

**Risikobewertung
von Kontaktallergenen
durch die
Klinische Epidemiologie**



Axel Schnuch

IVDK /Universitätsmedizin Göttingen

Kolloquium Toxikologie, Berlin, Charité, 12.Juni 2014

IVDK:

56 dermatologische
Kliniken in
Zentral Europa



IVDK:

56 dermatologische
Kliniken in
Zentral Europa



- Registrieren Daten zur *allergischen Contact Dermatitis*
- > 14.000 Patienten / Jahr
- > 240.000 Patienten erfaßt
- Daten Zentrum in Göttingen

Strategien der Überwachung

- Nachweis der Persistenz eines Problems
- Relativierung eines vermuteten Problems
- Identifizierung neuer Probleme
- Erkennung von Trends
- Nachweis des Erfolgs von Interventionen

Erkennung von Trends („sentinel health events“)

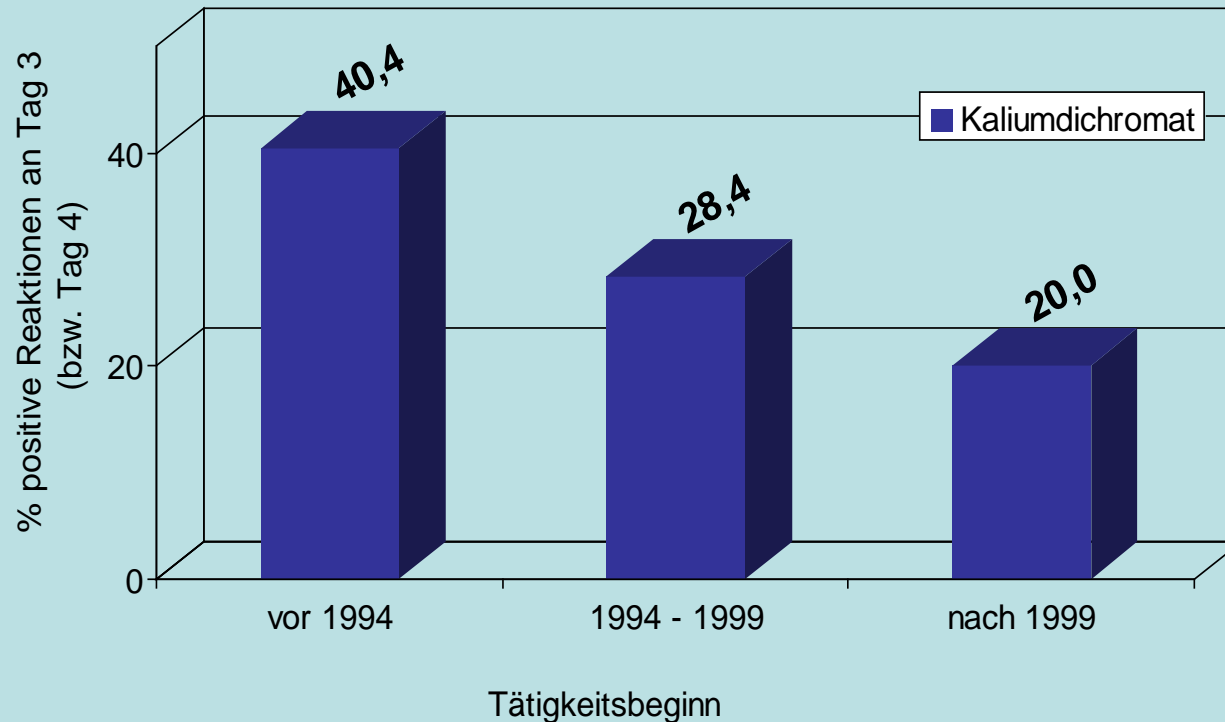
Nachweis des Erfolgs von Interventionen

Chromat- und Epoxidharzallergien bei Bauarbeitern

Rückgang der Allergien durch Reduktion von Chromat im Zement

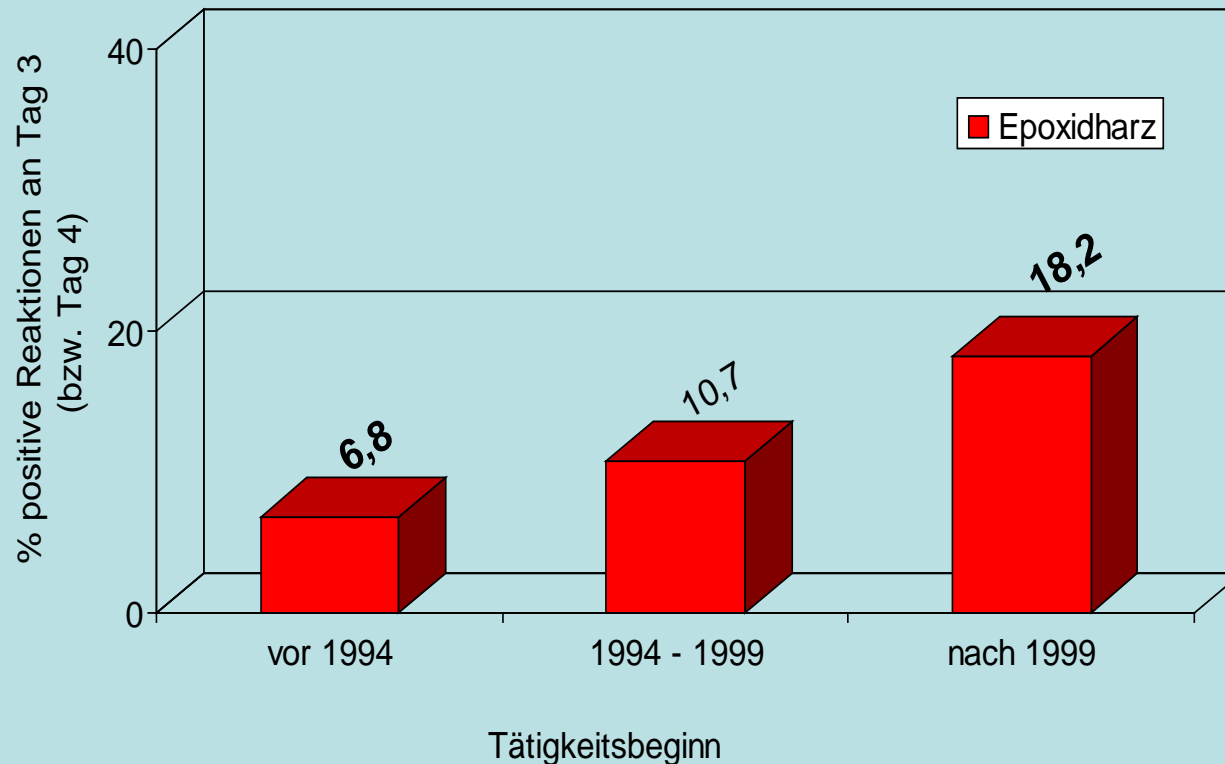
Primärprävention zielt auf die Noxe !
- erfolgreich

Chromatallergien bei Bauarbeitern



Epoxidharzallergien bei Bauarbeitern

Der Trend ist ein Warnsignal !

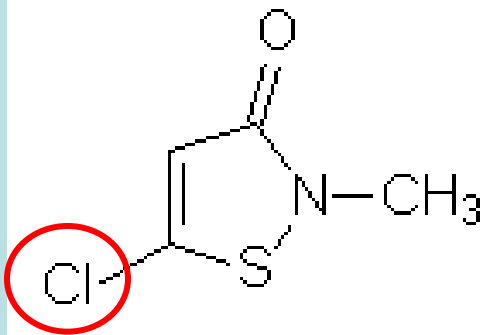


Strategien der Überwachung

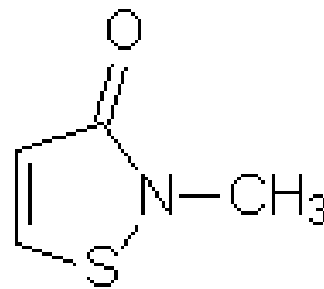
- Nachweis der Persistenz eines Problems
- Relativierung eines vermuteten Problems
- Identifizierung neuer Probleme
- Erkennung von Trends
- Nachweis des Erfolgs von Interventionen

