

Begründung für die Beurteilung einer Duftstoffallergie (Allergene des Duftstoff-Mix, Allergene des Duftstoff-Mix II, Lyrall[®]) im Rahmen der MdE-Bewertung

C. Skudlik¹, S.M. John², D. Becker², H. Dickel³, J. Geier⁴, H. Lessmann⁵, V. Mahler⁶, E. Rogosky⁷, E. Wagner⁸, E. Weisshaar⁹ und T.L. Diepgen⁹ für die Arbeitsgruppe "Bewertung der Allergene bei BK 5101" der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

¹Fachgebiet Dermatologie, Umweltmedizin und Gesundheitstheorie Universität

Osnabrück, ²Universitäts-Hautklinik Mainz, ³Universitäts-Hautklinik Bochum,

⁴Informationsverbund Dermatologischer Kliniken Universität Göttingen;

⁵IVDK-Zentrale, Hautklinik Göttingen, ⁶Universitäts-Hautklinik Erlangen,

⁷Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften Sankt Augustin,

⁸Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin Berlin,

⁹Abteilung Klinische Sozialmedizin Universitätsklinikum Heidelberg

Schlüsselwörter

Allergisches Kontaktekzem – Berufsdermatologie – Typ-IV Allergie – Duftstoffe – Epikutantest

Key words

Allergic contact dermatitis – occupational dermatology – delayed type allergy – Fragrance allergy – patch test

Begründung für die Beurteilung einer Duftstoffallergie (Allergene des Duftstoff-Mix, Allergene des Duftstoff-Mix II, Lyrall[®]) im Rahmen der MdE-Bewertung

Die nachfolgende evidenz-basierten Empfehlungen dienen zur Beurteilung der Auswirkung einer Allergie gegenüber Duftstoffen im Hinblick auf die dadurch verschlossenen Arbeitsmöglichkeiten, wie diese für die Einschätzung der Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) bei berufsbedingten Hauterkrankungen nach BK Nr. 5101 der Berufskrankheitenverordnung notwendig sind. Duftstoffe sind im Hinblick auf ihre Allergenpotenz sehr heterogen: Besonders potente Allergene sind Baummoos absolue, Eichenmoos absolue, Farnesol, Hydroxycitronellal, Isoeugenol, Lyrall und Zimtaldehyd, als weniger bedeutsame Allergene wurden Alpha-Amylzimtalkohol, Benzylcinnamat, Citral, Citronellol, Cumarin, Eugenol, Geraniol, Linalol und Zimtalkohol eingeordnet, als seltene Sensibilisatoren schließlich wurden Alpha-Amylzimtaldehyd, Alpha-Hexylzimtaldehyd, Anisylalkohol, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Benzylsalicylat, Linalool, Limonen, Methylheptincarbonat und Methylionon bewertet. Obwohl Duftstoffe insgesamt ubiquitäre Verbreitung finden, sind berufsbedingte allergische Kontaktekzeme durch Duftstoffe selten und haben in keiner Berufsgruppe eine wesentliche Bedeutung im Hinblick auf etwaige allergische Kontaktekzeme. Grundlage der Einschätzung der MdE bei berufsbedingter Typ-IV-Sensibilisierung gegenüber

Duftstoffen kann nicht eine positive Reaktion gegenüber den Duftstoff-Mixen allein sein. Bei positiver Reaktion gegenüber den Duftstoff-Mixen ist obligat im Rahmen der MdE-Bewertung eine Aufschlüsselung in die Einzelkomponenten erforderlich. Die Verbreitung einer Allergie gegenüber Duftstoffen (Allergene des Duftstoff-Mix, Allergene des Duftstoff-Mix II, Lyrall[®]) wird je nach Intensität der Sensibilisierung als gering- bis mittelgradig eingestuft. Die Sensibilisierung gegenüber einem einzelnen Duftstoff als auch gegenüber mehreren Duftstoffen begründet in der Regel die Einschätzung "geringgradig", bei klinisch hochgradiger Sensibilisierung gegenüber einem einzelnen oder mehreren Duftstoffen kann auch die Beurteilung "mittelgradige" Auswirkung der Allergie resultieren.

