispiel Kathon CG <sup>®</sup> )	3,2	2,9–3,6	3,0	2,6–3,3
Terpentinöl	3,2	2,8–3,5	2,9	2,5–3,2
Kaliumdichromat	2,6	2,3–3,0	2,6	2,2–2,9
Wollwachsalkohole	2,6	2,3–2,9	2,5	2,1–2,8
MDBGN	2,5	2,3–2,9	2,2	1,9–2,5
Thiuram-Mix	2,2	2,0–2,5	2,2	1,9–2,5
Propolis	2,1	1,8–2,4	2,0	1,7–2,3
HICC (zum Beispiel Lyr <sup>®</sup> )	2,1	1,8–2,4	1,9	1,6–2,2
Epoxidharz	1,5	1,3–1,7	1,4	1,1–1,6
Compositae Mix	1,4	1,2–1,6	1,2	1,0–1,4
Bufexamac	1,0	0,9–1,3	1,0	0,8–1,2
Formaldehyd	1,0	0,8–1,2	1,0	0,8–1,2
Cetylstearylalkohol	0,9	0,8–1,1	0,7	0,6–0,9
IPPD	0,7	0,5–0,9	0,7	0,5–0,9

Reaktionen an Tag 3 (oder Tag 4, sofern nicht an Tag 3 abgelesen); unadjustierte (rohe) sowie alters- und geschlechtsstandardisierte Reaktionsquoten; Angaben in Prozent mit 95%-Konfidenzintervall (95%-KI). MDBGN Methyl dibromoglutaronitril (Konservierungsstoff), MCI/MI Methylchlorisothiazolinon/Methylisothiazolinon (Konservierungsstoff), HICC Hydroxyisohexyl 3-cyclohexen carboxaldehyd (Duftstoff), IPPDN-Isopropyl-N'-phenyl-p-phenylendiamin.

Partnerkliniken an die Zentrale und kontinuierlich wachsender Datenbestand, der im März 2011 Daten von 207.000 (qualitätsgesichert von circa 187.000) Patienten umfasste –, lassen sich zwei Arten der Datennutzung unterscheiden: Die Nutzung als dynamisches Überwachungssystem, das zeitliche Veränderungen der Allergenhäufigkeit analysiert, und die Nutzung als ein zu einem gewissen Zeitpunkt bestehendes (oder von einem Ausgangszu einem Endpunkt definiertes) statisches Register. Beide Bereiche dienen vorrangig dem Ziel, das zu Erreichen der IVDK sich zur Aufgabe gemacht hat: die Prävention der Kontaktallergie [3].

### Der IVDK als Register

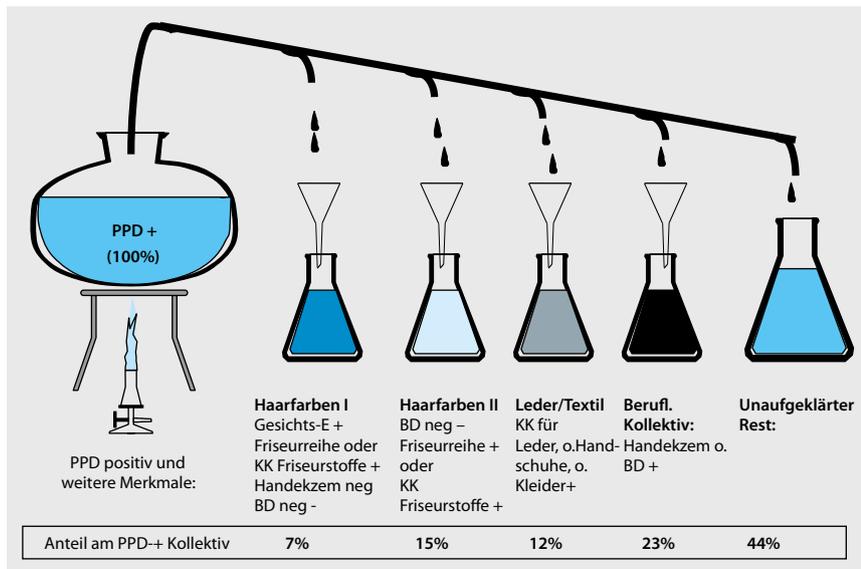
Analysen, die Registerdaten nutzen, können Risikofaktoren identifizieren beziehungsweise Risiken quantifizieren.

### Identifizierung von Risikoberufen und Berufsallergenen

Bestimmte Berufe unterliegen dem Risiko für (mehr oder weniger) spezifische Sensibilisierungen (■ Tab. 1). Für den gegen ein bestimmtes Allergen sensibilisierten Arbeitnehmer ist es bei seiner Suche nach alternativen Berufsfeldern von Bedeutung, die Berufe zu kennen, in denen das Allergen eine große Rolle spielt. Dies ist für eine wirksame Sekundärprävention eine unabdingbare Voraussetzung. Hierzu haben wir im Auftrag der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin eine umfangreiche Untersuchung durchgeführt [11]. Die Ergebnisse finden sich auch im Einklang mit internationalen Standardwerken [17].