Identifizierung neuer Probleme

Der Fall MCI/MI und MI



Chlormethylisothiazolinon



Methylisothiazolinon

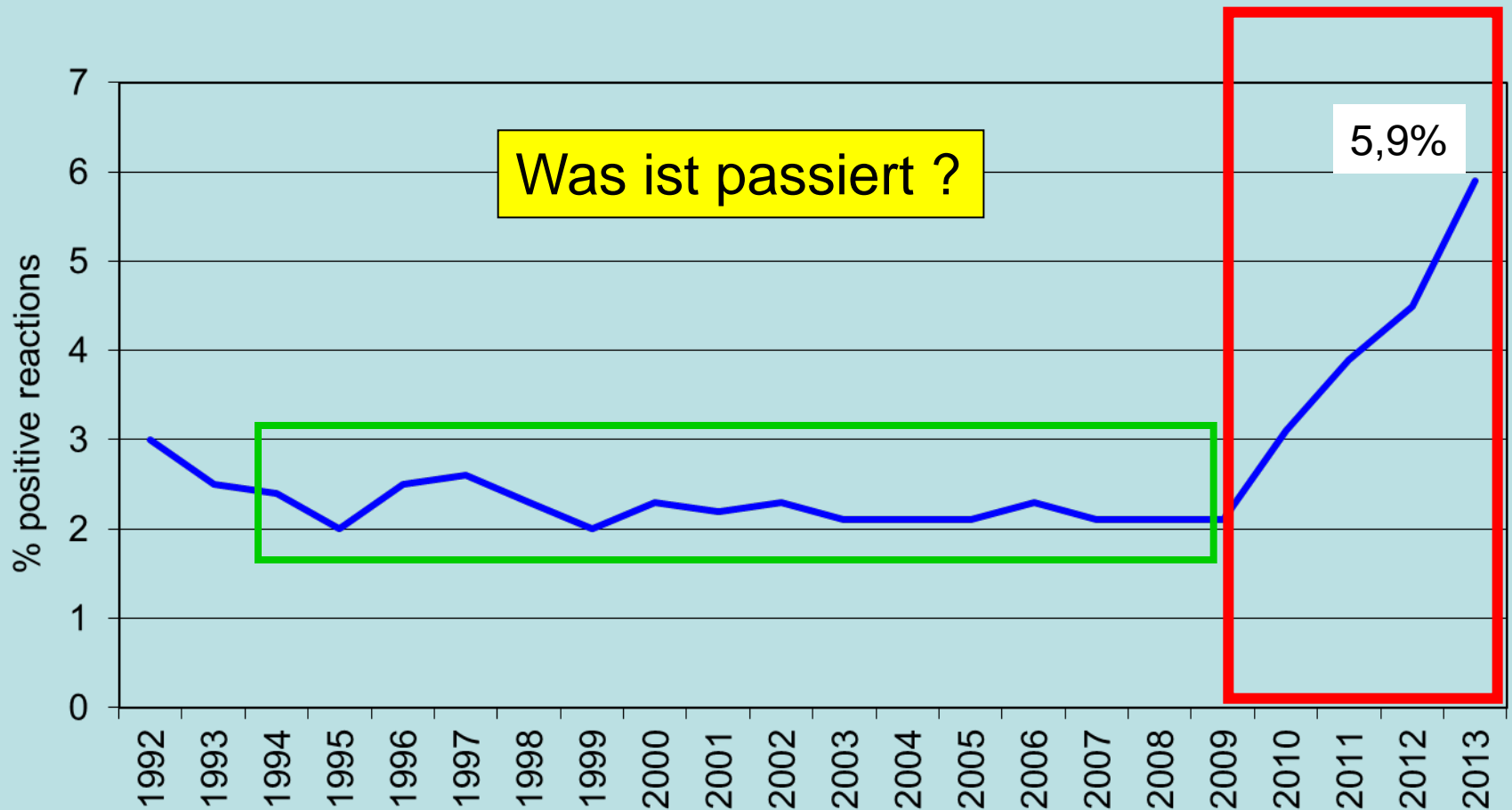
Konservierungsmittel

in:

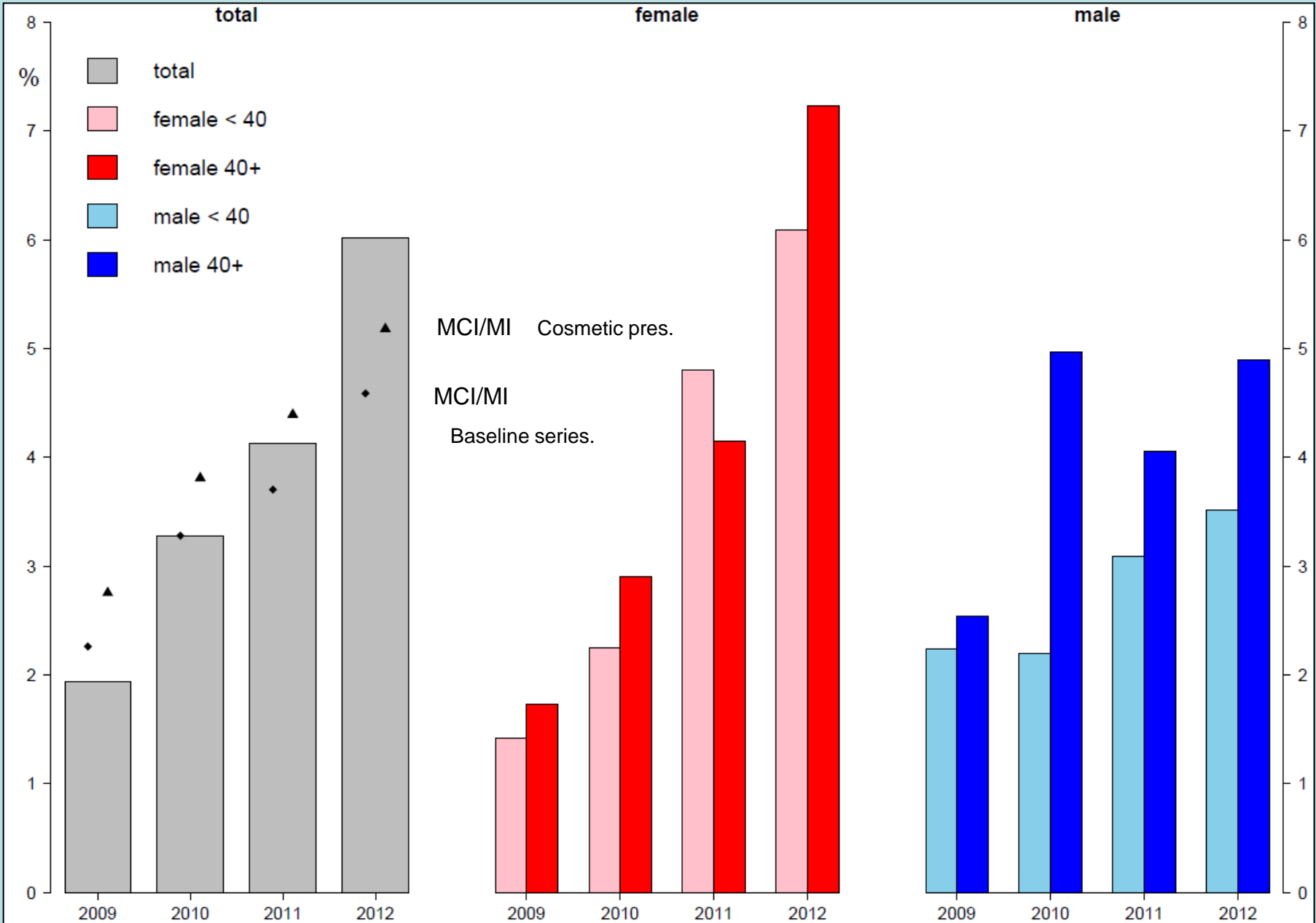
- Farben
- Klebern
- Kühlschmierstoffen,
- Flüssigseifen

- Kosmetika

IVDK 1992-2013: MCI / MI



Reaktionen auf MI (IVDK 2009 and 2012)



