

ANTWORT AUF DAS ÖFFENTLICHE KONSULTATIONSDOKUMENT ÜBER DIE
VEREINFACHUNG DER KOSMETIKRICHTLINIE 76/768/EWG

AXEL SCHNUCH¹

Vorbemerkung:

Als Wissenschaftler und Dermatologe sehe ich mich aufgefordert, an der Konsultation teilzunehmen. Die Kompetenz kann abgeleitet werden von meiner Tätigkeit als Leiter eines großen, multizentrischen Überwachungssystems mit z.Zt. 47 Kliniken Deutschlands, Österreichs und der Schweiz. Ich war u.a. tätig als externer Consultant für das vom Europarat initiierte Pilotprojekt „Cosmetovigilance“ und als Experte der Bundesrepublik Deutschland in der Working Party der EU-Kommission, z.B. bei dem Treffen am 8.12.2005 in Brüssel. Zahlreiche Publikationen aus dem IVDK berühren Themen der Cosmetovigilance bzw. der Sicherheit von Kosmetika²

Antwort zu Punkt 4 (Definitionen):

- hazard eines Stoffes
- risk eines Produktes, das den Stoff enthält
- concern (Bedingungen dafür)
- Sicherheit (ein Produkt kann wegen sehr geringer Konzentration sicher sein (ohne risk), obwohl ein hazard identifiziert wurde. Ist ein Produkt sicher, wenn 99.99% der Verbraucher das Produkt tolerieren, oder nur 99% oder nur 90% ?
- regulation (unterschiedliche Stufen)
- Marktüberwachung (verschiedene Möglichkeiten, Ansprüche an die Qualität und das quantitative Ausmaß)

Antwort zu Punkt 5 ((Definition von Stoffgruppen unabhängig vom Zweck seines Einsatzes)

Ich würde eine solche Definition unbedingt begrüßen. Die Beurteilung eines Stoffes (hazard) ist unabhängig vom Einsatz. Zum Beispiel wird Benzylalkohol als Konservierungsstoff und als Duftstoff eingesetzt. BA wird einmal als Duftstoff reguliert, und einmal als Konservierungsstoff. Eine unterschiedliche Behandlung ist widersinnig.

¹ Prof. Dr. med. Axel Schnuch
IVDK-Zentrale /Universität Göttingen
Iniv.-Hautklinik
von Siebold Str. 3
D 37075 Göttingen
aschnuch@med.uni-goettingen.de

² Axel Schnuch, Wolfgang Uter, Johannes Geier, Holger Lessmann, Peter J Frosch
Sensitization to 26 fragrances to be labelled according to current European regulation.
Results of the IVDK and review of the literature. Contact Dermatitis (2007) im Druck.

Allerdings kann der unterschiedliche Zweck zu ganz unterschiedlichen Konzentrationen (risk) führen. Dies sollte in der Beurteilung der Produktsicherheit (an anderer Stelle) berücksichtigt werden

Antwort zu Punkt 8 (Herstellerverantwortung)

Die Festlegung der Verantwortlichkeit zur Einhaltung der Richtlinie wäre zu begrüßen, vorausgesetzt, die Vorgaben der Richtlinie sind klar genug und umfassend genug (siehe z.B. Punkt 9)

Antwort zu Punkt 9 (Stärkung der technischen Dokumentation)

Neben dem Anforderungskatalog des SCCP und der REACH – Verordnung sollte sich der jeweils aktuelle Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis in der Dokumentation zu dem Produkt wiederfinden (siehe z.B. deutsche Gefahrstoffverordnung § 5). Beispiel:: Ein prädiktiver Tierversuch kommt bei einem Stoff zu einem negativen Ergebnis hinsichtlich von Sensibilisierungen). Spätere Beobachtungen am Menschen belegen aber die Sensibilisierungseigenschaften³. Umgekehrt müßten Beobachtungen am Menschen auch zu einer Revision einer vorgenommenen Einschätzung führen, wie im Falle einiger der 26 zu deklarierenden, angeblich „allergenen“ Duftstoffe (Siehe Fußnote 2).

Antwort zu Punkt 11 (Koordinierung der Kooperation zwischen den Mitgliedsstaaten)

Eine Koordination wäre zu begrüßen.

Antwort zu Punkt 13 (Beurteilung der Sicherheit von Bestandteilen durch zuständige Behörden).

Vorausgesetzt, die Produktinformationsakte enthält tatsächlich alle relevanten Informationen. Die Behörde sollte aber ermächtigt sein, die Evidenz der in der Akte enthaltenen Informationen selbst zu bewerten. Beispiel: Nicht jeder Stoff mit einem (einigen, mglw. nur grenzwertigen) positiven Maximierungstest ist ein Sensibilisator⁴. Auch die Bewertungen eines Herstellers, auch die Einstufungen des SCCP müssen hinterfragbar, kritisierbar und korrigierbar sein.

Antwort zu Punkt 14 (Verstärkung von Elementen der Kosmetikrichtlinie).

Im Bereich der Cosmetovigilance sehe ich die Notwendigkeit einer Verbesserung. Es reicht zur Postmarketing surveillance .m.E nicht aus, daß die bei den Herstellern eingehenden Meldungen dokumentiert und zugänglich gemacht werden, so begrüßenswert diese Regelung gegenüber früher ist. Der Grund: Meldungen/Beschwerden von Verbrauchern spiegeln nur unzureichend das tatsächliche Nebenwirkungsgeschehen ab. Sie sind quantitativ und qualitativ unzureichend. Im Sinne der Verantwortung der Hersteller sollten diese verpflichtet werden, z.B. in Eigenverantwortung an einem unabhängigen, neutralen Aufklärungssystem mitzuwirken, wie

³ Z.B. Menne T, Wahlberg JE. Risk assessment failures of chemicals commonly used in consumer products. Contact Dermatitis 2002; 46: 189-190.

Axel Schnuch, Johannes Geier, Wolfgang Uter, Peter J Frosch. Majantol ® - a new important fragrance allergen. Contact Dermatitis (2007), im Druck

⁴ Schnuch A, et al. When should a substance be designated as sensitizing for the skin ('Sh') or for the airways ('Sa')? Hum Exp Toxicol 21: 439-444 (2002)

z.B. dem IDOK-System in Deutschland (Artikel in der Anlage)⁵. Der wesentliche Vorteil ist, daß Informationen zu ein und demselben Stoff von ganz unterschiedlichen Herstellern/Anwendern eingehen, und damit (sowohl im positiven wie im negativen Sinne) die Datenbasis ausreichend groß wird. Darüber hinaus erfolgt der Aufklärungsprozess herstellerunabhängig, harmonisiert und standardisiert. Lediglich *sehr* große Hersteller mögen über eine ausreichend große Fallzahl verfügen, die Ihnen eine faktenbasierte Entscheidung ermöglichen. (2 Fälle zu einem Stoff bei einer Firma sind vielleicht harmlos, aber bei 20 Herstellern wären dies schon 40 Fälle, und damit ein Signal. Und wenn ein Hersteller kein Signal erkennt, dann bedeutet dies noch nichts für die Sicherheit. Aber bei 20 Herstellern ohne Signal wäre dies immerhin eine wichtige Information.

Bis jetzt ist die Teilnahme am IDOK-System freiwillig.

Die Frage ist, wie und ob die Hersteller in den Mitgliedstaaten dazu gebracht werden können, sich ein solches System zuzueignen.

Ein wesentlicher Punkt zur Beurteilung des Risikos wäre die Kenntnis zur Exposition. Die Hersteller sollten die Daten zum Einsatz eines Stoffes offen legen, dazu auch die Einsatzkonzentration. Beispiel: Eichemoos war in einer unserer Untersuchungen das bei weitem häufigste Allergen bei Individuen mit einer Duftstoff-Mix Allergie. Im Duftstoff-Markt spielt es aber von der Einsatzmenge her eine verschwinden geringe Rolle. Daraus folgt: Es ist ein sehr problematisches Allergen. Umgekehrtes gilt z.B. für Geraniol: Sehr häufiger Einsatz, aber viel seltener Allergien⁶.