### Polysensibilisierung als Indikator einer konstitutionellen Prädisposition

Als bedeutendster Risikofaktor für eine Sensibilisierung – bedeutender als der Beruf, das Geschlecht oder eine atopische Dermatitis (Beispiel in ■ Tab. 2) – wurde von uns die Anzahl von Sensibilisierungen identifiziert. Dabei wird bei Vorliegen von ≥ 3 erkannten Kontaktallergenen allgemein von einer Polysensibilisierung (oder multiplen Sensibilisierung) gesprochen [18, 19]. Mit Kenntnis dieses Risikoindikators wäre es möglich, besonders ge-



**Abb. 2** ▲ IVDK als Register: „Fraktionierung“ der PPD-Kontaktallergie. Die auf PPD Reagierenden wurden gemäß klinischen und anamnestischen Merkmalen verschiedenen kausalen Expositionen zugeordnet. *BD* Berufsdermatose, *Gesichts-E* Gesichtsekzem, *KK* Kontaktstoffkategorie (Exposition), *PPD* para-Phenylendiamin

fährdete Menschen vor (weiteren) Sensibilisierungen zu warnen, im Sinne einer individuellen Primärprävention (das heißt Sensibilisierungsprävention), nämlich diejenigen, die bereits gegen mehrere, vor allem auch schwache Allergene sensibilisiert sind. Darüber hinaus erscheint die Polysensibilisierung als stark ausgeprägter Phänotyp besonders geeignet für das Studium der Genetik der Kontaktallergie (siehe unten) [20].

### Identifizierung von Risiko-Expositionen

Die Nutzung des IVDK als Register soll am Beispiel der kürzlich vorgenommenen Analyse zur para-Phenylendiamin (PPD)-Allergie näher dargestellt werden [21], deren Ergebnisse sich auch weitgehend mit europäischen Studien decken [22, 23]. Ausgangspunkt war die Frage, ob die meisten PPD-Allergien auf das Haarfarben zurückzuführen sind. Zur Beantwortung dieser Frage konnten wir auf einen Bestand von > 3000 Patienten mit einer PPD-Sensibilisierung zurückgreifen. Schon der Blick auf den MOAHLFA-Index dieses Kollektivs lässt Zweifel an der Behauptung aufkommen. Eine haarfarbenbedingte PPD-Allergie manifestiert sich vornehmlich im Gesicht. Jedoch hatten PPD-Sensibilisierte sogar seltener Gesichtsekzeme (13,7% ver-

sus 14,5%). Als Nächstes wurden – auf Grundlage definierender klinischer und anamnestischer Merkmale – nach und nach Fälle aus dem Gesamtkollektiv extrahiert und den angenommenen Kausalexpositionen zugeordnet, beginnend mit den Merkmalen, die sehr wahrscheinlich für eine kausale Rolle des Haarfarbens sprechen (Abb. 2). Bei nur etwa 22% der Fälle kann dies schließlich angenommen werden (Abb. 2). Die Aufteilung (Fraktionierung) in die einzelnen Expositionsgruppen wurde durch die Auswertung der Begleitreaktionen (zu PPD) und durch eine multiple Regressionsanalyse gestützt (Muster von Begleitreaktionen können Hinweise auf Expositionsbereiche geben). So zeigten das Leder/Textilien- und das „Berufliche“ Kollektiv teilweise signifikant häufiger Sensibilisierungen, die im beruflichen Kontext eine Rolle spielen (Gummi-Allergene, das Biozid MCI/MI, die mit Leder und Zement assoziierte Chromatallergie). Daneben fand sich bei den PPD-Sensibilisierten mit vermuteter beruflicher Verursachung aber auch – nicht unerwartet – das für den Friseurberuf typische Sensibilisierungsmuster (para-Toluyldiamin, Glycerylmonothioglykolat („saure Dauerwelle“), Ammoniumpersulfat). Die multiple Regressionsanalyse zeigte erhöhte Risiken für eine PPD-Allergie, wenn das Gesicht/