Der IVDK ist ein



- effektiv arbeitendes Frühwarnsystem zur Kontaktallergie



Strategien der Überwachung

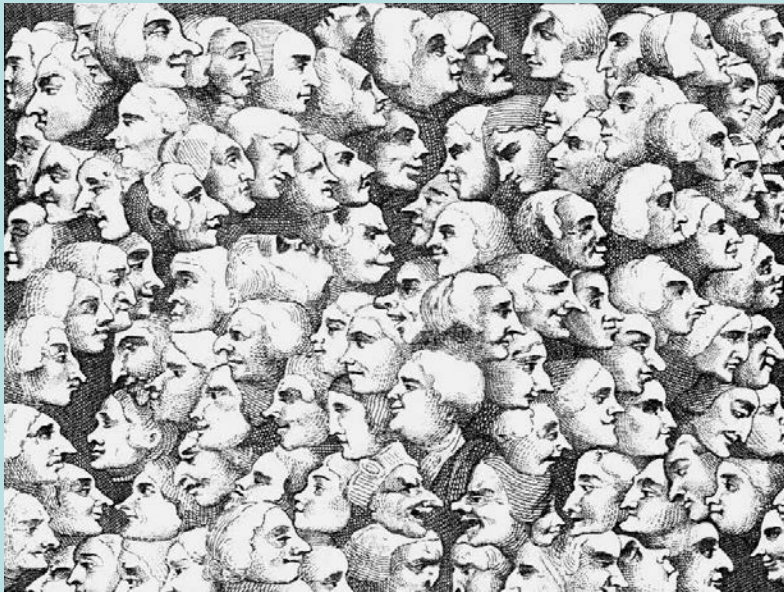
- Nachweis der Persistenz eines Problems
- Relativierung eines vermuteten Problems
- Identifizierung neuer Probleme
- Erkennung von Trends
- Nachweis des Erfolgs von Interventionen

Kontaktallergene – Epidemiologische Risikobewertung

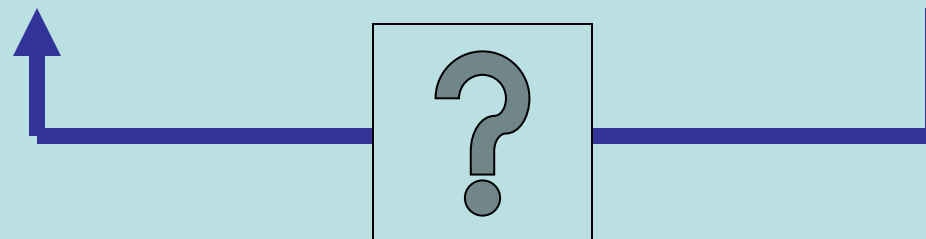
1. Häufigkeit der Sensibilisierung
im Klinikskollektiv
in der Allgemeinbevölkerung
2. Daten zur Exposition

Epidemiologie

„Traditionell“
Allgemeinbevölkerung



Klinische Epidemiologie
(Patienten)



Drug Utilization Research (DUR)

Schätzt die Häufigkeit einer Erkrankung auf der Basis von Verordnungen (u.a.).

- Antiepileptika → Epidemiologie der **Epilepsie** (*J Clin Epidem.* 50:1061 (1997))

Drug Utilization Research (DUR)

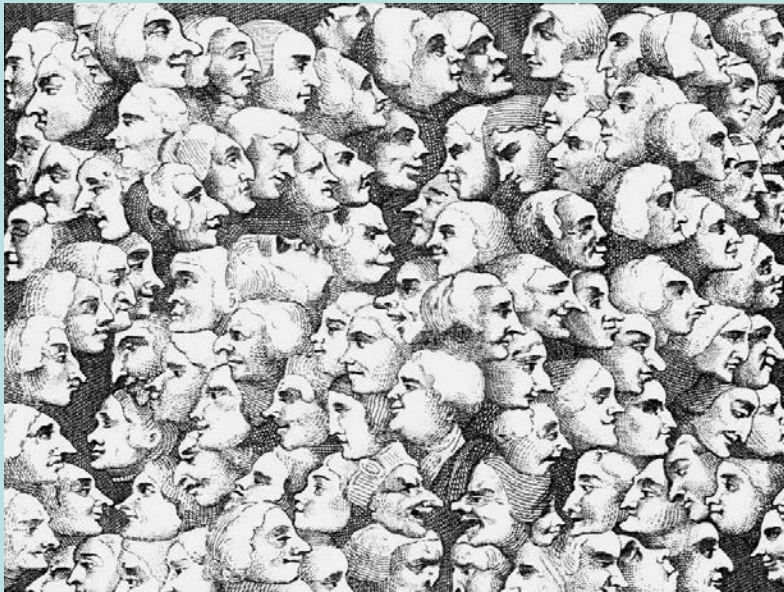
Schätzt (u.a.) die Häufigkeit einer Erkrankung auf der Basis von Verordnungen.

Der Epikutantest wird **ausschließlich (!)** bei Patienten mit Verdacht auf ACD eingesetzt



Epidemiologie

„Traditionell“
Allgemeinbevölkerung



Klinische Epidemiologie
(Patienten)



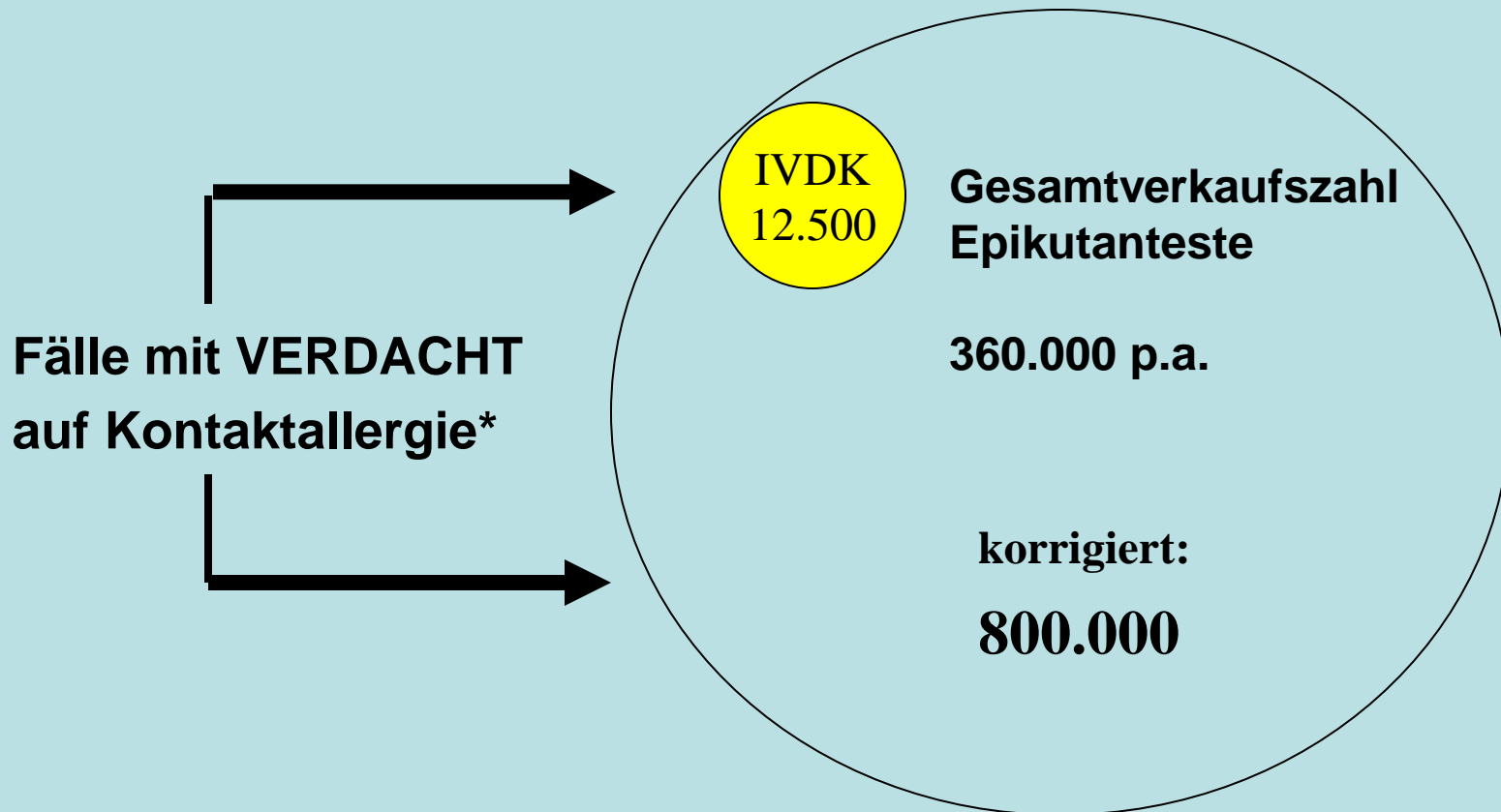
Gesamtzahl der in Deutschland verkauften Epikutanteste