Weitere Aspekte der Verbesserungsmöglichkeiten der Cosmetovigilance sollten jedoch nicht Gegenstand der Richtlinie sein, sondern in der Kompetenz der Mitgliedsstaaten verbleiben. (Als Anlage ist ein „integriertes Konzept zur Cosmetovigilance“ beigefügt, so wie es auf freiwilliger Basis in Deutschland existiert).

Antwort zu Punkt 15 („kompromisslose Sicherheit“)

Eine derartige Klarstellung wäre sicher hilfreich. Dabei müsste klar gestellt werden, ob kompromisslos, wie der Begriff vorgibt, eine Hundertprozentige Sicherheit impliziert/implizieren kann, oder ob doch Einschränkungen erforderlich sind. Beispiel: Zu einem Stoff sind in den letzten 20 Jahren 3 Fälle von Kontaktallergie beobachtet worden, trotz breitester Verwendung. Wäre dann der Stoff unsicher? Gesichtspunkte der individuellen Suszeptibilität fehlten bisher gänzlich in der Diskussion. Wir haben in mehreren Studien belegen können, daß es Fälle graduell unterschiedlicher Suszeptibilität gibt. Sie kann extrem ausgebildet sein.⁷

Antwort zu Punkt 16 (fehlende Daten)

⁵ Lessmann H, Uter W, Geier J, Schnuch A. Die Informations- und Dokumentationsstelle für Kontaktallergien (IDOK) des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK). *Dermatosen* 54: 160-166 (2006).

⁶ Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Frosch PJ, Uter W. Contact allergy to fragrances: frequencies of sensitization from 1996 to 2002. Results of the IVDK. *Contact Dermatitis*, 50: 65-76 (2004)

⁷ Axel Schnuch, Jochen Brasch, Holger Lessmann, Johannes Geier, Wolfgang Uter: A further characteristic of susceptibility to contact allergy: Sensitization to a weak contact allergen is associated with polysensitization. *Contact Dermatitis* (2007), im Druck

Im Prinzip könnte man annehmen, daß fehlende Daten für die Annahme fehlender Sicherheit spricht. Hier kommt es aber auf eine Fall zu Fall Beurteilung an. Welche Daten müssen in welcher Qualität vorliegen ? Sind Plausibilitätsschlüsse möglich ? Muß nicht auch die Erfahrung einfließen, wenn ein Stoff, der über 50 Jahre eingesetzt wurde, in bestimmten Bereichen zu keinerlei Problemen geführt hat? Diese Betrachtung gilt natürlich nicht für Endpunkte wie Cancerogenität....

Antwort zu Punkt 17 (Positivliste)

Im Prinzip könnten Positivlisten die Sicherheit erhöhen, aber entscheidend ist, welche Maßstäbe dabei gelten. Es ist nicht unbedingt gesagt, daß eine Sicherheitsbewertung durch das SCCP unangreifbar der letzte Schluß der Erkenntnis ist. Welcher wissenschaftliche Kontrollmechanismus existiert (wie er z.B. in der wissenschaftlichen Diskussion mit Publikationen und peer-review besteht), um z.B. sicher zu stellen, daß alle relevanten Informationen in die Entscheidungsfindung einfließen. Die SCCP-Bewertungen müssten hinterfragbar sein, z.B. durch nationale Behörden (siehe z.B. Punkt 13)

Allgemeine Frage meinerseits:

Wie weit soll das Mandat der Richtlinie gehen ? (siehe „kompromisslose Sicherheit“). Soll im Sinne des fürsorglichen, patriarchalischen Staates alles, was „unsicher“ ist reguliert werden ? Hat der Verbraucher/Bürger nicht das Recht, ganz bewusst ein Risiko einzugehen – vorausgesetzt, er ist penibel darüber aufgeklärt ?, wenn er sich von der Verwendung eines Produktes einen Vorteil verspricht, auf den er/sie nicht verzichten will ?

Dies ist eine politische und kulturelle Frage, die allerdings nicht in die Kompetenz eines Dermatologen fällt (auch wenn diese oftmals meinen, sie hätten ein Mandat für die Frage)

Göttingen, 16.3.2007

Integrated concept of COSMETOVIGILANCE

- a) consumer
- b) industry
- c) dermatologists
- d) other physicians



I. Cosmetovigilance: the role of dermatologists

DATA

Data generated in the process of dermatological diagnosis:

1. The culprit agent (allergen)
2. The causal exposure (e.g. moisturizer)

can be used for surveillance

Surveillance: **OBJECTIVES**

- To show the persistence of a real problem
- To put into perspective an assumed problem
- To identify emerging problems
- To monitor trends
- To prove the success of interventions

SURVEILLANCE:

4. to monitor trends

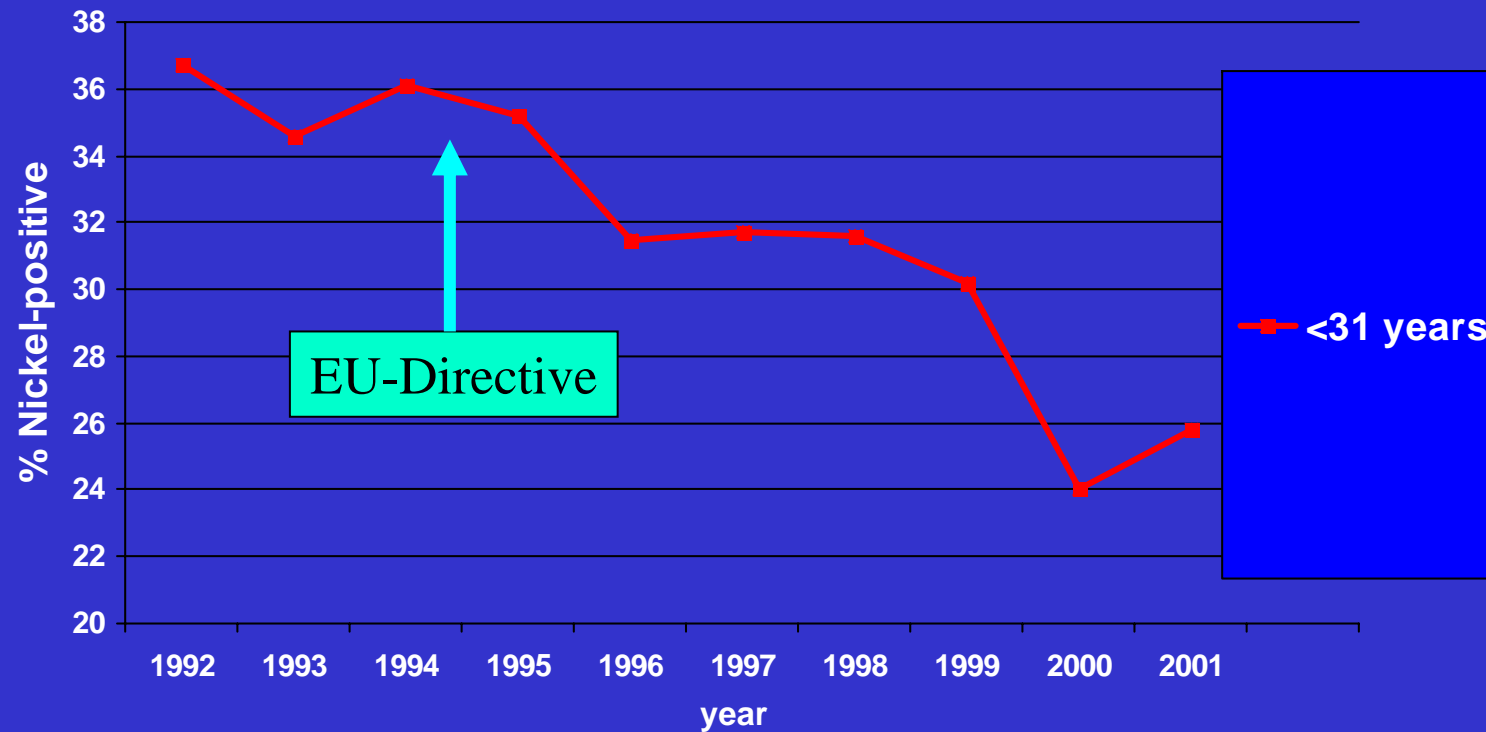
Allergen	Trend		years
Fragrance Mix	10.1	13.1	4
Oil of Turpentine	0.4	4.3	4
Methyldibromoglutaronitril / PE)	1.1	4.4	8
Hair dyes in clients	8.7	18.1	8
Textile dye Disperse Blue 106/124	1.1	6.7	5
Bronopol	0.8	1.4	2

IVDK-Data: published
(www.ivdk.org)

SUCCESS OF INTERVENTIONS

Nickel sensitization in women

(IVDK 1992 - 2001)



Further OBJECTIVE:

Evaluation of the pre-marketing risk assessment !