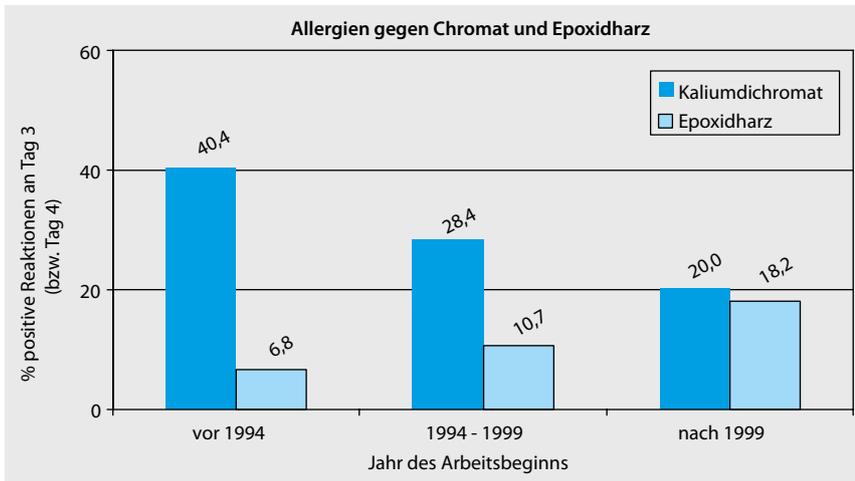
der Kopf oder die Hände betroffen waren (Tab. 2). Neben den Friseuren erscheinen zwei weitere Berufe mit erhöhtem Risiko, das zumindest teilweise durch PPD-verwandte Gummistoffe hervorgerufen wird. Schlussfolgerung: Mit der Fokussierung auf nur eine, wenn auch sicher wichtige PPD-Quelle (wie das Haarfarben) werden Möglichkeiten der Prävention verpasst.

### Der IVDK als Überwachungssystem

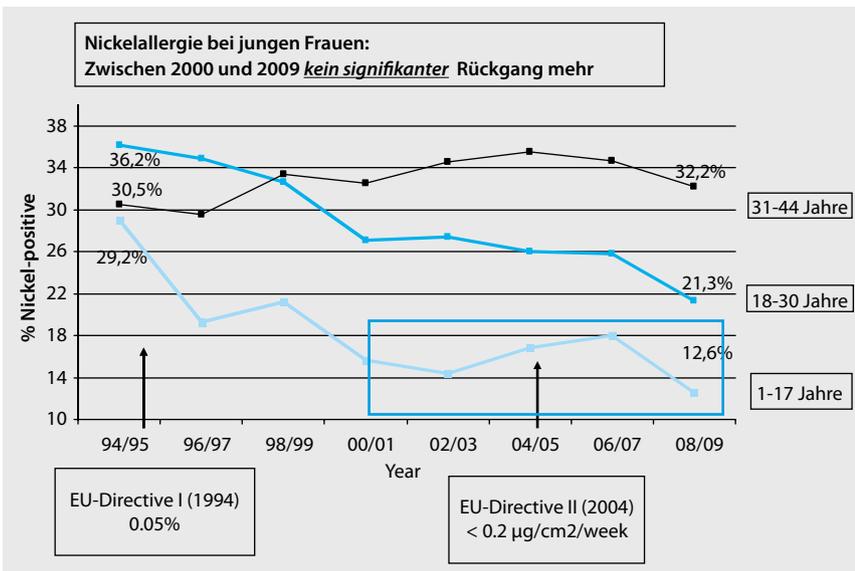
Der IVDK versteht sich vornehmlich als Überwachungssystem, denn seine Ergebnisse können, anders als im Falle des klinischen Registers, frühzeitig zu präventiven Interventionen führen [4]. Die Strategien der Überwachung betreffen nicht nur das Erkennen ansteigender Trends, obwohl diese sicher die bedeutsamste ist, wird doch dadurch ein „Sentinel Health Event“ (das Warnsignal in einem Überwachungssystem) erkannt (Abb. 3). Auch der Nachweis der Persistenz eines Problems (Abb. 4, Tab. 3) und des Erfolgs von Interventionen (Abb. 3) ist nicht zu unterschätzen, denn Letztere sind aufwendig und kostenintensiv. Der Nachweis rechtfertigt also auch in Zukunft den teilweise erheblichen Aufwand [3].

### Rückgang der Chromatallergie im Baugewerbe: Nachweis des Erfolgs präventiver Maßnahmen

Seit nahezu hundert Jahren ist bekannt, dass Bauarbeiter häufig am „Zement-Ekzem“ erkranken [24]. Der erste Bericht über dieses Ekzem bei Bauarbeitern der Pariser Metro datiert aus dem Jahr 1908. Im Jahr 1994 wird über zahlreiche Erkrankungsfälle berichtet, die im Zusammenhang mit dem Kanaltunnelbau zwischen Folkstone und Calais aufgetreten waren [25]. Zwischen diesen beiden Berichten liegen fast 90 Jahre. Aber bereits Anfang der 1950er-Jahre wurde das Chromatsalz im Zement als ursächliches Allergen ermittelt. Anders als in skandinavischen Ländern wurde die Erkenntnis aus dem Jahr 1979, dass der Chromatgehalt im Zement mit der Zugabe von Eisen-(II)-Sulfat gesenkt werden kann, in Deutschland zunächst nur zögerlich und dann erst im Laufe der späten 1990er-Jahre und Anfang



**Abb. 3** ▲ IVDK als Überwachungssystem: Sensibilisierungen gegen Kaliumdichromat und Epoxidharz im Baugewerbe in Abhängigkeit vom Jahr des Eintritts in den Beruf. Die Epoxidharzallergie ist dabei, Chromat als wichtigstes Allergen im Bauberuf abzulösen