CE-DUR: Clinical Epidemiology – Drug Utilization Research



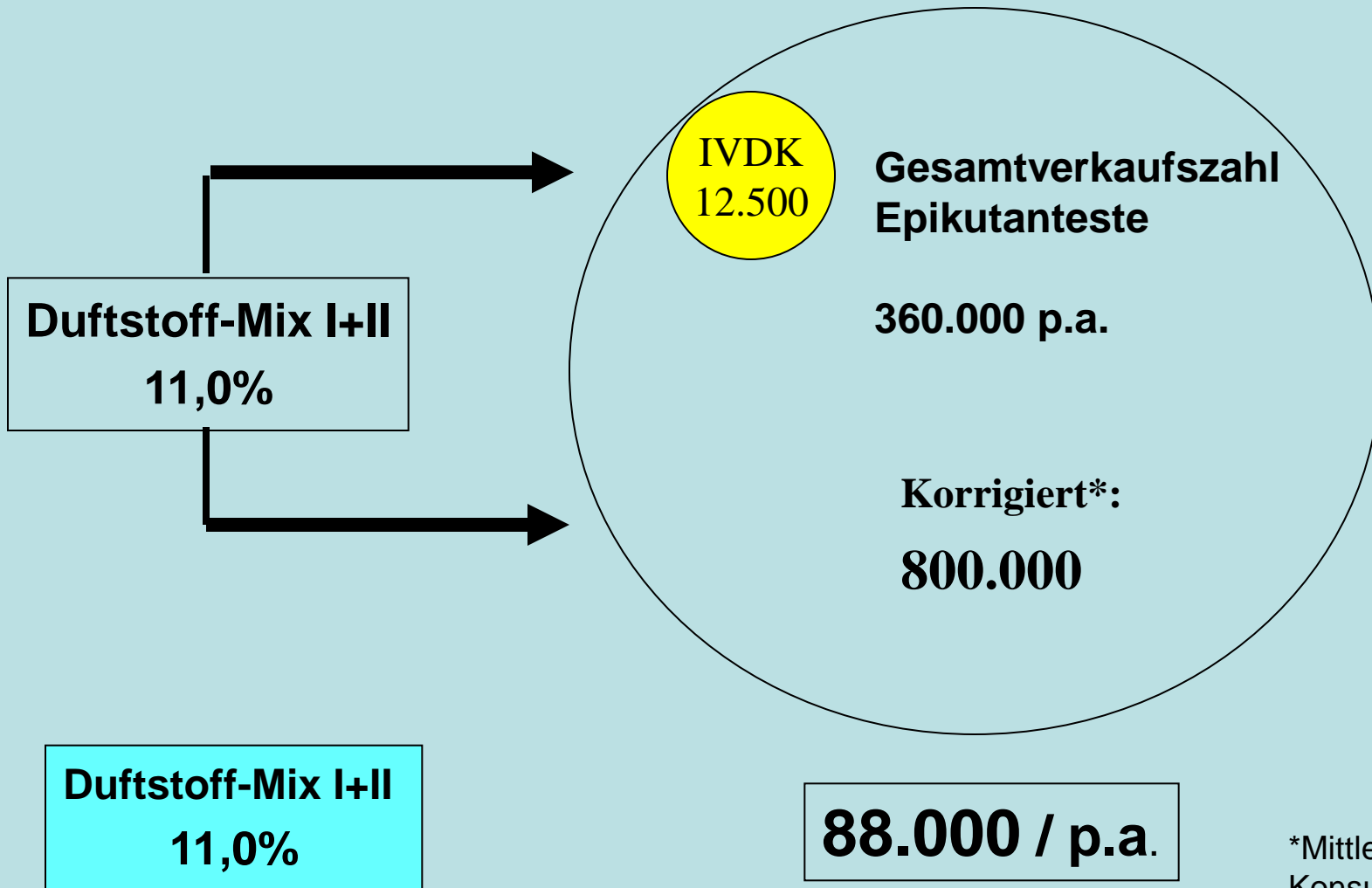
*Mittlere
Konsultationsrate
30% und andere KF

CE-DUR: Clinical Epidemiology – Drug Utilization Research



*.....bei denen also eine Indikation zur Epikutantestung besteht

CE-DUR: Clinical Epidemiology – Drug Utilization Research



*Mittlere
Konsultationsrate
30% und andere KF

CE-DUR: VALIDITÄT DES MODELLS

CONTACT DERMATITIS AND ALLERGY

BJD British Journal of Dermatology (2009)

The prevalence and morbidity of sensitization to fragrance mix I in the general population

J.P. Thyssen, A. Linneberg,* T. Menné,† N.H. Nielsen‡ and J.D. Johansen

Prävalenz (DM I) 1.6% (95% CI: 1.2 - 2.1%)

CE-DUR 1.0 – 2.4%

„Hitliste“ IVDK 2011:

Häufigkeit der Sensibilisierung
im klinischen (patch test) Kollektiv

	HITLISTE 2011	n	% pos. (stand.)
1	Nickel (II)-sulfate	10859	15.8
2	Fragrance-Mix	10874	8.1
3	Perubalsam	10863	7.3
4	Fragrance -Mix II	10897	4.4
5	Cobalt (II)-chloride	10900	5.3
6	Colophony	10917	3.9
7	(Chlor)-Methylisothiazolinon	10923	3.9
8	Potassium dichromat	10920	3.4
9	Propolis	10868	2.8
10	Methylisothiazolinon	7292	4.4
17	Thiuram Mix	10910	2.1
21	Epoxy Resin	10827	1.6

„Hitliste“ IVDK 2011:

	HITLISTE 2011	n	% pos. (stand.)
1	Nickel (II)-sulfate	10859	15.8
2	Fragrance-Mix	10874	8.1

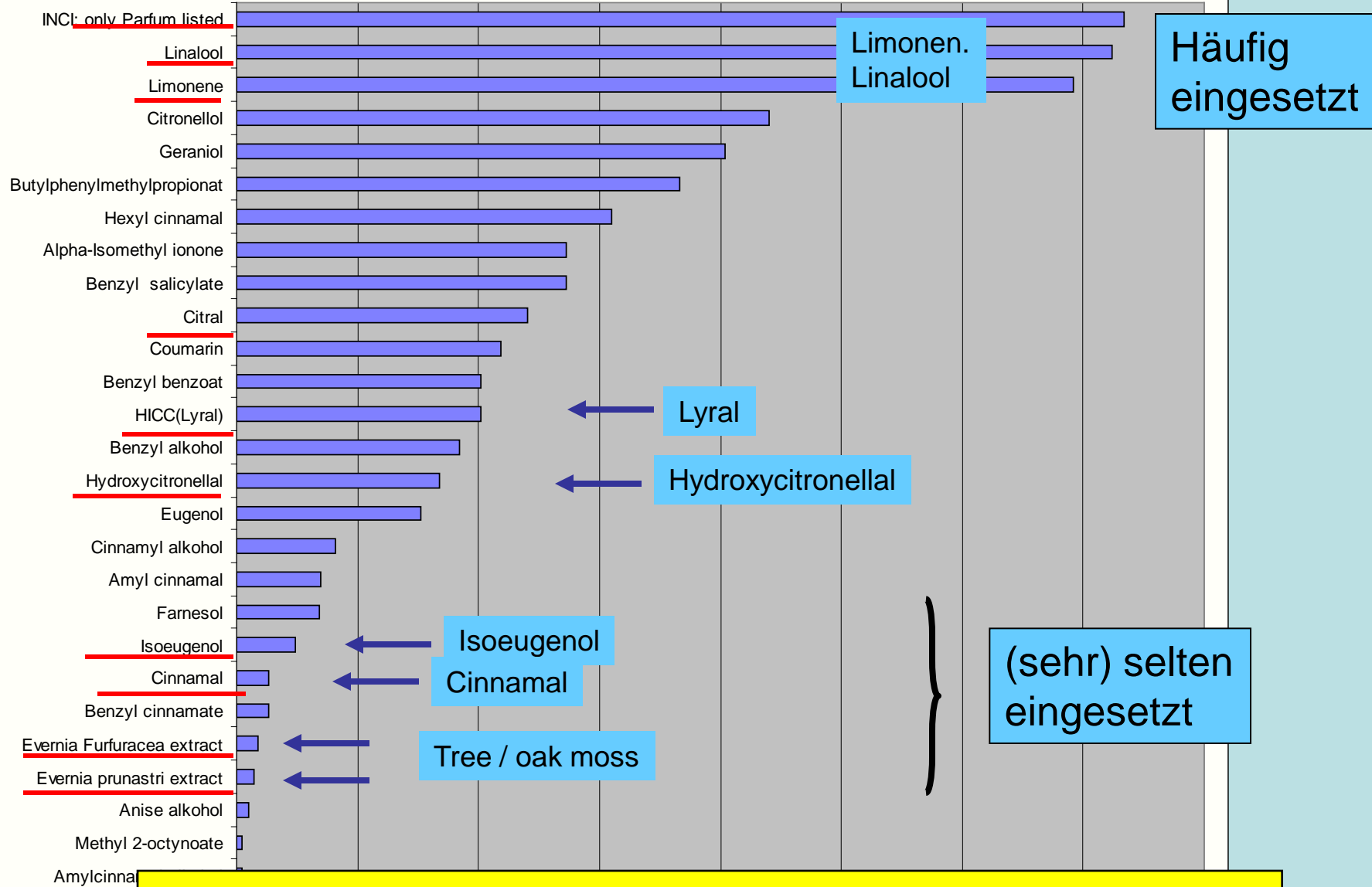
...zeigt die Bedeutung des Allergens für die Volksgesundheit an