Post-marketing **Cosmetovigilance** is a tool for the retrospective evaluation of pre-marketing risk assessment. As such, it must meet standards of scientific validity in dermatology and epidemiology.

Whether the predictions of risk assessment are right - or are contradicted later by experience is an important, but for the time being unanswered question.

However, both consumers and industry have a right to insist on sound scientific data.

Therefore:

Cosmetovigilance must meet

scientific standards

in dermatology

and (!)

epidemiology

Strategy of surveillance („active“ versus „passive“)

Example: ACD caused by an “anti-eczema” cream

PASSIVE:

Number of cases notified to the Drug Commission of the German Medical Association (1999 – 2004):

26

ACTIVE

Number of cases diagnosed in the IVDK (1999- 2004):

560

Dtsch. Med. Wochenschr. (in print)

There is no reason to assume that passive cosmetovigilance systems would perform better.

A stylized map of Europe with a blue background and white outlines of the continents. The map is centered behind the text boxes.

ESSCA

European Surveillance System on Contact Allergies

EU-project 2002-2004

Coordination:

Axel Schnuch (Göttingen),

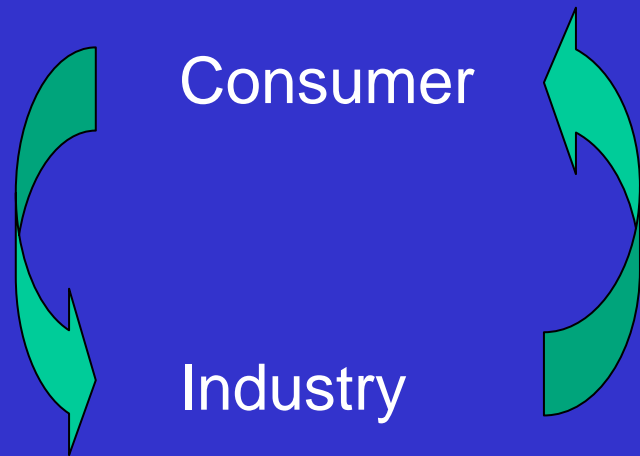
Wolfgang Uter (Erlangen)

www.essca-dc.org

First Results from 9 European countries:

Contact Dermatitis **2005**; 53: 136-145

II. Cosmetovigilance:and the role of the consumer ?



Existing system

Cosmetovigilance ?

Service for the consumer
and for industry!

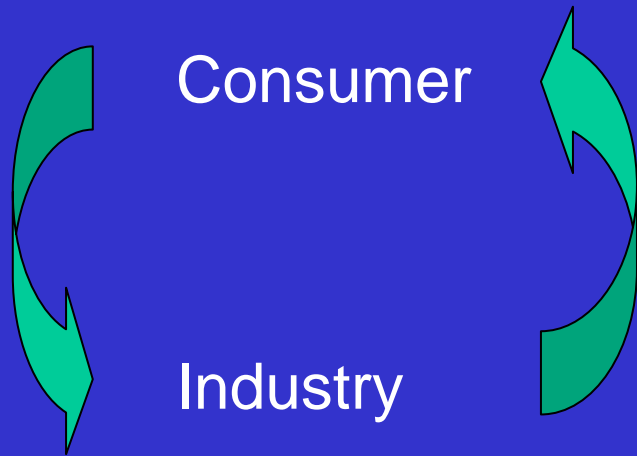
The consumer files a complaint, which may be a true undesired effect, to the manufacturer. The manufacturer is obliged to register the notification as a „case“. He will try to get further information from the consumer. He is obliged to make all cases accessible to the public, be it a client, the media or be it administration.

However, data quantity and data quality are entirely **insufficient** to draw conclusions for preventive action. Therefore the existing system can hardly be called cosmetovigilance. I would rather characterize it as a service for the individual consumer, and as a feed-back to industry enabling it to address possible soft spots in product quality. As such it may be useful.

There are three possibilities to improve the system:

II. Cosmetovigilance:and the role of the consumer ?

Possible improvement (1)

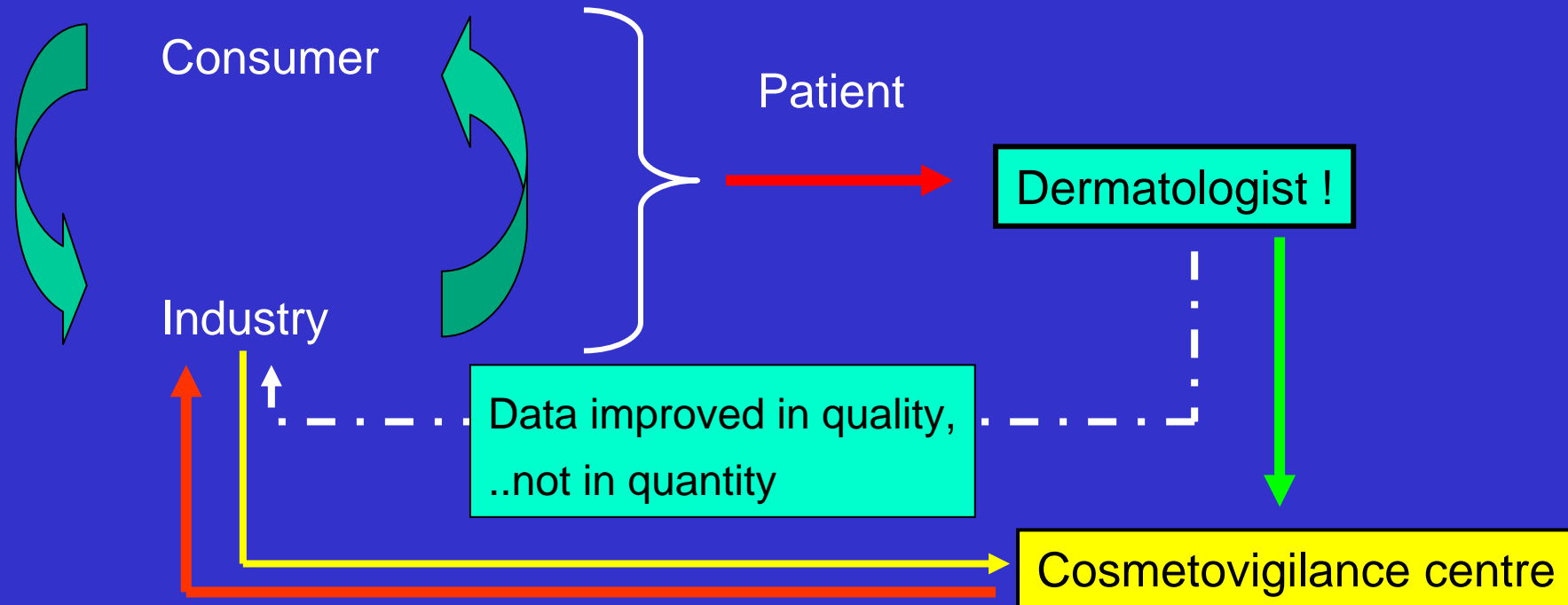


1. If data registered by the different manufacturers are **pooled and analyzed regularly** (e.g. by a cosmetovigilance agency), then data quantity will increase, although - unfortunately - the quality of data will remain very low.

Data quantity, but not quality would improve

Cosmetovigilance:and the role of the consumer ?