**Abb. 4** ▲ IVDK als Überwachungssystem: Nickelallergie bei Frauen unterschiedlicher Altersklassen. Dem Rückgang der Nickelallergie bei jungen Frauen nach Einführung der Nickel-Direktive folgte eine Periode konstant hoher Nickelsensibilisierungen. Dies wurde von uns als Hinweis für einen nicht ausreichenden Schutz der Bevölkerung durch die Direktive gedeutet

dieses Jahrhunderts in präventive Maßnahmen umgesetzt. Die erlaubte Höchstmenge an Chromat im Zement wurde auf 2 ppm begrenzt. Unsere Auswertungen zeigen, dass die Chromatsensibilisierung vor allem bei Bauarbeitern mit Tätigkeitsbeginn ab 1999 signifikant rückläufig ist (OR: 0,42) – verglichen mit der Zeit vor 1994, als der Chromatgehalt im Zement nicht reguliert war und er noch bis zu 26,5 ppm Chromat enthielt [26]. Dies belegt den Erfolg der durchaus kostenintensiven präventiven Maßnahme, der schon

viel früher in Skandinavien gezeigt worden war [27].

### Zunahme der Epoxidharzallergie im Baugewerbe: Ein „Sentinel Health Event“ in einem Überwachungssystem

Epoxidharzsysteme finden aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften wie hohe mechanische und thermische Beständigkeit, Widerstandsfähigkeit gegen Wasser und viele Chemikalien sowie elektrisch isolie-

rende Eigenschaften in zahlreichen industriellen und handwerklichen Bereichen Verwendung. Sie werden eingesetzt zum Beispiel in Klebstoffen (Zwei-Komponenten-Kleber), bei der Fußbodenbeschichtung, Rissverfüllung, Stein- und Betonsanierung oder in Lacken und Farben.

Meist werden Kontaktallergien gegen Epoxidharze beruflich erworben, und zwar nach relativ kurzer Kontaktzeit der Haut (Monate) mit den Stoffen [26]. In den letzten Jahren wird aus der Schweiz über eine deutliche Zunahme von Epoxidharzallergien im Zusammenhang mit dem vermehrten Einsatz entsprechender Systeme beim Tunnelbau berichtet. Auch in Deutschland haben die Bau-Berufsgenossenschaften in ihrem Berufskrankheiten-Dokumentationssystem (BK-DOK) ein überraschend häufiges Auftreten von Kontaktallergien durch Epoxidharzsysteme festgestellt, nachdem seit 1999 derartige Erkrankungen mit einer eigenen Schlüsselnummer erfasst werden [28]. Bereits in früheren Untersuchungen des IVDK zeigte sich das Bauhauptgewerbe, das neben Maurern auch Maler und Lackierer umfasst, besonders betroffen von der Epoxidharzallergie (Tab. 1, [28]). Der vermehrte Einsatz in der „Bauchemie“ hat zu einem weiteren Anstieg der beruflich bedingten Epoxidharzallergien in Deutschland geführt, der alarmierend ist („Sentinel Health Event“) und dringend (einer besseren Umsetzung) präventiver Maßnahmen bedarf (Abb. 3, [26]).

### Uneinheitlicher Trend bei der Nickelallergie: Erfolg und Misserfolg staatlicher Maßnahmen

Von allen Allergenen ist Nickel mit Blick auf die Häufigkeit der Sensibilisierungen fraglos das wichtigste. Lagen die Sensibilisierungsquoten in klinischen Populationen bis in die 1980er-Jahre noch unter 10%, so kam es in allen Ländern, nicht nur in denen, die zum okzidentalen Kulturkreis zählen, zu einer deutlichen Zunahme der Sensibilisierungen. Waren die Nickelquellen früher vor allem Strumpfhalter oder Stricknadeln, so traten später, in den 1970er-Jahren, der Jeansknopf und Modeschmuck und dann vor allem das Piercing in den Vordergrund [29].

Mitte der 1990er-Jahre bestimmte eine Verordnung der EU, dass ein Produkt, das längere Zeit im Kontakt mit der Haut bleibt, nicht mehr als 0,5 Mikrogramm Nickel/cm<sup>2</sup>/Woche freisetzen darf, während der erlaubte Nickelgehalt bei Ohrsteckern und ähnlich in der Haut verbleibendem Piercingmaterial (Post Assemblies) zunächst auf 0,05% und später die Freisetzung auf 0,2 Mikrogramm/cm<sup>2</sup>/Woche begrenzt wurde [29, 30].

Eine Auswertung der Daten von Patienten, die im IVDK in den Jahren 1992 bis 2001 mit Nickel epikutan getestet worden waren, ergab, dass die Quote der Nicksensibilisierung im Beobachtungszeitraum bei jungen Frauen (LA < 31) von 36,7% auf 25,8% und bei jungen Männern von 8,9% auf 5,2% signifikant zurückgegangen war (■ **Abb. 4**, [29]). Der Anstieg in anderen Altersgruppen dürfte auf das Piercing vor der Umsetzung der regulatorischen Maßnahmen zurückzuführen sein. Die Ergebnisse sprechen für den Erfolg der behördlichen Maßnahmen, die den Nickelgehalt im Modeschmuck begrenzen.