Justification for the evaluation of fragrance allergies (allergens of fragrance mix, allergens of fragrance mix II, Lyrall[®]) in the context of the evaluation of the reduction in earning capacity

The following evidence-based recommendations help to evaluate the effects of an allergy to fragrances with regard to the excluded job possibilities as necessary for the evaluation of the reduction in earning capacity in occupational skin diseases according to BK No. 5101, German regulation for occupational diseases. Regarding their allergen po-

tency, fragrances are very heterogeneous. The following allergens are particularly potent: tree moss extract, oak moss extract, farnesol, hydroxycitronellal, isoeugenol, lylal and cinnamic aldehyde. Alpha-amyl cinnamic alcohol, benzyl cinnamate, citral, citronellol, cumarin, eugenol, geraniol, lilyal and cinnamic alcohol were classified as less important allergens. Finally, alpha-amyl cinnamic aldehyde, alpha-hexyl cinnamic aldehyde, anisyl alcohol, benzyl alcohol, benzyl benzoate, linalool, limes, methyl heptine carbonate and methyl ionone were classified as substances that rarely cause sensitisation. Although fragrances are ubiquitous, occupation-related allergic contact eczemas caused by fragrances are rare. There is no occupational group in which they play a major role concerning possible allergic contact eczemas. The basis to evaluate the reduction in earning capacity in cases of occupation-related Type IV sensitizations against fragrances cannot be a positive reaction to the fragrance mixes alone. In cases of positive reactions to fragrance mixes, an itemization of the single components is mandatory. The prevalence of an allergy to fragrances (allergens of fragrance mix, allergens of fragrance mix II, Lylal®) is scored as mild to moderate, depending on the sensitization intensity. The sensitization against a single fragrance as well as against several fragrances normally justifies the evaluation "mild", in cases of a clinically severe sensitization against one or more fragrances can result in the evaluation "moderate" effects of allergens.

Einleitung

Die vorliegende Begründung für die Beurteilung einer Duftstoffallergie fasst die Beurteilungen für die Allergene des Duftstoff-Mix, die Allergene des Duftstoff-Mix II und Lylal® (4-(4-hydroxy-4-methylpentyl)-3-cyclohexene-1 carboxaldehyde, INCI:Hydroxyisohexyl-3-cyclohexene carboxaldehyde) zusammen. Auch eine positive Epikutantestreaktion auf Perubalsam kann auf eine Kontaktsensibilisierung gegen bestimmte Duftstoffe hinweisen. Perubalsam wird jedoch im Rahmen der Arbeitsgruppe "Bewertung der Allergene bei BK 5101" separat behandelt und ist nicht Gegenstand der vorliegenden Begründung.

Duftstoffe sind ubiquitär verbreitet. Es wird geschätzt, dass von den mehreren tausend Verbindungen, die durch einen Geruch

gekennzeichnet sind, ca. 3.000 von der Duftstoffindustrie verwendet werden [10].

Die Duftstoffe werden unterteilt in synthetische und natürliche, wobei letztere als Balsame sowie Extrakte ("concrete" und "absolute") pflanzlichen Ursprungs bzw. als essentielle bzw. volatile Öle pflanzlichen, tierischen oder fossilen Ursprungs sind [11].