Possible improvement (2)



2. The consumer may consult a dermatologist either on his own initiative or on recommendation by the manufacturer. The consumer is now treated as a patient and the complaints could be substantiated. The result should be reported to the manufacturer. The "case" registered there would become much more informative. At the same time the dermatologist should inform the cosmetovigilance centre, although I remain pessimistic about the willingness of dermatologists to cooperate (see my remarks on passive surveillance)

However, as these cases - now in a better state of evidence - are stored by industry, it is now worthwhile to use them for cosmetovigilance. Industry may notify these cases to a cosmetovigilance centre, or preferably, the cosmetovigilance centre collects regularly („actively“) the cases.

Cosmetovigilance:and the role of the consumer ?

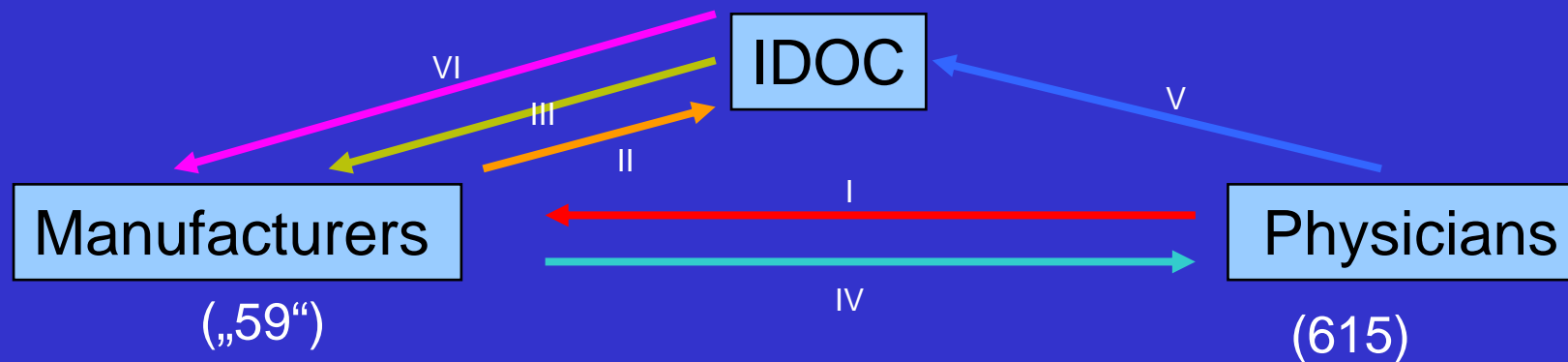
Possible improvement (3)



The problem: Testing single ingredients of a product

3. The work of the dermatologist and the collaboration with industry can still be improved. After having observed a reaction to a cosmetic, the physician will be interested to test the single ingredients to identify the culprit agent. It may be that neither the physician nor the manufacturer exactly know the suitable concentrations and vehicles. IDOC (see next page) is informed and gives recommendations. Accordingly the patch test preparations are delivered by industry and tested by the physician. Results are reported to IDOC and submitted with comments to the manufacturer.

Information- and Documentation Office on Contact allergy



- I. Request of physician to manufacturer
- II. Report of manufacturer to IDOC
- III. Test recommendation back to manufacturer
- IV. Provision of test substances for physician by the manufacturer
- V. Physician reports test results to IDOC
- VI. Results with comments submitted to manufacturer by IDOC

Advantages of IDOC

Harmonised / standardised testing **in the whole country**
 (“Kiel - versus München”) and **independent from**
manufacturers (“Henkel versus Beiersdorf”)

More cases per substance (= **earlier sentinel signal**)

New allergens are picked up (**new compounds!**)

Integrated concept of COSMETOVIGILANCE (1)

1. Dermatologist - based NETWORK

a) Active surveillance

Based on a critical analysis of different approaches of cosmetovigilance an integrated concept of cosmetovigilance is proposed, which should contain a dermatologist NETWORK, preferably an active one as established in the allergy centre in Denmark, or the IVDK or ESSCA

b) „Intensified passive“ surveillance (e.g. French „REVIDAL“)

If such active Networks cannot be realized, the NETWORK of highly motivated dermatologists, like those assembled in the Revidal Group, may be a realistic alternative. This could be called „*intensified passive*“.

c) Ad hoc studies performed by groups of experts (National or European)

In the lack of such Networks, a third alternative is worth to be considered: *Ad hoc* networks may be established by groups of experts focussing for a limited time on a specific question (e.g. preservatives) and answering the question by performing a study. Although this approach will not meet the needs of a cosmetovigilance system - as there is no continuous surveillance - the results of such studies may be helpful to give advice and to support decisions

Integrated concept of COSMETOVIGILANCE (2)

2. „passive“ Consumer / Industry/ Dermatologist -based NETWORK

In addition, passive consumer / Industry / dermatologist based networks should have their place in a cosmetovigilance system.

The Network may be established

- a) through the voluntary cooperation of industry via a neutral institution like the German IDOC, or
- b) through the collection of all cases registered by a cosmetovigilance centre. In this case manufacturers would necessarily be members of a network obliged by law to participate.

Integrated concept of COSMETOVIGILANCE (3)

3. Other sporadic cases (*all physicians*)

One question remains: what to do with those extremely rare cases of undesired effects not affecting the skin, but other organs ? In saying „rare“ I do not only refer to established knowledge or experts from the Netherlands(*), but I appeal to the common sense: Cosmetics are applied to the skin ! Where do we expect the undesired effects to occur ?

Now: what to do with these rare, nevertheless *possibly serious cases* ? Two possibilities are conceivable:

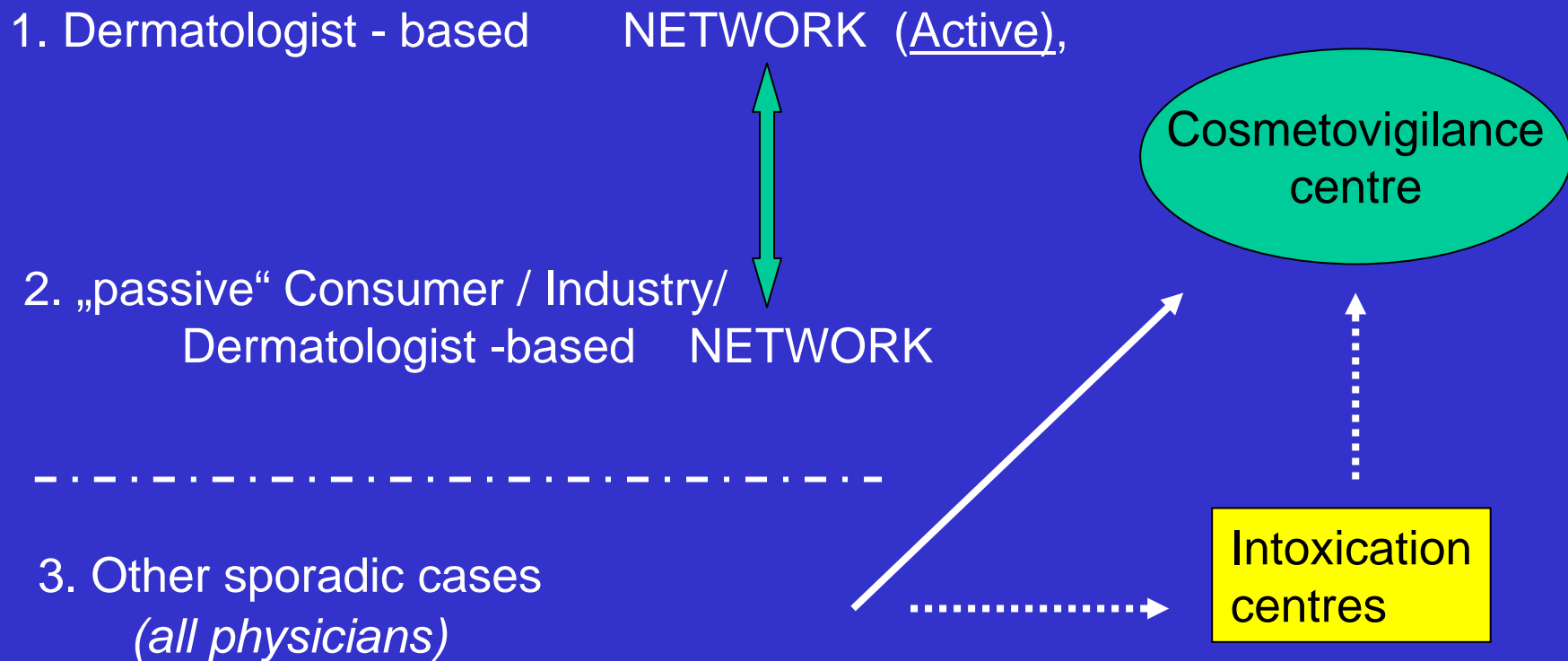
They are notified by a physician to the cosmetovigilance centre directly, or they are primarily notified to the existing intoxication centres (see next page). It is my personal opinion that the latter solution is preferable as these centres have the expertise and experience how to manage urgent cases of intoxication. It is more a political and economical question, if a country prefers to install experts of toxicology additionally in the cosmetovigilance centre to manage these (rare) cases caused by cosmetics.