4	Fragrance -Mix II	10897	4.4
5	Cobalt (II)-chloride	10900	5.3
6	Catechol	10917	2.0

...sagt jedoch nichts zum Risiko einer Sensibilisierung durch Exposition

9	Propolis	10930	2.0
10	Methylisothiazolinon	7292	4.4
17	Thiuram Mix	10910	2.1
21	Epoxy Resin	10827	1.6

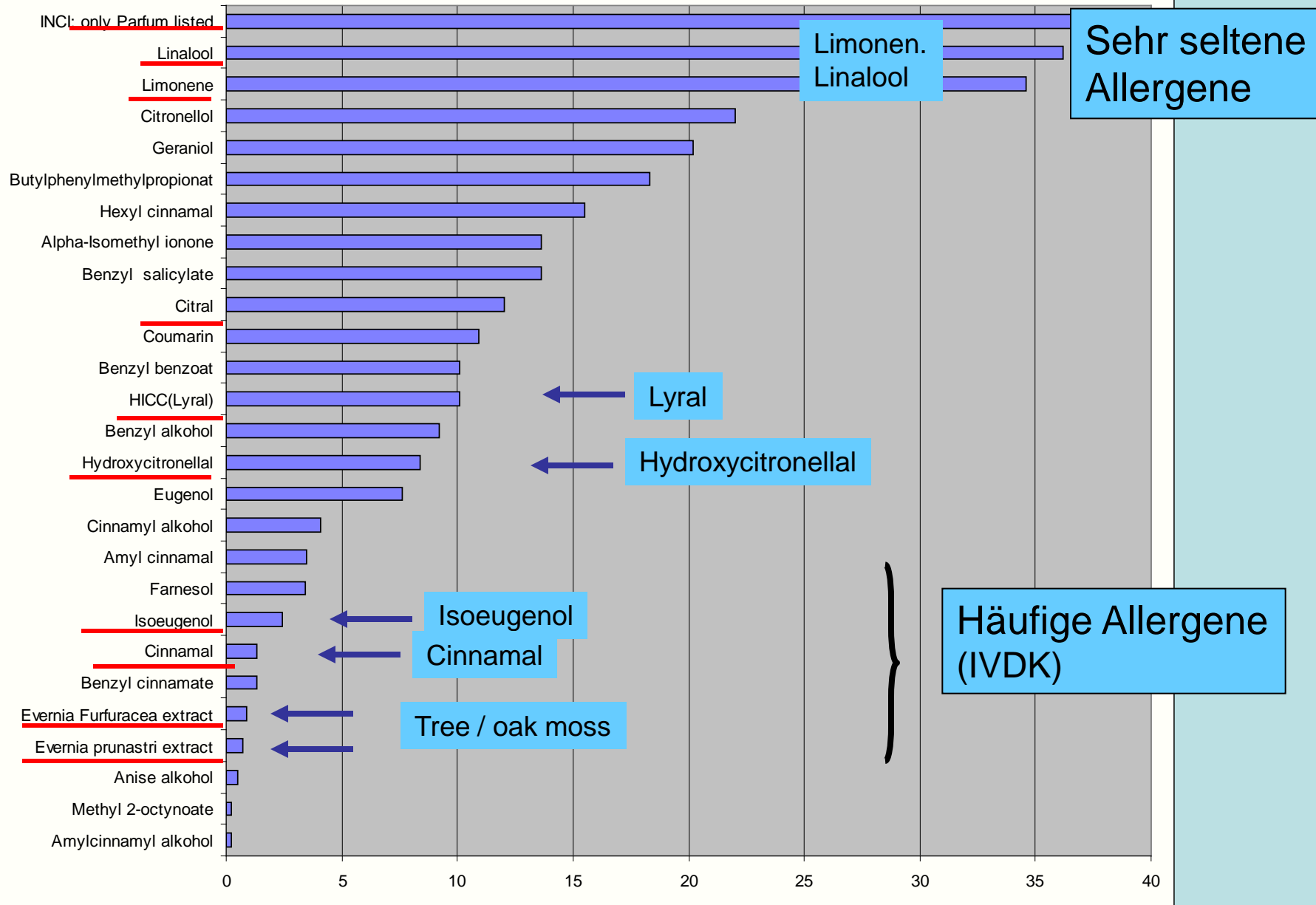
Anteiliger Einsatz von Duftstoffen in Kosmetika und Haushaltsprodukten



Statistik der INCI- Deklarationen durch das CVUA Karlsruhe

% in Produkten

Anteiliger Einsatz von Duftstoffen in Kosmetika und Haushaltsprodukten



Sehr seltene Allergene

Limonen.
Linalool

Lyral

Hydroxycitronellal

Isoeugenol

Cinnamal

Tree / oak moss

Häufige Allergene (IVDK)

% in Produkten

Sensibilisierungshäufigkeit und Risiko

Prima Vista Eindruck:

1. Trotz hohen Einsatzes (surrogat für Exposition) sind Allergien selten=
geringes Risiko einer Sensibilisierung

2. Trotz geringen Einsatzes (surrogat für Exposition) sind Allergien häufig=
hohes Risiko einer Sensibilisierung

Sensibilisierungshäufigkeit und Risiko

Für eine systematische Untersuchung :

1. Exposition quantitativ

2. Sensibilisierungshäufigkeit quantitativ

Sensibilisierungshäufigkeit und Risiko

Für eine systematische Untersuchung :

z.B. Topische Medikamente

1. Exposition quantitativ

Verordnungszahlen in Deutschland
(WIdO, Bonn)

2. Sensibilisierungshäufigkeit quantitativ

Sensibilisierungen in Deutschland
(IVDK / CE-DUR)

CE-DUR: „Clinical epidemiology – Drug utilization research“

Kontaktallergie Risiko durch topische Medikamente

Kontaktallergie Risiko durch topische Medikamente

PHARMACOEPIDEMOLOGY AND DRUG SAFETY 2007; **16**: 377–384

Published online 18 September 2006 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/pds.1268

ORIGINAL REPORT

Contact allergy to **topical drugs**: prevalence in a clinical setting and estimation of frequency at the population level[†]

C. A. Menezes de Pádua¹, W. Uter¹ and A. Schnuch^{2*}

Kontaktallergie Risiko durch topische Medikamente

Häufigkeit positiver Reaktionen bei Patienten

	% standard pos. tests	95%CI standard pos. tests
Standard series		
Neomycin sulfate	2.2	2.1–2.3
Benzocaine	1.4	1.3–1.5
Bufexamac	1.5	1.3–1.6

29 / 100,000 / Jahr
sensibilisiert gegen Neomycine

Kontaktallergie Risiko durch topische Medikamente

Analyse spezifischer ECT Reihen

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY 2007; **16**: 377–384

Special series

Bacitracin
Gentamicin sulfate
Framycetin sulfate
Polymyxin B sulfate[§]
Sulfanilamide
Oxytetracycline
Fusidic acid[#]
Chloramphenicol[§]
Dexpanthenol
Clioquinol
Clotrimazole
Nystatin[#]

Atropine sulfate
Phenylephrine hydrochloride
Pilocarpine hydrochloride
Kanamycin sulfate
Lidocaine hydrochloride
Procaine hydrochloride

Amcinonide
Hydrocortisone
Triamcinolone acetonide
Clobetasol-17-propionate
Hydrocortisone-17-butyrate
Betamethasone-17-valerate
Budesonide[#]
Prednisolone[#]
Dexamethasone 21-phosphate
disodium salt[#]