Weitere Auswertungen in den Folgejahren zeigten jedoch, dass sich der Abwärtstrend nicht fortsetzte, sondern auf hohem Niveau stagnierte. Wir vermuten eine nach wie vor hohe Nickelexposition. Dies wurde in einer Kooperation mit Landesuntersuchungsämtern bestätigt, die für über 30% der im Piercingkanal getragenen Metallteile und für 13 bis 17% der übrigen nickelhaltigen Produkte Überschreitungen der Grenzwerte fanden [30]. Eine partiell absurde Nickelregulation – im Labor gemessene Werte durften mit dem Faktor 0,1 multipliziert werden – könnte einer der Gründe für diesen Misserfolg sein. Den regulatorischen Behörden waren diese Defizite und deren Konsequenzen für die Gesundheit der Bevölkerung bis vor Kurzem nicht bekannt.

### Klinische Epidemiologie und bevölkerungsbezogene Epidemiologie: Ein neuer Ansatz von gesundheitspolitischer Bedeutung

Klinisch-epidemiologische Studien zeigen, wie hier dargestellt, die Bedeutung kontaktallergener Stoffe im Patientenkollektiv mit Verdacht auf eine Kontaktal-

lergie an, nicht jedoch die Häufigkeit von Sensibilisierungen in der Allgemeinbevölkerung. Andererseits ermöglicht ein von uns neu eingeführter Ansatz, der Clinical Epidemiology and Drug Utilization Research-Approach (CE-DUR), die Extrapolation der klinisch erfassten Sensibilisierungsquoten auf Bevölkerungsniveau [31]. Grundlage für diese Extrapolation ist erstens die Zahl der in der Gesamtbevölkerung verkauften Epikutanteste (DUR), die in etwa dem Bevölkerungsanteil entspricht, bei dem ein Verdacht auf eine Kontaktallergie festgestellt wurde, sowie zweitens die Sensibilisierungsquote im klinischen Kollektiv (CE), ebenfalls charakterisiert durch den Verdacht auf Kontaktallergie. Die beiden Kollektive unterliegen also den gleichen Selektionsbedingungen. Die Häufigkeit einer Sensibilisierung im Klinikkollektiv (zum Beispiel 10% mit einer Duftstoffallergie) kann dann auch für das „Verdachtskollektiv“ in der Allgemeinbevölkerung angenommen werden. Nach Korrektur der Verkaufszahlen um den Anteil der Personen, die keinen Arzt aufsuchen (2/3), erhält man die Gesamtheit der in der Allgemeinbevölkerung von einer Sensibilisierung Betroffenen. Die im Vergleich zu epidemiologischen Studien ökonomische und leicht zu wiederholende CE-DUR-Methode wurde wiederholt von uns sowie auch von dänischen Kollegen eingesetzt [21, 32, 33, 34] und hat sich als ziemlich robust erwiesen. Die mit der bevölkerungsbezogenen Epidemiologie ermittelte Häufigkeit, zum Beispiel der Duftstoffallergie, war nahezu identisch mit der aus dem CE-DUR-Ansatz abgeleiteten (1,6% beziehungsweise 1,8%) [31, 35]. Auch die Gesamtsensibilisierungsprävalenzen, die im Bundesgesundheitsurvey 2000 ermittelt wurden (18%), entsprechen dem CE-DUR-Ergebnis (17%) [31, 36].

Dieser Ansatz erscheint auch für die jeweils aktuelle Gesundheitsberichterstattung beziehungsweise für die Politikberatung von großer Bedeutung [34]. Zur Veranschaulichung: Eine Sensibilisierungsquote für ein Allergen von zum Beispiel 8% in der Klinikpopulation entspricht in der deutschen Allgemeinbevölkerung einer Sensibilisierung bei > 1 Mio. Menschen [31].

## Kooperationen des IVDK mit anderen Einrichtungen

### Risikobewertung von Medikamenten und Konservierungsstoffen

Die Häufigkeit von Sensibilisierungen gegen ein bestimmtes Allergen ist ein Indiz für seine Bedeutung. Eine höhere Quote bedeutet jedoch nicht, dass es mit einem höheren Risiko behaftet ist. Dieses wird nämlich nicht nur von der allergenen Potenz und zum Beispiel der eingesetzten Konzentration, sondern weitgehend auch von der Häufigkeit seines Einsatzes bestimmt. Durch Verknüpfung mit externen Datenquellen, zum Beispiel zu den Verordnungszahlen von Medikamenten [vom wissenschaftlichen Institut der Ortskrankenkassen (WIdO Bonn)] und zur Häufigkeit der Verwendung von Konservierungsmitteln in Kosmetika [(Daten des Chemischen und Veterinäruntersuchungsamt Karlsruhe (CVUA))], ließen sich Sensibilisierungsrisiken durch den Bezug der Morbidität auf die Exposition quantifizieren [32, 37]. Auf Basis klinischer Daten erschien Gentamicin als häufiges Allergen, unter Berücksichtigung der Exposition weist jedoch Kanamycin ein höheres Kontaktallergierisiko auf. Bei den Konservierungsstoffen zeigten Phenoxyethanol, Benzylalkohol und Parabene trotz ihrer weiten Verbreitung ein (sehr) geringes Sensibilisierungsrisiko; dieses war geringer als das mit zum Beispiel Formaldehydabspaltern oder Isothiazolinonen assoziierte [32, 37].