Die Diagnostik einer Duftstoffsensibilisierung wird nicht nur durch die Vielzahl möglicher relevanter Duftstoffe erschwert (so kann eine Parfümkomposition aus über 300 verschiedenen Duftstoffen bestehen [11]), sondern auch durch hierbei nicht selten beobachtete allergologische Phänomene im Sinne angenommener falsch-positiver bzw. falsch-negativer Reaktionen [4, 11]. Überdies werden von der Duftstoffindustrie ständig neue Duftstoffe entwickelt, die aufgrund einer z.T. relativ weiten Verbreitung in Kosmetikartikeln, aber auch z.B. in Berufssubstanzen, relativ rasch eine zunehmende allergologische Bedeutsamkeit aufweisen können. Die Verwendung des Duftstoff-Mix ist als Screening-Substanz zur Ermittlung einer Typ-IV-Sensibilisierung gegenüber Duftstoffen etabliert; er enthält in je 1%iger Konzentration Alpha-Amylzimtaldehyd, Eichenmoos absolute, Eugenol, Geraniol, Hydroxycitronellal, Isoeugenol, Zimtalkohol und Zimtaldehyd sowie als Emulgator 20% Sorbitansesquiöleat. Früher wurde geschätzt, dass mittels dieses Mixes 70–80% aller Duftstoffsensibilisierungen aufgedeckt werden können [11]. Inzwischen hat sich der Markt aber grundlegend geändert [33, 34], sodass weitere Screening-Allergene im Duftstoffbereich erforderlich wurden. Als weitere Screening-Substanz wurde ab 2005 der Duftstoff-Mix II eingeführt. Dieser enthält Alpha-Hexylzimtaldehyd (5%), Citral (1%), Citronellol (0,5%) und in je 2,5%iger Konzentration Cumarin, Farnesol und Lylal®, aber im Gegensatz zum Duftstoff-Mix kein Sorbitansesquiöleat. Der seit Mitte der 70er Jahre auf dem Markt befindliche synthetische und zunehmend in kosmetischen und Haushaltsprodukten vorkommende Duftstoff Lylal® [15, 30] wurde ab 2002 zusätzlich auch in 5%iger Konzentration in die DKG-Standard-Reihe aufgenommen. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit negativem Testergebnis gegenüber dem Duftstoff-Mix mittels der Epikutantestung der Allergene des Duft-

stoff-Mix II in 32 – 44% der Fälle Duftstoffsensibilisierungen aufgedeckt werden können [16, 17].

Vorkommen und allergene Potenz

Innerhalb der europäischen Union müssen 26 einzelne, definierte Duftstoffe bei Vorkommen in einem Produkt deklariert werden [13, 36]. Diese Gruppe ist im Hinblick auf ihre Allergenpotenz sehr heterogen: Als besonders potente Allergene aus dieser Gruppe wurden Baummoos absolute, Eichenmoos absolute, Farnesol, Hydroxycitronellal, Isoeugenol, Lyral und Zimtaldehyd klassifiziert. Als weniger bedeutsame Allergene wurden Alpha-Amylzimtalkohol, Benzylcinnamat, Citral, Citronellol, Cumarin, Eugenol, Geraniol, Lilial und Zimtalkohol eingeordnet, als seltene Sensibilisatoren schließlich wurden Alpha-Amylzimtaldehyd, Alpha-Hexylzimtaldehyd, Anisylalkohol, Benzylalkohol, Benzylbenzot, Benzylsalicylat, Linalool, Limonen¹, Methylheptincarboxat und Methylionon bewertet [36].

Die Prävalenz einer Sensibilisierung gegenüber dem Duftstoff-Mix in einer Bevölkerungsstichprobe wurde in einer aktuellen norwegischen Studie mit 1,8% angegeben [14].

Übersichtsarbeiten weisen darauf hin, dass – obwohl Duftstoffe insgesamt ubiquitäre Verbreitung finden – berufsbedingte allergische Kontaktekzeme durch Duftstoffe selten und ungewöhnlich sind und Duftstoffen in keiner Berufsgruppe eine wesentliche Bedeutung im Hinblick auf etwaige allergische Kontaktekzeme zukommt [10, 11]. Andererseits erwähnen diese Übersichtsarbeiten Berufsgruppen mit erhöhter Duftstoffexposition, wie z.B. Berufstätige in der Kosmetikindustrie sowie Verkäufer, Kosmetiker, Friseure, medizinisches Personal, Reinigungskräfte, Bäcker, Köche und Beschäftigte in der Zahnheilkunde. Ferner werden berufliche Kontaktmöglichkeiten durch z.B. Kühlschmiermittel, Biozide, Farben, Gummi und Kunststoffe (bei letztgenannten wird hier als Geruchskorrigenz Vanillin genannt [21]) und auch Flüssigkeiten in Klimalanlagen aufgeführt [10].