Kontaktallergie Risiko durch topische Medikamente

Analyse spezifischer ECT Reihen

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY 2007; 16: 377-384

Allergen	1995 - 1999					2000 - 2004				
	Clinical patients % pos.	Population (cases/100,000/year)			Clinical patients % pos.	Population (cases/100,000/year)				
		Scenarios				Scenarios				
		I	II	III		I	II	III		
Neomycin sulfate	2.4	69	17	29	2.2	51	12	22		
Bufexamac	---	---	---	---	1.4	33	8	14		
Bacitracin	1.8	5	1	2	1.2	4	1	2		
Gentamicin sulfate	2.5	7	2	3	3.2	10	3	4		
Framycetin sulfate	3.9	11	3	5	4.2	13	3	6		
Polymyxin B sulfate [§]	1.0	3	1	1	1.0	3	1	1		
Amcinonide	1.8	3	1	1	1.4	3	1	1		
Hydrocortisone 17- butyrate	1.3	2	1	1	1.5	3	1	2		

Austrian and Swiss departments were excluded from this analysis

[§] Frequencies of CA refer to 2000 and 2001

Kontaktallergie Risiko durch topische Medikamente

Analyses of special drug series

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY 2007; 16: 377-384

Allergen	1995 - 1999					2000 - 2004				
	Clinical patients % pos.	Population (cases/100,000/year)			Clinical patients % pos.	Population (cases/100,000/year)				
		Scenarios				Scenarios				
		I	II	III		I	II	III		
Neomycin sulfate	2.4	69	17	29	2.2	51	12	22		
Bufexamac	---	---	---	---	1.4	33	8	14		
Bacitracin	1.8	5	1	2	1.2	4	1	2		
Gentamicin sulfate	2.5	7	2	3	3.2	10	3	4		
Framycetin sulfate	3.9	11	3	5	4.2	13	3	6		
Polymyxin B sulfate [§]	1.0	3	1	1	1.0	3	1	1		
Amcinonide	1.8	3	1	1	1.4	3	1	1		
Hydrocortisone 17- butyrate	1.3	2	1	1	1.5	3	1	2		

Austrian and Swiss departments were excluded from this analysis

[§] Frequencies of CA refer to 2000 and 2001

Kontaktallergie Risiko durch topische Medikamente

Sensibilisierung häufig = hohes Risiko ?

Kontaktallergie Risiko durch topische Medikamente

Sensibilisierung häufig = hohes Risiko ?

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY 2008; 17: 813–822
Published online 26 March 2008 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com)

ORIGINAL REPORT

Allergic contact dermatitis to topical drugs –
epidemiological risk assessment

C. A. Menezes de Pádua PhD¹, A. Schnuch MD², K. Nink MPH³,
A. Pfahlberg PhD¹ and W. Uter MD^{1*}

Zahl der
Exponierten

Sensibilisierungshäufigkeit / Verordnungen

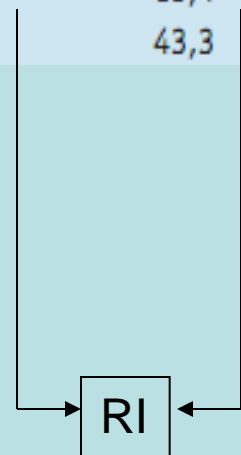
Allergen*	Population	
	Clinical %	General. (n)
Kanamycinsulfat	2,9	1.336
Gentamicinsulfat ^b	3,5	2.077

CE-DUR



Sensibilisierungshäufigkeit / Verordnungen

Allergen ^a	Population		prescriptions
	clinical %	general (cases)	DDD/ Mio p.a.
Kanamycinsulfat	2,9	1.336	15,4
Gentamicinsulfat ^b	3,5	2.077	43,3



RI: Relative Incidence

Sensibilisierungshäufigkeit / Verordnungen

Allergen*	Population		prescriptions	Relative Incidence (RI)
	Clinical %	General (cases)	DDD/ Mio p.a.	
Kanamycinsulfat	2,9	1.336	15,4	8,7 (3,7-13,7)
Gentamicinsulfat ^b	3,5	2.077	43,3	4,8 (2,5-7,1)

Diagram: A blue box is positioned to the left of the table. Below the table, a box labeled "CE-DUR" has an arrow pointing to the "General (cases)" column. Another box labeled "RI" has arrows pointing to the "Relative Incidence (RI)" column for both Kanamycinsulfat and Gentamicinsulfat.

Obwohl die Kontaktallergie Kanamycin seltener ist, ist das Risiko
Im Vergleich zu Gentamicin höher

Results of Epidemiological Risk Assessment

FREQUENCY VERSUS RISK

Corticosteroids	IVDK	CE-DUR	DDDs	RI (relative incidence)
Topical drugs	Clinical data % CS	CS cases	Prescriptions (millions DDDs) ¹	RI (cases/100,000 DDD-year) (95%CI)
Amcinonide	1.6	1155	4.9	23.6 (8.9 - 38.3)
Hydrocortisone 17-butyrate	1.5	1062	10.0	10.7 (3.7 - 17.7)
Ophthalmics				
Kanamycin	2.9	1336	15.4	8.7 (3.7 - 13.7)
Gentamicin	3.5	2077	43.3	4.8 (2.5 - 7.1)

Epidemiological Impact of adverse drug reactions

**1.5% of patients tested were sensitized to
bufexamac**

~ 150,000 persons are sensitized

After endless efforts to persuade the German drug agency (BfArM) - all along with reference to IVDK data*

*Schnuch A., et al. A common and insidious side effect: Allergic contact dermatitis caused by bufexamac used in the treatment of dermatitis

Dtsch Med. Wochenschr. 130: 2881-2886 (2005)



..... The EMA revokes marketing authorization of bufexamac**

**Uter W, Schnuch A:
Contact Dermatitis 64, 235-236 (2011)

Sensibilisierungshäufigkeit und Risiko

Für eine systematische Untersuchung :

z.B. Konservierungsmittel

1. Exposition **relativ**

INCI Deklaration auf Kosmetika
(CVUA Karlsruhe)

2. Sensibilisierungshäufigkeit **relativ**

Sensibilisierungen im IVDK

Risk of sensitization to preservatives estimated on the basis of patch test data and exposure, according to a sample of 3541 leave-on products

Axel Schnuch¹, Gerd Mildau², Eva-Maria Kratz² and Wolfgang Uter³

¹Information Network of Departments of Dermatology (IVDK), University of Göttingen, 37075 Göttingen, Germany, ²Chemical and Veterinary Investigation Office (CVUA Karlsruhe), 76187 Karlsruhe, Germany, and ³Department of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, University of Erlangen/Nürnberg, 91054 Erlangen, Germany

Contact Dermatitis **65**, 167-174 (2011)

INCI Labelling von Konservierungsmitteln auf Kosmetika CVUA 2006 -2009

CVUA: Chemisches und Veterinär- Untersuchungsamt Karlsruhe/Germany =

INCI Deklaration auf **n= 5,451** zufällig erworbenen Produkten

Nur leave-on Produkte (n= 3541) wurden weiter berücksichtigt

Daten von G. MILDAU / CVUA, Karlsruhe

Sensitization – Exposure Relationship

Der Anteil positiver Reaktionen
bezogen auf die Summe aller
positiven Reaktionen

=relative frequency of sensitization)

und

der Anteil des Konservierungsmittels
bezogen auf die Häufigkeit
aller Deklarationen

=relative frequency of exposure

Imidazolidinyl
Urea

→ 0.59 % allergic

→ 6.89 %

→ 167 (FR)products

→ 4.5 %

Sensitization – Exposure - Quotient (SEQ)

relative frequency of sensitization

= SEQ

relative frequency of exposure

Sensitization – Exposure - Quotient (SEQ)