### Entzug der Marktzulassung eines Medikamentes

Die Sensibilisierungsquoten gegen das nichtsteroidale Antiphlogistikum Bufexamac lag bei routinemäßig damit getesteten Patienten, das heißt nicht etwa in einer gezielt getesteten Subgruppe, bei über 1% [38]. Die durch Bufexamac hervorgerufenen Ekzeme konnten vom Laien kaum von der Grundkrankheit unterschieden werden. Die nicht erkannte Nebenwirkung wurde daher als „heimtückisch“ bezeichnet [38]. Aufgrund der Mitarbeit eines der Autoren (A.S.) in der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft

sowie in einem Ausschuss des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) war es unter Verweis auf die IVDK-Daten möglich, auf den Entzug der Zulassung zu dringen, der auf Betreiben des BfArM durch die EMA im Jahre 2010 erfolgte [39].

## Genetik der Kontaktallergie

Seit 1998 haben IVDK-Kliniken Material zur Analyse von Genpolymorphismen bei kontaktallergischen Patienten gesammelt, die von der Abteilung Arbeitsmedizin und der Abteilung Dermatologie der Universität Göttingen untersucht wurden [20]. Bei Polymorphismen in Genen für folgende Proteine zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Kontaktallergien: Ein erhöhtes Risiko für Kontaktallergien war assoziiert mit Polymorphismen der Gene, die die Bildung folgender Proteine kodieren: (1) N-Acetyltransferase (NAT1 und 2), (2) Glutathione-S-transferase (GST M und T), (3) Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) und (4) Interleukin-16 (IL16). In zwei der Studien war das mit TNF und IL-16 assoziierte Risiko auf die Gruppe der Polysensibilisierten beschränkt (siehe oben). Die Ergebnisse wurden größtenteils in Replikationsstudien bestätigt. Hiermit sind erste Schritte zur Aufklärung der Bedeutung von genetischen Faktoren bei Kontaktallergien getan [20].

## Politische Rahmenbedingungen: Zum Schaden der Verbraucher und Arbeitnehmer

Vor dem Hintergrund der großen Bedeutung der Kontaktallergie für die Morbidität in der Allgemeinbevölkerung, die sich mithilfe der Klinischen Epidemiologie und der Arzneimittelanwendungsforschung (CE-DUR, siehe oben) jährlich neu belegen ließe, ist es sehr bedenklich, dass klinisch epidemiologische Studien mit Stoffen, die nicht bereits als Epikutantestzubereitung von der Bundesoberbehörde (Paul Ehrlich Institut, PEI) zugelassen sind und die zum Beispiel zur Identifikation neuer Allergene (und dann zur Zulassung als Epikutantest) führen könnten [40], seit einiger Zeit in Deutschland nicht mehr durchgeführt werden. Der Grund hierfür liegt in Bestimmungen des Arz-

neimittelgesetzes [AMG § 4 (5)], wonach ein „Allergen“, also auch ein Epikutantest, der zum Beispiel Nickel oder einen Duftstoff enthält, ein Arzneimittel ist [41]. Da also ein gängiges Verbrauchsgut zum Arzneimittel mutiert, wenn es als Epikutantest appliziert wird, greifen die Bestimmungen der Directive 2001/20/EC – auch Clinical Trials Directive (CTD) genannt [42] – mit Auflagen, die von Dermatologen oder von Herstellern von Epikutantesten nicht erfüllt werden können [zum Beispiel Versicherungssummen für eine klinische Studie von >50.000 Euro und umfangreiche präklinische (toxikologische) Studien, selbst zum Beispiel für (die harmlose) Nivea®, wenn man dieses Produkt in einer Epikutanteststudie überprüfen wollte].