At any rate, there should be continuous exchange of data.

* „Systemic reactionsare rare“ (A. de Groot, J.W. Weyland, J.P. Nater 1994, p. 440)

Integrated concept of COSMETOVIGILANCE

(Summary)



*Cosmetovigilance should cover all 3 areas:
the 1st is essential
2nd and 3rd are supportive, but taken alone insufficient*

Finally:

The critical standard to evaluate any surveillance system:

„...collection and analysis should not be allowed
to consume resources if action does not follow“

(Foegen et al 1976)

...but still having in mind:

Cosmetovigilance must meet scientific standards
in dermatology and epidemiology

Die Informations- und Dokumentationsstelle für Kontaktallergien (IDOK) des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK)

H. Lessmann¹, W. Uter², J. Geier¹ und A. Schnuch¹

¹Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK) an der Universität Göttingen, Göttingen, ²Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie, Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen

Schlüsselwörter

Cosmetovigilance – Diagnostik – Epikutantest – Kontaktekzem – Kontaktsensibilisierung – Kosmetika

Key words

cosmetics – cosmetovigilance – contact dermatitis – contact sensitization – diagnosis – patch test

Die Informations- und Dokumentationsstelle für Kontaktallergien (IDOK) des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK)

Unverträglichkeitsreaktionen auf Kosmetika sind meist irritativer Natur. Da es sich aber bei der Diagnose "irritative Kontaktdermatitis" um eine Ausschlussdiagnose handelt, ist es erforderlich, die Frage nach einer Kontaktallergie gegen eines der Produktbestandteile zu beantworten. Gelingt dies nicht mit der Epikutantestung kommerzieller Allergene, stellt sich die Notwendigkeit einer zusätzlichen Testung der Einzelbestandteile ("Aufschlüsselung des Produktes"). Die "Informations- und Dokumentationsstelle für Kontaktallergien" (IDOK) hat die Funktion, die kausale Aufklärung einer vermuteten "Unverträglichkeit" auf ein Kosmetikum zu unterstützen. Dabei wirken der Hersteller, ein zur fachlichen Diagnostik eingeschalteter Arzt und IDOK zusammen. Bisher wurden 1.160 Anfragen von 775 Dermatologen an 53 Hersteller registriert und zu 639 Anfragen (55%) liegen Rückmeldungen vor. Die Anfragen betrafen mehr als 1.100 verschiedene Produkte mit mehr als 1.600 Inhaltsstoffen oder Rohstoffgemischen. IDOK gewährleistet nicht nur die notwendige Standardisierung der Testungen. Sie ermöglicht außerdem eine flächendeckende Erfassung von vermuteten allergischen Unverträglichkeiten und eine Überwachung im Sinne einer "Cosmetovigilance", die frühzeitig "neue" Kontaktallergene entdecken und in ihrer Bedeutung beurteilen kann. Gleichzeitig können dabei die Testempfehlungen validiert und ggfs. optimiert werden.

The Information and Documentation Center for Contact Allergy (IDOK) of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK)

Most adverse skin reactions to cosmetics are of irritant nature. However, irritant contact dermatitis is diagnosed by excluding contact allergy, in this case due to component(s) of the product. If patch testing with commercially available allergens does not yield a positive result related to the culprit product(s), an additional break-down test with the single ingredients of the product is necessary. The Information and Documentation Center for Contact Allergy (IDOK) supports the work-up of adverse skin reactions to cosmetics by providing cooperation between producers, the physician consulted, and IDOK. Up to now, 1,160 inquiries from 775 dermatologists to 53 producers have been registered. A feedback regarding test results was obtained in 639 cases (55%). The inquiries concerned more than 1,100 different products with more than 1,600 substances or raw material mixtures. IDOK contributes to the necessary standardisation of the test procedure. Moreover, suspected allergic intolerance reactions are collected and analysed in terms of "cosmetovigilance". "New" contact allergens can be detected and assessed early. Existing recommendations for patch testing allergens involved, which are not yet available commercially, can be validated and optimised.

In der dermatologischen Praxis berichten Patienten gelegentlich über Unverträglichkeitsreaktionen auf Kosmetika oder Körperpflegemittel im Sinne eines akuten oder

chronischen Kontaktekzems. In einer schwedischen Untersuchung mit 1.075 epikutan getesteten Patienten gaben 47,3% von ihnen an, Kosmetika oder Körperpflegemittel nicht vertragen zu haben [1]. Wenngleich wahrscheinlich häufiger eine irritative als eine allergische Genese vorliegt [2], ist oft eine Epikutantestung zur weiteren diagnostischen Klärung indiziert. Üblicherweise erfolgt dabei die Applikation einer "Standardreihe" sowie weiterer, geeigneter Testreihen, möglichst den Empfehlungen der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) folgend [3]. Derartige Testreihen enthalten die aktuell als wichtige Allergene eingeschätzten Substanzen, jedoch beileibe nicht alle in Frage kommenden potenziellen Kontaktallergene, so dass hier eine diagnostische Lücke klafft. Diese kann geschlossen werden, wenn Produkte epikutan mitgetestet werden, die der Dermatologe im Verdacht hat, das vorliegende Kontaktekzem (mit) ausgelöst zu haben.

Während kommerziell erhältliche, für die Epikutantestung zugelassene Testzubereitungen hinsichtlich der Reinheit der Substanz, der Konzentration und des Testvehikels für den Nachweis einer entsprechenden Sensibilisierung fast immer als geeignet gelten können, stellen von den Patienten mitgebrachte Produkte zuweilen ein Problem dar: Bei einigen Produktarten (z.B. Duschgele, Shampoos) besteht bei unzureichender Verdünnung im okklusiven Epikutantest die Gefahr irritativer bis toxischer Testreaktionen, wobei dieses "falsch-positive" Ergebnis möglicherweise als allergische Reaktion missdeutet wird. Möglich sind aber auch falsch-negative Reaktionen auf einen relevanten Inhaltsstoff, der durch die notwendige Verdünnung des Gesamt-Produktes so weit mit verdünnt wurde, dass er unter Testbedingungen nicht mehr zu einer kontaktallergischen Testreaktion führt, wohl aber bei der praktischen Anwendung. Dennoch ist die Testung "patienteneigener Produkte" eine wichtige diagnostische Ergänzung, für die praktische Empfehlungen existieren [4, 5]. Auswertungen der Ergebnisse derartiger Testungen aus dem IVDK konnten den Nutzen gerade für den Bereich der Kosmetika, Körperpflegemittel und parfümierten Produkte belegen [6, 7].

Gelingt es mit der Epikutantestung kommerzieller Allergene nicht, den oder die für

die vermutete Allergie verantwortlichen Stoff(e) aufzufinden, stellt sich die Notwendigkeit einer zusätzlichen Testung der Einzelbestandteile ("Aufschlüsselung des Produktes"), vor allem dann, wenn die Vortestung mit dem Fertigprodukt positiv war oder Anamnese und klinisches Bild den Verdacht einer Sensibilisierung weiterhin stützen. Das Ergebnis dieser Testung ist von prognostischer Bedeutung: Nur nach Identifikation des Allergens oder der Allergene ist der Patient in der Lage – dank der qualitativen Volldeklaration nach INCI – die Substanz(en) zu meiden, und damit Rückfälle seines allergischen Kontaktekzems zu verhindern. Daher wird der betreffende Dermatologe in der Regel eine Aufschlüsselung der Einzelsubstanzen des Produktes von der Herstellerfirma anfordern. Das Vorgehen der Firmen daraufhin ist unterschiedlich: Teilweise werden die Grundstoffe (Reinsubstanzen) versandt und zum Teil werden "testfertig verdünnte" Proben zur Verfügung gestellt, wobei häufig die Einsatzkonzentration der Stoffe in den verdächtigten Fertigprodukten verwendet wird. Der Versand erfolgt jedoch manchmal auch ohne weitere Angaben – z.T. mit kodierter Bezeichnung, wobei allenfalls das Lösungsmittel und die Konzentration deklariert werden – und unter Umständen ohne dass ersichtlich ist, nach welchen Kriterien die Zubereitung erfolgte.