**Imidazolidinyl
Urea**

relative frequency of sensitization

6.89

relative frequency of exposure

4.5

SEQ= 1.6

Allergens / leave on products	2	3	4	5	6	7
	n (tested)	% positive	Allergy share (%)	Products (n)	Product share (%)	SEQ
Preservative						
Phenoxyethanol ¹⁾	4995	0.14	1.64	1111	29.6	0.06
Benzyl alcohol	17740	0.17	1.99	245	6.5	0.30
Parabens	17925	1.18	13.79	1474	39.3	0.35
Sorbates (acid/potassium)	17855	0.55	6.43	261	7.0	0.92
Benzoates (sodium/acid)	17740	0.77	9.00	250	6.7	1.4
Imidazolidinyl Urea	17880	0.59	6.89	102	2.7	1.6
Diazolidinyl Urea	17872	0.60	7.01	65	1.7	1.6
Methylisothiazolinone ²⁾ (MI)	6570	0.40	4.67	28	0.7	1.7
Iodopropynyl butylcarbamate	17857	0.71	8.29	92	2.5	3.4
Methylisothiazolinone ³⁾ (MI)	6570	1.34	14.11	28	0.8	5.1
Methylchloroisothiazolinone /methylisothiazolinone (MCI/MI)	17918	2.08	24.3	73	2.0	9.0
Bromo-2-nitropropane-1,3-diol	17935	1.37	16.0	46	1.2	13

Allergens / leave on products	2	3	4	5	6	7
	n (tested)	% positive	Allergy share (%)	Products (n)	Product share (%)	SEQ
Preservative						
Phenoxyethanol ¹⁾	4995	0.14	1.64	1111	29.6	0.06
Benzyl alcohol	17740	0.17	1.99	245	6.5	0.30
Parabens	17925	1.18	13.79	1474	39.3	0.35
Sorbates (acid/potassium)	17855	0.55	6.43	261	7.0	0.92
Benzoates (sodium/acid)	17740	0.77	9.00	250	6.7	1.4
Imidazolidinyl Urea	17880	0.59	6.89	102	2.7	1.6
Diazolidinyl Urea	17872	0.60	7.01	65	1.7	1.6
Methylisothiazolinone ²⁾ (MI)	6570	0.40	4.67	28	0.7	1.7
Iodopropynyl butylcarbamate	17857	0.71	8.29	92	2.5	3.4
Methylisothiazolinone ³⁾ (MI)	6570	1.34	14.11	28	0.8	5.1
Methylchloroisothiazolinone /methylisothiazolinone (MCI/MI)	17918	2.08	24.3	73	2.0	9.0
Bromo-2-nitropropane-1,3-diol	17935	1.37	16.0	46	1.2	13

SEQ (risk) and LLNA (hazard)

Table 3: Comparison of SEQ (risk) and LLNA data (hazard). The inverse **correlation between SEQ and EC3 value** (as % or $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) is strong (Spearman correlation coefficient: -0.96, exact $p = 0.0028$)

Preservative	SEQ	EC3%	EC3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Ref
Phenoxyethanol	0.06	Ø	Ø	
Benzyl alcohol	0.30	>50%	>12 500	[27]
Parabens ¹⁾	0.35	Ø / > 25% / > 50%		[28, 29, 27],
Imidazolidinyl Urea	1.6	24%	5975	[30]
Methylisothiazolinone	5.1	1.9%	475	[30]
Iodopropynyl butylcarbamate	3.4	0.87%	218	[20]
Methylchloroisothiazolinone	9.0	0.05 -0.009%	2.25	[30, 31]
Bromo-2-nitropropane-1,3-diol	13	0.3 < x < 1%	250	[32]

Kontaktallergie Risiko durch Duftstoffe

Sensibilisierungshäufigkeit und Risiko

Allergen (IVDK 2011)	%
Fragrance-Mix I + II	11,0
Methylisothiazolinone (Kosm.)	2,6
Other preservatives ¹ *	3,0
Lanolin	2,7
Para Toluylendiamine	1,4

*Parabene, Benzoic acid/Sorbic acid, Ureas

Häufig = hohes Risiko ?

Selten = niedriges Risiko?

Beispiel: **Geraniol** (an „allergen of concern“ Opinion des SCCS)



Beziehung zwischen Allergiehäufigkeit und Risiko

	Freq Sens		SEQ
HICC	2,2	oak moss	26,9
oak moss	2,0	Cinnamal	8,0
Isoeugenol	1,2	Isoeugenol	6,0
Hydroxycitronellal	0,8	HICC	2,6
Cinnamal	0,8	Cinn alc	1,9
Citral	0,7	farnesol	1,9
Cinn alcohol	0,6	Hydroxycitronellal	1,3
farnesol	0,5	eugenol	0,7
eugenol	0,4	amyl cinn al	0,7
geraniol	0,3	Citral	0,7
amyl cinnamal	0,2	geraniol	0,2
hexyl cinnamal	0,2	hexyl cinnal	0,2
coumarin	0,1	coumarin	0,1
citronellol	0,1	citronellol	0,1

Beziehung zwischen (absoluter) Allergiehäufigkeit und relativem Risiko (SEQ)

	Freq Sens		SEQ
HICC	2,2	oak moss	26,9
oak moss	2,0	Cinnamal	8,0
Isoeugenol	1,2	Isoeugenol	6,0
Hydroxycitronellal	0,8	HICC	2,6
Cinnamal	0,8	Cinn alc	1,9
Citral	0,7	farnesol	1,9
Cinn alcohol	0,6	Hydroxycitronellal	1,3
farnesol	0,5	eugenol	0,7
eugenol	0,4	amyl cinn al	0,7
geraniol	0,3	Citral	0,7
amyl cinnamal	0,2	geraniol	0,2
hexyl cinnamal	0,2	hexyl cinnal	0,2
coumarin	0,1	coumarin	0,1
citronellol	0,1	citronellol	0,1

Beziehung zwischen (absoluter) Allergiehäufigkeit und relativem Risiko (SEQ)

	Freq Sens		SEQ
HICC	2,2	oak moss	26,9
oak moss	2,0	Cinnamal	8,0
Isoeugenol	1,2	Isoeugenol	6,0
Hydroxycitronellal	0,8	HICC	2,6
Cinnamal	0,8	Cinn alc	1,9
Citral	0,7	farnesol	1,9
Cinn alcohol	0,6	Hydroxycitronellal	1,3
farnesol	0,5	eugenol	0,7
eugenol	0,4	amyl cinn al	0,7
geraniol	0,3	Citral	0,7
amyl cinnamal	0,2	geraniol	0,2
hexyl cinnamal	0,2	hexyl cinnal	0,2
coumarin	0,1	coumarin	0,1
citronellol	0,1	citronellol	0,1

Change of ranking from freq. of sensitization to SEQ

Beziehung zwischen (absoluter) Allergiehäufigkeit und relativem Risiko (SEQ)

	Freq Sens		SEQ
HICC	2,2	oak moss	26,9
oak moss	2,0	Cinnamal	8,0
Isoeugenol	1,2	Isoeugenol	6,0
Hydroxycitronellal	0,8	HICC	2,6
Cinnamal	0,8	Cinn alc	1,9
Citral	0,7	farnesol	1,9
Cinn alcohol	0,6	Hydroxycitronellal	1,3
farnesol	0,5	eugenol	0,7
eugenol	0,4	amyl cinn al	0,7
geraniol	0,3	Citral	0,7
amyl cinnamal	0,2	geraniol	0,2
hexyl cinnamal	0,2	hexyl cinnal	0,2
coumarin	0,1	coumarin	0,1
citronellol	0,1	citronellol	0,1

Änderung der Rangfolge durch SEQ



Kontaktallergie,

IVDK und

das gesellschaftlich-

mediale Umfeld

Der Feind in der Creme

Viele Konsumenten wollen keine Parabene in Kosmetika. Aber die Alternativen sind nicht besser

Die Ester der Para-Hydroxybenzoesäure haben viele Feinde. Etwa 80 000 Unterszeichner wendeten sich in einer vom Umweltverband Bund und der Berliner Moderatorin Britta Steffenhagen initiierten Online-Petition an die Firma Beiersdorf. Sie fordern, die Stoffe in Kosmetika der Marke Nivea nicht mehr zu verwenden, weil sie „hormonell wirksam“ seien. Am gestrigen Dienstag wurden die Unterschriften bei einer Kundgebung vor der Konzernzentrale in Hamburg übergeben.

Ein ähnlicher Protest hat dafür gesorgt, dass die chemischen Verbindungen, bekannt als Parabene, aus der Penatencreme von Johnson & Johnson verschwanden. Beiersdorf ließ sich bisher nicht auf einen „Ausstieg“ ein, auch wenn auf einigen Nivea-Produkten inzwischen der Aufdruck „ohne Parabene“ steht. „Du kommst hier nicht rein“, wird zum Beispiel die „Natural Beauty“-Linie im Netz beworben. Eine Information, die wie ein Gütesiegel daher kommt. Sind diese Konservierungsmittel also gefährlich, wie man im Umkehrschluss vermuten muss?