In einer Untersuchung des Datenmaterials des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) zum Zusammen-

hang zwischen beruflicher Tätigkeit und Typ-IV-Sensibilisierung gegenüber dem Duftstoff-Mix wiesen u.a. die Berufsgruppen der Masseure und Physiotherapeuten sowie der Altenpfleger das höchste Risiko einer Typ-IV-Sensibilisierung auf [43]. In Analogie zur Altenpflege sind in der ambulanten Krankenpflege Tätige ebenfalls erhöht gegenüber nicht meidbaren Duftstoffen exponiert. Das erhöhte Risiko von Duftstoffsensibilisierungen speziell bei Beschäftigten in Gesundheitsberufen konnte auch durch internationale Untersuchungen bestätigt werden [6]. Des Weiteren waren die Berufsgruppen Kosmetiker, Verkäufer, Drucker, Fotograf und Feinmechaniker mit einem – wenn auch geringgradigeren – Risiko einer Typ-IV-Sensibilisierung gegenüber Duftstoffen verknüpft [38]. Das Vorkommen von Duftstoffen als Geruchskorrigenz in Kühlschmiermitteln ist möglich [19, 20], dies muss durch eine fallbezogene Arbeitsplatzanalyse verifiziert werden [5]. Überraschenderweise läßt sich aus den Daten des IVDK jedoch ein erhöhtes Risiko für bestimmte, aufgrund der typischen beruflichen Exposition verdächtige und auch in den entsprechenden Übersichtsarbeiten [10, 11] genannte Berufsgruppen (Friseure, Krankenpfleger, Haushälterinnen, Reinigungskräfte, Bäcker, Konditoren, Köche, in der Zahnheilkunde Tätige) nicht ableiten [43].

Auch frühere Analysen der IVDK-Daten bestätigen diese Zahlen: Während bei Altenpflegern überdurchschnittlich hohe Quoten von Duftstoff-Mix-Sensibilisierungen ermittelt werden konnten [31], fand sich, dass Duftstoffen für den Berufsbereich der Raumpfleger aus allergologischer Sicht keine wesentliche Bedeutsamkeit zukommt [9] und dass Friseure nicht in erhöhtem Maße Sensibilisierungen gegenüber Duftstoffen aufweisen [42].

Dennoch finden sich kasuistische Beschreibungen entsprechender Duftstoffsensibilisierungen in den Berufen, die zwar gemäß der aktuellen Auswertung der IVDK-Daten kein erhöhtes Risiko aufweisen, aber mit Exposition gegenüber Duftstoffen einhergehen.

So wiesen Friseure in der Aufschlüsselung des Duftstoff-Mixes am häufigsten Sensibilisierungen gegenüber Eichenmoos und Isoeugenol auf [42]; kasuistisch sind berufsbedingte Typ-IV-Allergien z.B. gegenüber Eichemoos bei Friseuren beschrieben [25].

¹Von Linalool und Limonen ist bekannt, dass mit zunehmender Oxidation die Allergenpotenz steigt [3, 28, 38].

Vergleichend zeigten sich zudem anhand der epidemiologischen Auswertungen der Daten des bevölkerungsbezogenen Registers für Berufskrankheiten in Nordbayern über den Zeitraum von 1990 bis 1999, dass insbesondere Friseure neben im Gesundheitsdienst Tätigen gegenüber dem Duftstoff-Mix überdurchschnittlich hohe Sensibilisierungsquoten aufweisen [12].

Für das Bäcker- und Konditorhandwerk können die dort als Aromastoffe eingesetzten Duftstoffe Eugenol, Isoeugenol, Zimtaldehyd, Vanillin und Geraniol relevant sein [21, 40]. Es ist darüber hinaus beschrieben, dass Arbeiter in der Gebäckindustrie nicht nur gegenüber z.B. Zimtaldehyd [21] sensibilisiert werden können, sondern auch gegenüber selteneren Substanzen, wie z.B. Anethol, einer Komponente von Anis, welche chemisch mit Eugenol verwandt ist [18]. Des Weiteren wurden bei einem Koch und Barmann berufsbedingte Sensibilisierungen gegenüber Geraniol und dem chemisch verwandten Terpen Limonen beschrieben [2].