Die "Informations- und Dokumentationsstelle für Kontaktallergien" (IDOK) hat in dieser Situation die Funktion, die kausale Aufklärung einer vermuteten "Unverträglichkeit" auf ein Kosmetikum zu unterstützen. Dabei wirken der Hersteller, ein zur fachlichen Diagnostik eingeschalteter Arzt und IDOK zusammen.

Die Ergebnisse der Aufschlüsselungstestung dienen jedoch nicht nur der Diagnostik im Einzelfall, sondern werden in geeigneter Form dokumentiert und zentral gesammelt. Auswertungen dieser Daten können nicht nur der Produktüberwachung dienen, sondern auch zu einer Aktualisierung der existierenden Testreihen Anlass geben und zum Einschluss "neuer Allergene", die wiederholt positiv getestet wurden, führen. Im Folgenden wird dieser Ansatz näher vorgestellt und diskutiert.

Methodik

Die Informations- und Dokumentationsstelle für Kontaktallergien (IDOK) des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK, www.ivdk.org) wurde 1997 auf Initiative des Industrieverbands Körperpflege und Waschmittel (IKW; www.ikw.org) mit drei Zielsetzungen gegründet:

- Zusammenarbeit mit Herstellern von Kosmetika und Körperpflegemitteln (Mitgliedsfirmen des IKW) bei der Bereitstellung testfertiger Probenserien für den oben dargelegten Zweck.
- Die wissenschaftliche Auswertung der bewerteten Epikutantest-Ergebnisse soll auch eine Unterstützung der o.g. Hersteller im Sinne einer post-marketing Surveillance der Sicherheit ihrer Produkte ermöglichen.
- Die Auswertung ausreichend großer Datenmengen soll zusätzlich dem Auffinden neuer Allergene dienen, die allein mit den sporadischen Testungen in den einzelnen Firmen in ihrer Bedeutung möglicherweise erst spät erkannt werden. Gleichzeitig sollen die Ergebnisse auch dazu dienen, die Zuverlässigkeit der Testzubereitungen zu überprüfen und die Testempfehlungen zu standardisieren.

Bevor ein aufgeschlüsselter Epikutantest angestrebt oder durchgeführt wird, sollten zunächst einige grundlegende Fragen geklärt sein, um sicherzustellen, dass diese Testung tatsächlich notwendig und sinnvoll ist und die sehr aufwendige Herstellung der oft zahlreichen Testzubereitungen nicht unnötig erfolgt:

- Die Indikation zur Testung der Einzelkomponenten sollte sich stets aus der Anamnese eines Arztes ergeben. Die Pa-

tientin oder der Patient muss daher zuvor einen Dermatologen aufgesucht haben. Die direkte Anfrage durch einen Patienten ist kein hinreichender Grund, eine Testung durchführen zu lassen. In diesem Fall sollte die Patientin/der Patient an einen Dermatologen verwiesen werden, der ggf. die Indikation zur Testung stellt.

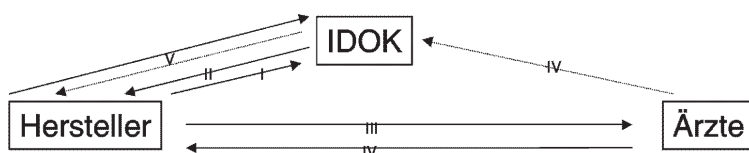
- Voraussetzung für die aufgeschlüsselte Testung ist, dass das vom Arzt verdächtige Produkt (oder die verdächtigten Produkte) sicher zuzuordnen ist, am besten unter Nennung der Chargen-Nummer(n). Werden mehrere (unterschiedliche) Produkte genannt, sollte dies vom Arzt begründet sein.
- Außerdem sollte eine Testung nur bei einer der folgenden, durch den Arzt ermittelten Konstellationen erfolgen:
 - Es liegt eine mit dem Produkt assoziierte aktuelle Hautveränderung vor oder
 - es besteht ein begründeter anamnestischer Verdacht auf eine frühere mit dem Produkt assoziierte Hautveränderung oder
 - es liegt ein positiver oder ein nicht eindeutiger Epikutantest (bei anamnestischem Verdacht) mit dem Produkt vor oder
 - es liegen hinweisende Vorbefunde aus einem Anwendungstest (ROAT) vor und
 - die Testung mit kommerziellen Allergenen erfasste nicht alle potenziell sensibilisierenden Inhaltsstoffe oder ergab fragliche Ergebnisse.

Der Hautzustand des Patienten soll zum Zeitpunkt der Testung wieder normalisiert sein (optimal wäre ein 2-monatiger, hauterscheinungsfreier Zeitraum). Außerdem sollte die Haut nicht stärker gebräunt sein und es sollte keine zeitnahe Kortikoid-Behandlung erfolgt sein [3].

Wegen der Gefahr der Sensibilisierung durch den Test ist insbesondere bei der Testung von Haarfarbkomponenten (oxidative Haarfarben) eine strenge Indikationsstellung notwendig.

Eine “prophetische Testung” ist keine Indikation für eine aufgeschlüsselte Testung!

Das weitere Verfahren ist wie in Abbildung 1 dargestellt organisiert.



- I: Meldung des Herstellers an die IDOK
- II: Testempfehlung der IDOK an den Hersteller
- III: Bereitstellung der Testsubstanzen durch den Hersteller
- IV: Arzt meldet Testergebnis an Hersteller/IDOK
- V: Austausch der Ergebnisse zwischen IDOK u. Hersteller

Abb. 1. Arbeitsweise des IDOK-Systems.

Für die Erfassung, Bearbeitung und spätere Auswertung werden der IDOK vom Hersteller die folgenden Angaben zu der vermuteten Unverträglichkeit und zu dem verdächtigten Produkt übermittelt:

- Arztname und Anschrift sowie alle Angaben des Arztes zum Krankheitsbild soweit diese vom Arzt mitgeteilt wurden. Patientendaten werden nicht übermittelt, außer ggf. einer Patienten-Stammmnummer zur späteren Identifikation bei Rückfragen an den Arzt;
- Produktname und Produktkategorie;
- ggf. interne Fall-Identifikationsnummer des Herstellers;
- Qualitative Zusammensetzung nach INCI-Nomenklatur in abnehmender Konzentration; nach Möglichkeit auch mit Angaben dazu, welche Inhaltsstoffe in weniger als 0,1% enthalten sind;
- Angabe, ob einzelne Inhaltsstoffe und wenn ja, in welcher Form vorformuliert sind (z.B. Panthenol in Wasser);
- Zusammensetzung von Rohstoffgemischen nach Möglichkeit mit (halb-)quantitativen Angaben;
- Angabe zu Inhaltsstoffen von Pflanzenprodukten bzw. -extrakten oder zur Gewinnungsmethode und zur Löslichkeit;
- Angaben zur Zusammensetzung der verwendeten Parfum-Zubereitung(en).