Ihre Familie ist groß. In Cremes und anderen Kosmetika werden vor allem Methyl- und Ethyl-Paraben, aber auch Butyl- und Propyl-Paraben eingesetzt. 2004 kamen sie durch eine Studie der britischen Hormonforscherin Philippa Darbre von der Universität Reading in Verruf. Als sie

zwar effektiv Mikroorganismen ab, ist aber bei vielen Menschen Allergien aus. „Das ist bedeutsam, weil Methylisothiazolinon Bestandteil vieler Alltagsprodukte ist, bis hin zu Wandfarben“, sagt Blume.

Tatsächlich kommt es inzwischen öfter zu Gesichtsekemen nach Anwendung von Kosmetika, die mit MI konserviert werden, sagt Axel Schnuch, Leiter des Informationsverbands Dermatologischer Kliniken zur Erfassung und Auswertung der Kontaktallergien an der Universität Göttingen. Hier werden regelmäßig Daten aus 56 Hautkliniken in Deutschland, der Schweiz und Österreich ausgewertet.

Wird der vermeintliche Teufel Paraben also mit dem Beelzebub MI ausgetrieben? Zumindest Allergiespezialisten macht das große Sorgen. „Mit Kampagnen gegen Parabene in Kosmetika wird eine wertvolle Chemikalie ohne stichhaltigen Grund schlechtgeredet, die dann durch weit problematischere Stoffe ersetzt wird“, sagt Schuch. Konservierungsmittel seien schon wegen des feuchten, warmen Milieus in Badesimmern nötig. Cremes und Lotionen wären sonst ein Nährboden für Pilze und Bakterien. „Und die Parabene haben den Vorzug, dass sie kaum Sensibilisierungen hervorrufen.“

Auch das BfR hält einen generellen Ersatz von Paraben in kosmetischen Mitteln nicht für sinnvoll. „Viele der anderen gegenwärtig verwendeten Konservierungsmittel haben ein deutlich höheres allergenes Potenzial“, heißt es in einer Stellungnahme, die das BfR auf Wunsch des Verbraucherschutzministeriums herausgegeben hat. Sie enthält Empfehlungen für ein Konzentrationslimit: Auf-

Es gibt keinen Beweis, dass Parabene Brustkrebs verursachen

Die Parabene

Tagesspiegel 24.10.2013

20 Brustkrebs-Gewebeproben mit verschiedenen Methoden untersucht, fand sie darin vor allem Methyl-Paraben. Ihre Studien aus den letzten Jahren – die neueste ist im Januar im „Journal of Applied Toxicology“ erschienen – bestätigen das.

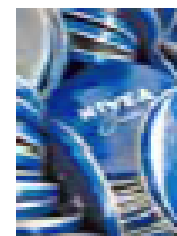
Ihre darauf aufbauende These machte Schlagzeilen: Methyl-Parabene aus Deodorants gelangen demnach ins Brustgewebe und binden dort an Antennen für das weibliche Geschlechtshormon Östrogen. Gestützt werde dies durch die Tatsache, dass die meisten Tumoren sich im oberen äußeren Quadranten der Brust bilden, der nahe der Unterarm-Achsel liegt.

Für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen den Konservierungsmitteln in Kosmetika und bösartigen wie gutartigen Veränderungen des Brustgewebes ist das allerdings kein Beweis. Zum einen wurde bei den Untersuchungen kein gesundes Vergleichsgewebe einbezogen. Zum anderen haben sich die Befunde weder in Tierexperimenten bestätigt, noch haben andere Forschergruppen ähnliches gefunden. Hinzu kommt: Die hormonähnliche Wirkung der Parabene ist um ein Vielfaches schwächer als die des natürlichen Östradiols. Und ausgerechnet das von Dairbre nachgewiesene Methylparaben hat eine millionenfach schwächere hormonelle Aktivität.

„Ohne Parabene“ heißt zudem nicht „ohne Konservierungsstoffe“. Um Cremes, Gels, Shampoos und Zahnpasten haltbar zu machen, setzen die Firmen notgedrungen andere Stoffe mit konservierender Wirkung ein. „Mit Keimen belastete Produkte dürfen nicht auf den Markt gelangen“, sagt Annegret Blume, Geschäftsführerin der Kommission für kosmetische Mittel beim Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR).

Was also wäre die Alternative, wenn die Parabene vom Markt verschwinden sollten? „Dadurch könnten problematische Stoffe öfter zum Einsatz kommen, zum Beispiel Methylisothiazolinon“, warnte Stiftung Warentest vor Kurzem. Die Substanz mit dem Kürzel MI 001 ist

grund der toxikologischen Daten sehr man bei Methyl- und Ethyl-Paraben eine Konzentration von bis zu 0,4 Prozent als sicher an, bei Butyl- und Propyl-Paraben sei wegen unzureichender Daten eine Beschränkung auf 0,19 Prozent ratsam. Dass Konsumenten gleichzeitig eine Palette von Kosmetika anwenden, von Shampoo und Duschgel über Rasierschaum, Cremes bis hin zu Sonnenschutzmitteln, fließe in die Bewertungen ein, versichert Blume. Die Höchstmengen, die Fachleute für unbedenklich halten, dürfe kein Konsument erreichen.



„Parabenefrei“
heißt nicht
automatisch,
dass eine
Creme gut
verträglich ist

Nur in einem Bereich sei man noch vorsichtiger geworden, berichtet Blume: Der Wissenschaftliche Ausschuss Verbrauchersicherheit der Europäischen Kommission empfehle nun, dass Produkte, die bei Babys unter den Windeln aufgetragen werden, keine Parabene enthalten sollen. Weil Babyhaut noch nicht über einen ausgereiften Stoffwechsel verfügt, und sie in der Windel recht luftdicht verpackt ist, sei ein Risiko denkbar. Der Preis liegt wiederum im größeren Allergierisiko durch andere Konservierungsmittel.

Weil Dänemark trotzdem für ein umfassenderes Paraben-Verbot plädiert, steckt derzeit der EU-Gesetzgebungsprozess. Was aber ebenfalls zur Regulierung ansteht, sind Werbeaussagen für Kosmetika, die gesundheitliche Vorteile versprechen. Und damit wird es wohl schwierig gehen. Mit dem vermeintlichen Gütesiegel „parabenefrei“ könnte dann bald Schluss sein. ADRIAN MÜLLER-LISSNER

Tagesspiegel 24.10.2013

„Mit Kampagnen gegen Parabene in Kosmetika wird eine wertvolle Chemikalie ohne stichhaltigen Grund schlechtgeredet, die dann durch weit problematischere Stoffe ersetzt wird“ sagt Schnuch

Wird der vermeintliche Teufel Paraben also mit dem Beelzebub MI ausgetrieben? Zumindest Allergiespezialisten macht das große Sorgen. „Mit Kampagnen gegen Parabene in Kosmetika wird eine wertvolle Chemikalie ohne stichhaltigen Grund schlechtgeredet, die dann durch weit problematischere Stoffe ersetzt wird“, sagt Schnuch. Konservierungsstoffe seien schon wegen des feuchten, warmen Milieus in Badesimmern nötig. Cremes und Lotionen wären sonst ein Nährboden für Pilze und Bakterien. „Und die Parabene haben den Vorteil, dass sie kaum Sensibilisierungen hervorrufen.“

Tagesspiegel 24.10.2013

Strategien der Überwachung

- Nachweis der Persistenz eines Problems
- Relativierung eines vermuteten Problems
- Identifizierung neuer Probleme
- Erkennung von Trends
- Nachweis des Erfolgs von Interventionen

.....Relativierung eines vermuteten Problems die **Parabene**

Allergens / leave on products	2	3	4	5	6	7
	n (tested)	% positive	Allergy share (%)	Products (n)	Product share (%)	SEQ
Preservative						
Phenoxyethanol ¹⁾	4995	0.14	1.64	1111	29.6	0.06
Benzyl alcohol	17740	0.17	1.99	245	6.5	0.30
Parabens	17925	1.18	13.79	1474	39.3	0.35
Methylisothiazolinone ³⁾ (MI)	6570	1.34	14.11	28	0.8	5.1
Methylchloroisothiazolinone /methylisothiazolinone (MCI/MI)	17918	2.08	24.3	73	2.0	9.0

FAZIT:

Das Risiko einer Sensibilisierung gegen einen Stoff kann mit Mitteln der Klinischen Epidemiologie eingeschätzt werden.

Die Bedeutung dieser Risikoeinschätzung wird unterschätzt oder ignoriert