Bei Arbeitern in der Kosmetikindustrie konnten Sensibilisierungen gegenüber verschiedensten Duftstoffen (sowohl Bestandteile der Duftstoffmische als auch weiterer Allergene wie Ylang-Ylang-Öl) beobachtet werden [24, 39].

Eine Aromatherapeutin wies polyvalente berufsbedingte Typ-IV-Sensibilisierungen gegenüber Duftstoff-Mix und verschiedenen Duftstoffen auf [8].

Darüber hinaus sind berufsbedingte Duftstoffsensibilisierungen durch das Reinigen von Klimaanlage beschrieben [11]; in diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass z.B. Zimtaldehyd als "Luftverbesserer" eingesetzt wird [21].

In der Zahnheilkunde besteht für Zahnärzte, Kieferchirurgen, Zahnarthelferinnen und Stomatologen ein mögliches erhöhtes Expositionsrisiko gegenüber Eugenol, welches gemischt mit Zinkoxyd als provisorisches Zahnfüllmaterial Verwendung findet. Darüber hinaus findet Zinkoxyd-Eugenol auch in Kombination mit Kolophonium und Methylmethacrylaten in Dentalgrundstoffen Verwendung. Ferner wird Eugenol bei Zahnschmerzen lokal gegeben und findet Verwendung in Mundwasser und Antiseptika [21, 23].

Kasuistisch ist zudem das Auftreten allergischer Kontaktekzeme gegenüber Eichenmoos oder dessen Inhaltsstoffen nach dem Schlagen und Entrinden von Bäumen als sog. "Wood-Cutter's disease" beschrieben; betroffen können hier Landwirte, Forstaufseher, Botaniker, Jäger sowie Straßenbau- und Eisenbahnarbeiter sein [1, 21].

Mehrfach wurde bei Automechanikern eine Typ-IV-Sensibilisierung gegenüber dem Duftstoff Limonen beschrieben, der neben seiner Relevanz im nahrungsmittelverarbeitenden Bereich (s. oben) auch in "umweltfreundlichen" Reinigungs- und Entfettungsmitteln Verbreitung findet [7, 26, 29], ferner in Handwaschpasten und Hautschutzmitteln. Darüber hinaus kann diese Substanz auch z.B. als Lösemittel im Laborbereich vorkommen und so zu entsprechenden allergischen Reaktionen führen [44]. Limonen wurde vor Linalool, Citronellol, Eucalyptol, Geraniol und α -Pinen als der am häufigsten vorkommende Duftstoff in 59 in Deutschland und weiteren europäischen Ländern vertriebener Haushalts- und Berufssubstanzen identifiziert [32].

Versicherungsrechtliche Wertung

Auswirkungen der Allergie: Geringgradig bis mittelgradig

Grundlage der Einschätzung der Mde bei berufsbedingter Typ-IV-Sensibilisierung gegenüber Duftstoffen kann nicht eine positive Reaktion gegenüber den Duftstoffmischen allein sein. Deswegen ist bei positiver Reaktion gegenüber den Duftstoff-Mischen obligat im Rahmen der Mde-Bewertung eine Aufschlüsselung in die Einzelkomponenten erforderlich. So ist in der Beurteilung positiver Reaktionen gegenüber dem Duftstoffmix zu berücksichtigen, dass einfach positiv bewertete Reaktionen häufig falsch positiv sind. In 61% der Fälle mit einfach positiver Reaktion gegenüber dem Duftstoffmix konnte keine positive Reaktion in der Testung der Einzelsubstanzen verzeichnet werden. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass mit 8% eine grenzwertig irritative Testkonzentration erreicht ist. Demgegenüber ließen sich bei zweifach positiven Reaktionen ge-