Die IDOK beurteilt, *welche* der enthaltenen Substanzen getestet werden sollten und stellt für den individuellen Fall zur weiteren Verwendung (s.u.) ein Testprotokollformular mit Auflistung der Testkonzentrationen der zu testenden Stoffe und der empfohlenen Vehikel zusammen. Die Auswahl der Testkonzentrationen und Vehikel erfolgt anhand von Angaben in der Literatur [8, 9], den Erfahrungen der Hersteller, Erfahrungen in den Kliniken des IVDK oder in Analogie zu etablierten Testzubereitungen von chemisch ähnlichen Substanzen. Bei unklaren Angaben zu Rohstoffgemischen oder nicht näher definierten Extrakten erfolgt eine Rückfrage beim Hersteller. Für den Epikutantest sind in der Regel Zubereitungen in Vaseline am praktikabelsten. Bei galenischen Problemen (z.B. falls sich Testzubereitungen in Vaseline entmischen) kann nach Rücksprache mit der IDOK ein anderes Vehikel gewählt werden. Der

pH-Wert von wässrigen Lösungen sollte im Bereich von pH(3–)4 bis pH8(–9) liegen.

Die Herstellerfirma erhält von der IDOK die erforderlichen Unterlagen (ein standardisiertes Anschreiben an den Dermatologen und das vorbereitete Testprotokollformular) und verschickt diese dann mit den betreffenden, entsprechend testfertig verdünnten Stoffproben an den behandelnden Dermatologen.

- Die Testzubereitungen (insbesondere wässrige Zubereitungen) sollten zeitnah (d.h. innerhalb von etwa 2 – 4 Wochen) getestet werden und danach vom Arzt entsorgt bzw. an den Hersteller zurückgeschickt werden.
- Auf die wesentlichen Punkte, die bei der Testung zu berücksichtigen sind, wird in dem Anschreiben der IDOK an den Arzt hingewiesen.
- Bei der Testung sind die Leitlinien der Deutschen Kontaktallergiegruppe und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft [3] zu berücksichtigen.
- Auch die Bewertung der Reaktionen muss nach den Kriterien der DKG erfolgen und es muss eine Ablesung nach mindestens 72 Stunden erfolgen.

Der behandelnde Dermatologe führt die Testung durch, dokumentiert das Ergebnis auf dem Testprotokollformular und sendet es der IDOK oder dem Hersteller zu.

- Das Ergebnis muss eindeutig und nachvollziehbar auf dem Testprotokollformular dokumentiert werden.
- Bei wiederholt ausbleibender Rückmeldung werden die entsprechenden Ärzte von IDOK angeschrieben.

Der Hersteller und die IDOK tauschen die jeweils erhaltenen Meldungen aus und die IDOK bewertet das Ergebnis und registriert es produkt- und anfragebezogen. Es können nur Ergebnisse hinsichtlich ihrer Relevanz beurteilt werden, zu denen alle oben aufgeführten klinischen Angaben vorliegen. Wenn ein positives Ergebnis nicht nachvollziehbar oder unvollständig dokumentiert ist, erfolgt eine Rückfrage durch die IDOK (oder den Hersteller) bei dem Arzt.

Die von der IDOK verwendete Datenbank wurde – analog zu dem Konzept der

Tab. 1. Häufigkeit der verschiedenen Produktgruppen (a: Anzahl der unterschiedlichen Produkte; b: Häufigkeit der Anfragen)

Produktkategorie	a	b
Oxidative Haarfarben	255	398
Hautpflege	185	253
Waschlotion, Duschgel, Shampoo, Seife, Handwaschpaste	154	204
Haartönung, pflanzliche Haarfarbe, Farbfestiger	113	216
Dauerwellprodukte einschließlich Fixiermittel	82	152
Oxidationsmittel und Entwickleremulsion für Haarfarben	45	250
Haargel/Haarfestiger/Haarlack	42	50
Haarkur/Haarpflege	38	52
Deodorant	35	46
Lichtschutzmittel	34	37
Make-up, Eyeliner	31	35
Blondiermittel	29	41
Sonstiges (Aftershave, Lippenstift, ...) oder keine Angabe	75	92

Tab. 2. Häufigkeit der positiven Ergebnisse bei einzelnen Produktgruppen.

Produktkategorie	Anzahl Anfragen	Rücklauf mit Ergebnis	positive Testung*
Oxidative Haarfarben	398	206 (52%)	72 (35% / 18%)
Hautpflege	253	85 (34%)	26 (31% / 10%)
Waschlotion/Duschgel/Shampoo/Seife/Handwaschpaste	204	92 (45%)	30 (33% / 15%)**
Haartönung/pflanzliche Haarfarbe/Farbfestiger	216	143 (66%)	54 (38% / 25%)
Dauerwellprodukte (ohne Fixiermittel)	123	63 (51%)	17 (27% / 14%)

*Prozentangabe bezogen auf Rücklauf / Zahl der Anfragen

**vielfach wahrscheinlich eher "falsch-positive", irritative Reaktionen

IVDK-“Stoffliste” [10] – als relationales Modell realisiert unter Verwendung von MS-Access 97. Auf diese Weise lassen sich flexibel Änderungen oder Erweiterungen je nach zukünftiger Entwicklung der Dokumentationsaufgaben verwirklichen, ebenso standardisierte Ausgabefunktionen. Der Zugriff auf die Daten ist passwortgeschützt.

Ergebnisse

Bis zum 30. September 2006 wurden 1.160 Anfragen von 775 Dermatologen an 53 Hersteller registriert. Bisher sind 501 Rückmeldungen zu durchgeführten Epikutantests eingegangen; in 98 weiteren Fällen erfolgte

die Mitteilung, dass der Test nicht durchgeführt wurde. Die Ergebnisse von weiteren 40 Fällen sind wegen fehlender Ablesungen nach 72 Stunden oder gravierenden Mängeln in der Dokumentation nicht verwertbar. Insgesamt beläuft sich damit die Rücklaufquote auf 55%. Bei den einzelnen Herstellern ergaben sich dabei jedoch sehr unterschiedliche Rücklaufquoten von etwa 15 bis zu 75%. Die Anfragen betrafen mehr als 1.100 verschiedene Produkte. Eine Übersicht der Häufigkeit der Produktarten findet sich in Tabelle 1.

Positive Reaktionen auf einen oder mehrere Inhaltsstoffe fanden sich bei den einzelnen Produktgruppen in sehr unterschiedlicher Häufigkeit. Die Häufigkeit der Anfragen zu Haarfarbe- (und Haarpflege-) Produkten erklärt sich zum großen Teil damit, dass in den ersten Jahren nahezu ausschließlich Firmen am IDOK-System beteiligt waren, die vor allem derartige Produkte herstellen und vertreiben. Mit zunehmender Beteiligung anderer Firmen sank in der Folge der Anteil an Haarfarbe-Produkten von zunächst etwa 44% in den Jahren bis 2000 über 30% in den Jahren 2001 – 2003 auf schließlich etwa 20% im Zeitraum von 2004 bis Oktober 2006. Dauerwellprodukte wurden hingegen relativ selten abgefragt, wahrscheinlich weil deren Verwendung dem aktuellen Modetrend folgend deutlich abgenommen hat. Erstaunlicherweise bilden Shampoos und Wasch- oder Duschgels etc. fast 15% der abgefragten Produkte, obwohl hier eher irritative Reaktionen zu erwarten sind. Dementsprechend fanden sich bei der aufgeschlüsselten Testung der Inhaltsstoffe der Produkte aus diesen Kategorien auch nur sehr wenige eindeutig als allergisch zu bewertende Reaktionen (Tab. 2). Hier könnte vermutet werden, dass keine hinreichende Indikation zur Testung vorgelegen hat oder dass möglicherweise bei einer orientierenden Vortestung keine ausreichende Verdünnung vorgenommen wurde und somit eine “falsch-positive” Reaktion auf das Produkt Anlass für die aufgeschlüsselte Testung war.

Bisher liegen Testempfehlungen für mehr als 1.600 Testzubereitungen vor, darunter auch eine Vielzahl von Rohstoffmischungen, deren Einzelbestandteile bei den jeweiligen Herstellern der Fertigprodukte nicht verfügbar sind, jedoch bei positivem Ausfall der Testung mit dem Gemisch für eine weitere Testung beschafft werden. Mit diesen Testzu-

bereitungen traten nur in sehr wenigen Einzelfällen als irritativ bewertete Reaktionen auf, deren Häufigkeit im Bereich der Häufigkeit irritativer Reaktionen auf kommerziell erhältliche Allergene liegt. Eine detaillierte Beschreibung der Ergebnisse mit den einzelnen Inhaltsstoffen muss hier unterbleiben, da dies den Rahmen dieser Übersicht sprengen würde.