Sowohl das AMG als auch die CTD nennen als wesentliches Ziel die Sicherheit der an einer klinischen Studie teilnehmenden Patienten. Bei Verfolgung dieses Ziels wird jedoch die Sicherheit der Verbraucher und der Arbeitnehmer außer Acht gelassen; Ereignisse, die als Warnhinweis verstanden werden müssten („Sentinel Health Events“), können nicht mehr wahrgenommen werden. Dies wiegt noch schwerer, wenn im Jahre 2013 Stoffe auf den Markt gelangen, deren Sensibilisierungspotenz nur noch im In-vitro-Test ermittelt wurde ([43], siehe hierzu auch den Beitrag von M. Peiser et al. im vorliegenden Heft). Ob jedoch diese Labortests tatsächlich in der Lage sind, den Menschen zu schützen, oder ob es in der Folge zu einer Zunahme von Kontaktallergien kommt, wird man nicht wissen: Ungeachtet der ohnehin bedenklichen Situation, die durch Defizite des AMG und der CTD entstanden ist, verzichtet der Verbraucherschutz bei der In-vitro-Sicherheitsbewertung auf eine „Verordnungsfolgenabschätzung“, verzichtet auf eine externe Kontrolle der Validität der Laboraten durch valide Humanbeobachtung. Hier wäre der Einsatz der klinischen Epidemiologie, wie dargestellt, unabdingbar.

## Fazit

**Die klinische Epidemiologie der Kontaktallergie ist ein wirksames und wichtiges Instrument der Prävention. Die Politik sowohl der Bundesregierung als auch der**

**EU behindern die Prävention von Kontaktallergien, von Erkrankungen, die nicht geheilt werden können und lebenslang bestehen und gerade deshalb der Prävention dringend bedürfen.**

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. A. Schnuch**

Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), Universitätsmedizin Göttingen  
Von Siebold Str. 3, 37075 Göttingen  
aschnuc@gwdg.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Schnuch A, Uter W (2004) Die Verbreitung des Kontaktekzems in der Allgemeinbevölkerung und in verschiedenen Berufen. In: Schultze-Werninghaus G, Fuchs T, Bachert C, Wahn U (Hrsg) *Manuale allergologicum*. Dustri, München, S 297–345
2. Thyssen JP, Linneberg A, Menné T, Johansen JD (2007) The epidemiology of contact allergy in the general population – prevalence and main findings. *Contact Dermatitis* 57:287–299
3. Uter W, Geier J, Schnuch A (2008) Der Erfolg noxenbezogener Primärprävention. Nachweis am Beispiel der Kontaktallergie-Überwachung. *Gefahrst Reinhalt Luft* 68:202–208
4. Schnuch A, Uter W, Geier J et al (2005) Überwachung der Kontaktallergie: Zur „Wächterfunktion“ des IVDK. *Allergo J* 14:618–629
5. Schnuch A, Aberer W, Agathos M et al (2008) Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen. Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Allergie und klinische Immunologie. *J Dtsch Dermatol Ges* 6:770–775
6. Uter W, Mackiewicz M, Schnuch A, Geier J (2005) Interne Qualitätssicherung von Epikutantest-Daten des multizentrischen Projektes „Informationsverbund Dermatologischer Kliniken“ (IVDK). *Dermatol Beruf Umwelt* 53:107–114
7. Uter W, Schnuch A, Gefeller O (2004) Guidelines for the descriptive presentation and statistical analysis of contact allergy data. *Contact Dermatitis* 51:47–56
8. Schnuch A, Geier J, Uter W et al (1997) National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series. Population adjusted frequencies of sensitization (PAFS) in 40.000 patients from a multicenter study (IVDK). *Contact Dermatitis* 37:200–209
9. Uter W, Schnuch A (2004) Fragrance allergy increases with age. *Br J Dermatol* 150:1218–1220
10. Uter W, Hegewald J, Kränke B et al (2008) Changes of the patch test population (MOAHLFA-Index) in long-term participants of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK), 1999–2006. *Contact Dermatitis* 59:56–57