gegenüber dem Mix in 69,1% der Fälle positive Reaktionen gegenüber einzelnen Komponenten nachweisen, bei 3fach positiver Reaktion sogar in 93,6% [35]. Zu fordern sind im Hinblick auf die versicherungsrechtliche Wertung neben der weiteren Aufschlüsselung der Duftstoffmixe in die jeweiligen Einzelkomponenten ggf. weitere ergänzende Testungen standardisierter Duftstofftestsubstanzen, d.h. z.B. im Rahmen der Epikutantestung der DKG-Riechstoffreihe. Hierbei ist zu beachten, dass die DKG-Reihe "Aufschlüsselung des Duftstoff-Mix II" die o.g. Duftstoffe des Mixes mit Ausnahme von Lyrall[®] enthält, das in der Standard-Reihe getestet wird. Die Testkonzentrationen der Einzelsubstanzen sind dabei doppelt so hoch wie im Mix, da gezeigt werden konnte, dass die Sensitivität der höheren Testkonzentrationen bei der Testung der einzelnen Komponenten des Mixes deutlich besser ist [16, 17].

In einzelnen Fällen kann eine gezielte Überprüfung mit Berufssubstanzen, z.B. mittels des Repeated Open Application Testes (ROAT), sinnvoll sein.

Als definitiv verschlossen bei relevanten Duftstoffsensibilisierungen sind die Tätigkeitsfelder Masseur/Physiotherapeut, Altenpflege, ambulante Krankenpflege, Friseurhandwerk, Kosmetik-Herstellung/Kosmetikindustrie, Kosmetiker und Kosmetikverkäufer sowie der relativ seltene Bereich der Aromatherapie einzuschätzen.

Weitere berufliche Bereiche, wie Nahrungsmittelherstellung und -verarbeitung bzw. der Bereich der Zahnheilkunde, sind in Abhängigkeit des Sensibilisierungsspektrums gegenüber Duftstoffen und Aromen verschlossen.

Hierbei begründet sowohl die Sensibilisierung gegenüber einem einzelnen Duftstoff als auch gegenüber mehreren Duftstoffen in der Regel die Einschätzung "geringgradig" aufgrund der zumeist weitgehend überlappenden Verbreitung auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt als nicht meidbare Berufssubstanzen.

Bei klinisch hochgradiger Sensibilisierung gegenüber einem einzelnen oder mehreren Duftstoffen kann auch die Beurteilung "mittelgradiger" Auswirkungen der Allergie resultieren. Dies ist eigens zu begründen. Hinweis für eine entsprechende klinisch hochgradige Sensibilisierung können z.B. ein aerogenes allergisches Ekzem bzw. ein aller-

gisches Ekzem bereits auf Spuren eines einzelnen Duftstoffes sein.