Diskussion

Mit dem IDOK-System soll die Testung von Kosmetika-Bestandteilen, die nicht als kommerzielle Testsubstanzen erhältlich sind, in einer weitgehend standardisierten Form erfolgen. Die Testung eines Inhaltsstoffes erfolgt dabei zumeist einheitlich nur in einer Konzentration, unabhängig von der Art der verschiedenen kosmetischen Produkte in denen der Stoff eingesetzt wird und unabhängig von der Einsatzkonzentration des Stoffes in den unterschiedlichen Produkten. Dadurch wird der oftmals subjektive "Eindruck" oder die nicht näher spezifizierte Beobachtung einer Kosmetika-Unverträglichkeit einer Prüfung mit definierten Methoden unterzogen.

Die standardisierte Testung von Einzelkomponenten hat außerdem den Vorteil, dass die bisher unterschiedlichen Vorgehensweisen sowohl der Ärzte als auch der Hersteller vereinheitlicht werden (Stoff X, im Produkt der Firma A wird genauso getestet, wie der gleiche Stoff X im Produkt der Firma B, und zwar sowohl von einem Arzt in Kiel, wie einem anderen Arzt in München).

Trotz des Versuches einer standardisierten Testung ist die "Qualität" der einzelnen Testergebnisse sicherlich nicht homogen,

sondern durch unterschiedliche Test- und Ablesegewohnheiten der großen Zahl von Dermatologen und Allergologen geprägt. Da das getestete Kollektiv stark selektioniert ist, sind die Ergebnisse nicht mit denen der üblichen "Hitlisten-Allergene" epidemiologisch vergleichbar, sondern allenfalls mit den Ergebnissen anderer gezielter Untersuchungen an speziellen Kollektiven mit Verdacht auf Kosmetika-Unverträglichkeit.

Eine weitere Einschränkung hinsichtlich der Vergleichbarkeit ergibt sich aus der bisherigen inhomogenen und unvollständigen Beteiligung (bezogen auf den gesamten "Kosmetik-Markt") der Hersteller und der bisher unbefriedigenden Rückmeldungsquote von insgesamt nur etwa 55% (einschließlich der Fälle, in denen der Test nicht durchgeführt wurde). Es ist daher anzustreben, durch die Beteiligung weiterer Firmen eine größere Flächendeckung zu erreichen und gleichzeitig die Ärzte zu motivieren, die Testergebnisse möglichst vollständig zurückzumelden. Dies ist nicht nur im Sinne einer "Post-Marketing-Surveillance" anzustreben, sondern kann bei ausreichender Datenbasis auch dazu führen, auffällig gewordene Allergene frühzeitig hinsichtlich ihrer (quantitativen) Bedeutung zu überprüfen und ggf. gezielt in größeren Kollektiven zu testen.

Eine möglichst vollständige Rückmeldung durch die anfragenden Ärzte ist auch deshalb wünschenswert und notwendig, um mit wachsender Datenbasis die Eignung der Testempfehlungen zu validieren und bei Auftreten irritativer Reaktionen einzelne Testempfehlungen ggfs. anzupassen und zu optimieren. Auch eine (weitere) Beschränkung der zu testenden Substanzen ist angesichts des Aufwandes bei der Herstellung der Testzubereitungen erstrebenswert und würde schließlich auch zu einer geringeren Belastung für den testenden Arzt und den Patienten führen. Hierzu ist aber ebenfalls eine möglichst breite Basis an (negativen) Epikutantestbefunden notwendig. Die hierzu notwendige Bewertung der Testergebnisse (und damit letztlich der allergenen Eigenschaften der Substanzen) ist jedoch erst dann möglich und sinnvoll, wenn tatsächlich auch die erwähnten minimalen notwendigen Angaben zur Anamnese bzw. zu klinischen (Vor-) Befunden vorliegen, um die Plausibilität der dokumentierten (allergischen) Epikutantest-

Tab. 3. Vorteile des IDOK-Prozedere.

1.	Harmonisierte / standardisierte Testung von Einzelkomponenten bundesweit, unabhängig von den Praktiken einzelner Ärzte und firmen-unabhängig, also unabhängig vom firmenspezifischen Vorgehen.
2.	Qualitätsverbesserung durch Adjustierung der Testung (z.B. Konzentrationsanpassung) und durch Weglassen von Substanzen, die nie Allergien hervorgerufen haben.
3.	Größere Fallzahl pro Substanz (= frühes Warnsignal).
4.	Neue allergene Substanzen, die bisher als kommerzielle Testzubereitungen nicht verfügbar waren, können entdeckt werden und in größeren Testserien (z.B. im IVDK) auf ihre Bedeutung überprüft werden.

reaktionen einzuordnen und sie von unspezifischen oder irritativen Reaktionen abzugrenzen.

Die Vorteile von IDOK sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Aufbauend auf den Erfahrungen mit der IDOK wäre es möglich und sinnvoll, auch die Testung von Berufsstoffen oder topisch angewendeten pharmazeutischen Produkten in einem analogen Verfahren zentral zu verwalten und zu erfassen, um auch in diesen Bereichen eine fundierte Datenbasis zur Überprüfung der Produktsicherheit zu ermöglichen und evtl. "neue Allergene" zu entdecken.

- [10] Uter W., R. Arnold, O. Hillebrand, P.M. Pietrzyk, A. Schnuch: Relational database system for product information ("Stoffliste"). A tool for clinical management of contact allergic patients developed by the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) in Germany. International Conference on the Prevention of Contact Dermatitis (ICPCD), Zürich, 4.-7. 10. 1995.

Dr. rer. nat. Holger Lessmann
Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK) an der Universität Göttingen,
von-Siebold-Straße 3,
37075 Göttingen
hlessma1@gwdg.de

Literatur

- [1] Lindberg M., M. Tammela, A. Bostrom, T. Fischer, A. Inerot, K. Sundberg, B. Berne: Are adverse skin reactions to cosmetics underestimated in the clinical assessment of contact dermatitis? A prospective study among 1075 patients attending Swedish patch test clinics. *Acta Derm. Venereol.* 84, 291-295 (2004).
- [2] de Groot A.C., E.G. Beverdam, C.T. Ayong, P.J. Coenraads, J.P. Nater: The role of contact allergy in the spectrum of adverse effects caused by cosmetics and toiletries. *Contact Dermatitis* 19, 195-201 (1988).
- [3] Schnuch A., W. Aberer, M. Agathos, J. Brasch, P.J. Frosch, T. Fuchs, G. Richter: Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) zur Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen. *Hautarzt* 52, 864-866 (2001).
- [4] Frosch P.J., B. Pilz, D. Peiler, B. Dreier, S. Rabenhorst: Die Epikutantestung mit patienteneigenen Produkten. In: Plewig G., B. Przybilla: Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie 1996. Springer, Berlin 1996, 166-181.
- [5] Frosch P.J., J. Geier, W. Uter, A. Goossens: Patch testing with the patients' own products. In: Frosch P.J., T. Menné, J.P. Lepoittevin: Contact dermatitis. 4th ed. Springer, Berlin 2006, 929-941.
- [6] Balzer C., A. Schnuch, J. Geier, W. Uter: Ergebnisse der Epikutantestung mit patienteneigenen Kosmetika und Körperpflegemitteln im IVDK, 1998 – 2002. *Dermatologie in Beruf Umwelt* 53, 8-24 (2005).
- [7] Uter W., C. Balzer, J. Geier, A. Schnuch, P.J. Frosch: Ergebnisse der Epikutantestung mit patienteneigenen Parfums, Deos und Rasierwässern. Ergebnisse des IVDK, 1998 – 2002. *Dermatologie in Beruf Umwelt* 53, 25-36 (2005).
- [8] de Groot A.C.: Patch testing. Test concentrations and vehicles for 3700 allergens. 2nd ed. Elsevier, Amsterdam 1994.
- [9] de Groot A.C., P.J. Frosch: Patch test concentrations and vehicles for testing contact allergens. In: Frosch P.J., T. Menné, J.-P. Lepoittevin: Contact dermatitis. 4th ed. Springer, Berlin 2006, 907-928