11. Uter W, Gefeller O, Geier J et al (2002) Untersuchungen zur Abhängigkeit der Sensibilisierung gegen wichtige Allergene von arbeitsbedingten sowie individuellen Faktoren. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven Fb 949
12. Heisterberg MV, Andersen KE, Avnstorp C et al (2010) Fragrance mix II in the baseline series contributes significantly to detection of fragrance allergy. *Contact Dermatitis* 63:270–276
13. Warshaw EM, Nelsen DD, Sasseville D et al (2010) Positivity ratio and reaction index: patch-test quality-control metrics applied to the north american contact dermatitis group database. *Dermatitis* 21:91–97
14. Brasch J, Geier J, Henseler T (1995) Evaluation of patch test results by use of the reaction index – an analysis of data recorded by the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *Contact Dermatitis* 33:375–380
15. Geier J, Uter W, Lessmann H, Schnuch A (2003) The positivity ratio – another parameter to assess the diagnostic quality of a patch test preparation. *Contact Dermatitis* 48:280–282
16. Löffler H, Becker D, Brasch J, Geier J (2005) Simultaneous sodium lauryl sulphate testing improves the diagnostic validity of allergic patch tests. Results from a prospective multicentre study of the German Contact Dermatitis Research Group. *Br J Dermatol* 152:709–719
17. Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, Maibach HI (Hrsg) (2000) *Handbook of occupational dermatology*. Springer, Berlin
18. Schnuch A, Brasch J, Uter W (2008) Polysensitization and increased susceptibility in contact allergy: a review. *Allergy* 63:156–167
19. Carlsen BC, Andersen KE, Menne T, Johansen JD (2008) Patients with multiple contact allergies: a review. *Contact Dermatitis* 58:1–8
20. Schnuch A, Westphal G, Mössner R et al (2011) Genetic factors in contact allergy – review and future goals. *Contact Dermatitis* 64:2–23
21. Schnuch A, Lessmann H, Frosch PJ, Uter W (2008) para-Phenylenediamine: the profile of an important allergen. Results of the IVDK. *Br J Dermatol* 159:379–386 (erratum: 772)
22. Wahlberg JE, Tammela M, Anderson C et al (2002) Contact allergy to p-phenylenediamine in Sweden. Follow-up after reversed intervention. *Dermatol Beruf Umwelt* 50:51–54
23. Thyssen JP, Andersen KE, Bruze M et al (2009) p-Phenylenediamine sensitization is more prevalent in Central and Southern European patch test centres than in Scandinavian: results from a multicentre study. *Contact Dermatitis* 60:314–319
24. Schnuch A, Nowak D (2007) Beruf und Allergie – Zur Arbeit und zum Hintergrund der Arbeitsgruppe „Haut und Allergie“. In: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (Hrsg) *Erfolgreiche Konzepte der Gefahrstoffbewertung. 50 Jahre MAK-Kommission*. Wiley-VCH, Weinheim, S 105–131
25. Irvine C, Pugh CE, Hansen EJ, Rycroft RJG (1994) Cement dermatitis in underground workers during construction of the Channel Tunnel. *Occup Med (Lond)* 44:17–23
26. Geier J, Krautheim A, Uter W et al (2011) Occupational contact allergy in the building trade in Germany: influence of preventive measures and changing exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 84:403–411
27. Zachariae CO, Agner T, Menne T (1996) Chromium allergy in consecutive patients in a country where ferrous sulfate has been added to cement since 1981. *Contact Dermatitis* 35:83–85
28. Geier J, Uter W, Lessmann H et al (2003) Kontaktallergien gegen Epoxidharze – ein unterdiagnostiziertes Problem. *Allergo J* 12:323–328
29. Schnuch A, Geier J, Lessmann H, Uter W (2003) Rückgang der Nickelkontaktallergie in den letzten Jahren. Eine Folge der „Nickel-Verordnung“? Auswertungen der Daten des IVDK der Jahre 1992–2001. *Hautarzt* 54:626–632
30. Schnuch A, Wolter J, Geier J, Uter W (2011) Nickel allergy is still frequent in young German females – probably because of insufficient protection from nickel-releasing objects. *Contact Dermatitis* 64:142–150
31. Schnuch A, Uter W, Geier J, Gefeller O (2002) Epidemiology of contact allergy: an estimation of morbidity employing the clinical epidemiology and drug utilisation research (CE-DUR) approach. *Contact Dermatitis* 47:32–39
32. Menezes-de-Padua C, Nink K, Schnuch A, Pfahlerberg A, Uter W (2008) Kontaktallergie gegen toxische Arzneistoffe – epidemiologische Risikoabschätzung. *Allergo J* 17:88–89
33. Thyssen JP, Uter W, Schnuch A et al (2007) 10-year prevalence of contact allergy in the general population in Denmark estimated through the CE-DUR method. *Contact Dermatitis* 57:265–272
34. Thyssen JP, Menné T, Schnuch A et al (2009) Acceptable risk of contact allergy in the general population assessed by the CE-DUR – a method to detect and categorize contact allergy epidemics based on patient data. *Regul Toxicol Pharmacol* 54:183–187
35. Thyssen JP, Linneberg A, Menné T et al (2009) The prevalence and morbidity of sensitization to fragrance mix I in the general population. *Br J Dermatol* 161:95–101
36. Hermann-Kunz E (2000) Allergische Krankheiten in Deutschland. Ergebnisse einer repräsentativen Studie. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 43:400–406
37. Schnuch A, Mildau G, Kratz EM, 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 Dermatitis* 65:167–174
38. Schnuch A, Geier J, Gefeller O, Uter W (2005) Eine heimtückische und häufige Nebenwirkung: Das Ekzemtherapeutikum Bufexamac verursacht selbst Kontaktallergien. Ergebnisse des IVDK. *Dtsch Med Wochenschr* 130:2881–2886
39. Uter W, Schnuch A (2011) EMA revokes marketing authorization of bufexamac. *Contact Dermatitis* 64:235–236
40. Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ (2007) Majantol – a new important fragrance allergen. *Contact Dermatitis* 57:48–50
41. Anonymous (2004) Zwölftes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 30. Juli 2004. *Bundesgesetzblatt Teil I Nr 41:2031–2053*
42. Anonymous (2001) Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the member states relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Official J European Union* L121:34–44
43. Anonymous (2003) Directive 2003/15/EC of the European Parliament and of the Council of 27 February 2003 amending Council Directive 76/768/EEC on the approximation of the laws of the member states relating to cosmetic products. *Official J European Union* L66:26–35