Literatur

- [1] *Aalto-Korte K, Lauerma A, Alanko K.* Occupational allergic contact dermatitis from lichens in present-day Finland. *Contact Dermatitis.* 2005; 52: 36-38.
- [2] *Audicana M, Bernaola G.* Occupational contact dermatitis from citrus fruits: Lemon essential oils. *Contact Dermatitis.* 1994; 31: 183-185.
- [3] *Basketter DA, Wright ZM, Colson NR, Patlewicz GY, Smith Pease CK.* Investigation of the skin sensitizing activity of linalool. *Contact Dermatitis.* 47: 161-164.
- [4] *Beck MH.* Fragrance allergy. *Br Journal Dermatology.* 2000; 142: 203-204.
- [5] *Blome O, Bernhard-Klimt C, Brandenburg S, Diepgen TL, Dostal W, Drexler H, Frank UH, John SM, Schindera I, Schmidt A, Schwanz HJ.* Begutachtungsempfehlungen für die Berufskrankheit Nr. 5101 der Anlage zur BKV. *Dermatol Beruf Umwelt.* 2003; 51: 2-14.
- [6] *Buckley DA, Rycroft RJG, White IR, McFadden JP.* Fragrance as an occupational allergen. *Occup Med (Lond).* 2002; 52: 13-16.
- [7] *Chang YC, Karlberg AT, Maibach HI.* Allergic contact dermatitis from oxidized *d*-limonene. *Contact Dermatitis.* 1997; 37: 308-309.
- [8] *Cockayne SE, Gawkrödger DJ.* Occupational contact dermatitis in an aromatherapist. *Contact Dermatitis.* 1997; 37: 306-307.
- [9] *Darsow U, Geier J, Struppek K, Rakoski J, Ring J.* Kontaktallergien bei Raumpflegerinnen – Ergebnisse des Informationsverbundes dermatologischer Kliniken und der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe. *Dermatosen.* 1997; 45: 221-225.
- [10] *de Groot AC.* *Fragrances.* In: *Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, Maibach HI.* Handbook of Occupational Dermatology. Berlin: Springer; 2000, Kap. 63, 497-508.
- [11] *de Groot AC, Frosch PJ.* Adverse reactions to fragrances – A clinical review. *Contact Dermatitis.* 1997; 36: 57-86.
- [12] *Dickel H, Kuss O, Schmidt A, Diepgen TL.* Occupational relevance of positive standard patch test results in employed persons with an initial report of an occupational skin disease. *Int Arch Occup Environ Health.* 2002; 75: 423-434.
- [13] 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. *Off J Eur Union.* 2003; L66: 26-35.
- [14] *Dotterud LK, Smith-Sivertsen T.* Allergic contact sensitization in the general adult population: a population-based study from Northern Norway. *Contact Dermatitis.* 2007; 56: 10-15.
- [15] *Frosch PJ, Johansen JD, Menne T et al.* Lyrall[®] is an important sensitizer in patients sensitive to fragrances. *Br J Dermatol.* 1999; 141: 1076-1083.
- [16] *Frosch PJ, Rastogi SC, Pirker C.* Patch testing with a new fragrance mix – reactivity to the indi-

- vidual constituents and chemical detection in relevant cosmetic products. *Contact Dermatitis*. 2005; 52: 216-225.
- [17] *Frosch PJ, Pirker C, Rastogi SC*. Patch testing with a new fragrance mix detects additional patients sensitive to perfumes and missed by the current fragrance mix. *Contact Dermatitis*. 2005; 52: 207-215.
- [18] *Garcia-Bravo B, Perez Bernal A, Garcia-Hernandez MJ, Camacho F*. Occupational contact dermatitis from anethole in food handlers. *Contact Dermatitis*. 1997; 37: 38.
- [19] *Geier J, Lessmann H, Schumacher T et al*. Vorschlag für die Epikutantestung bei Verdacht auf Kontaktallergie durch Kühlschmierstoffe – 1. Kommerziell erhältliche Testsubstanzen. *Dermatol Beruf Umwelt* 2000; 48: 232-236.
- [20] *Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W*. Contact sensitizations in metalworkers with occupational dermatitis exposed to water-based metalworking fluids: results of the research project “FaSt”. *Int Arch Occup Environ Health*. 2004; 77: 543-551.
- [21] *Hausen BM, Brinkmann J, Dohn W*. Lexikon der Kontaktallergene, 6. Ergänzungslieferung. Landsberg/Lech: ecomed; 1998.
- [22] *Johansen JD, Rastogi SC, Menne T*. Exposure to selected fragrance materials. *Contact Dermatitis*. 1996; 34: 106-110.
- [23] *Kanerva L, Estlander T, Jolanki R*. Dental nurse’s occupational allergic contact dermatitis from eugenol used as a restorative dental material with polymethylmethacrylate. *Contact Dermatitis*. 1998; 38: 339-340.
- [24] *Kanerva L, Estlander T, Jolanki R*. Occupational allergic contact dermatitis caused by Ylang-Ylang Oil. *Contact Dermatitis*. 1995; 33: 198-199.
- [25] *Kanerva L, Jolanki R, Estlander T*. Hairdresser’s dermatitis caused by oak moss in permanent waving solution. *Contact Dermatitis*. 1999; 41: 55-56.
- [26] *Karlberg AT, Dooms-Goossens A*. Contact allergy to oxidized *d*-limonene among dermatitis patients. *Contact Dermatitis*. 1997; 36: 201-206.
- [27] *Larsen W, Nakayama H, Fischer T, Elsner P, Frosch P et al*. Fragrance contact dermatitis: a worldwide multicenter investigation (Part II). *Contact Dermatitis*. 2001; 44: 344-346.
- [28] *Matura M, Goossens A, Bordalo O, Garcia-Bravo B, Magnusson K, Wrangsjö K, Karlberg AT*. Patch testing with oxidized R-(+)-limonene and its hydroperoxide fraction. *Contact Dermatitis*. 2003; 49: 15-21.
- [29] *Meding B, Barregard L, Marcus K*. Hand eczema in car mechanics. *Contact Dermatitis*. 1994; 30: 129-134.
- [30] *Militello G, James W, Lyrall A*. Fragrance Allergen. *Dermatitis*. 2005; 16: 41-44.
- [31] *Proske S, Geier J, Uter W*. Berufsdermatosen bei Altenpflegern – eine Analyse der IVDK-Dateien von 1992 bis 1998 (Abstract). *Dermatol Beruf Umwelt*. 2000; 48: 145.
- [32] *Rastogi SC, Heydorn S, Johansen JD, Basketter DA*. Fragrance chemicals in domestic and occupational products. *Contact Dermatitis*. 2001; 45: 221-225.
- [33] *Rastogi SC, Johansen JD, Bossi R*. Selected important fragrance sensitizers in perfumes – current exposure. *Contact Dermatitis*. 2007; 56: 201-204.
- [34] *Rastogi SC, Menne T, Johansen JD*. The composition of fine fragrances is changing. *Contact Dermatitis*. 2003; 48: 130-132.
- [35] *Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ*. Another look on allergies to fragrances: frequencies of sensitization to the fragrance mix and its constituents. Results from the IVDK. *Exogenous Dermatology*. 2002; 1: 231-237.
- [36] *Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ*. Sensitization to 26 fragrances to be labelled according to current European regulation. Results of the IVDK and review of the literature. *Contact Dermatitis*. 2007; 57: 1-10.
- [37] *Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Uter W, Frosch PJ, Uter W*. Contact allergy to fragrances: frequencies of sensitization from 1996 – 2002. Results of the IVDK. *Contact Dermatitis*. 2004; 50: 65-76.
- [38] *Sköld M, Börje A, Matura M, Karlberg AT*. Studies on the autoxidation and sensitizing capacity of the fragrance chemical linalool, identifying a linalool hydroperoxide. *Contact Dermatitis*. 2002; 46: 267-272.
- [39] *Schubert HJ*. Skin diseases in workers at a perfume factory. *Contact Dermatitis*. 2006; 55: 81-83.
- [40] *Szliska C, Straube MD, Nöhle M*. BK-Nummer 5101, Bäcker und Konditoren. In: Szliska C, Brandenburg S, John SM: Berufsdermatosen. 1. Austauschlieferung. München-Deisenhofen: Dustri; 2006, 343-353.
- [41] *Uter W, Brehler R, Eck E et al*. Berufsspezifische Epikutantestung bei Friseuren – Empfehlungen der Arbeitsgruppe “Berufs-Testreihen” der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe. *Dermatol Beruf Umwelt*. 1999; 47: 26-29.
- [42] *Uter W, Geier J, Schnuch A*. Current pattern and trends in sensitization to hairdressers allergens in Germany. *Dermatol Beruf Umwelt*. 2000; 48: 55-59.
- [43] *Uter W, Schnuch A, Geier J, Pfahlberg A, Gefeller O*. Association between occupation and contact allergy to the fragrance mix: A multifactorial analysis of national surveillance data. *Occup Environ Med*. 2001; 58: 392-398.
- [44] *Wakelin SH, McFadden JP, Leonard JN, Rycroft RJG*. Allergic contact dermatitis from *d*-limonene in a laboratory technician. *Contact Dermatitis*. 1998; 38: 164-165.

Prof. Dr. T.L. Diepgen
 Abteilung Klinische Sozialmedizin,
 Berufs- und Umweltdermatologie
 Universitätsklinikum Heidelberg
 Thibautstraße 3
 69115 Heidelberg
 E-mail: thomas.diepgen@med.uni-heidelberg.de