

©2024 Dustri-Verlag Dr. K. Feistle ISSN 1438-776X

Schlüsselwörter

Allergie – Kontaktekzem – Berufskrankheit – Formaldehyd – Formaldehydabspalter – Konservierungsmittel – Desinfektionsmittel

Key words

allergy – contact dermatitis – occupational disease – formaldehyde – formaldehyde releasers – preservative – disinfectant

Auswirkung einer Allergie gegen Formaldehyd bei Berufskrankheit nach Nr. 5101 der Berufskrankheitenverordnung

H. Dickel¹, A. Bauer², D. Becker³, R. Brans^{4,5}, J. Geier⁶, M. Gina⁷, M. Häberle⁸, A. Heratizadeh⁹, S. Krohn¹⁰, S. Nestoris¹¹, C. Skudlik^{4,5}, E. Weisshaar¹² und V. Mahler^{13*} für die Arbeitsgruppe "Bewertung der Allergene bei BK 5101" der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie (ABD) und der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

¹Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, St. Josef-Hospital, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum (UK RUB), Bochum, ²Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitäts AllergieCentrum, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden, Dresden, ³Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz, Mainz, ⁴Abteilung Dermatologie, Umweltmedizin und Gesundheitstheorie, Universität Osnabrück, Osnabrück, ⁵Institut für interdisziplinäre Dermatologische Prävention und Rehabilitation (iDerm) an der Universität Osnabrück, ⁶Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), Institut an der Universität Göttingen, Göttingen, ⁷Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IPA), Bereich für klinische und experimentelle Berufsdermatologie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, ⁸Hautarztpraxis, Künzelsau, ⁹Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, ¹⁰Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), Berlin, ¹¹Dermatologische Klinik, Klinikum Lippe-Detmold, Detmold, ¹²Sektion Berufsdermatologie, Hautklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, ¹³Paul-Ehrlich-Institut, Langen (Hessen)

Auswirkung einer Allergie gegen Formaldehyd bei Berufskrankheit nach Nr. 5101 der Berufskrankheitenverordnung

Die vorliegende Empfehlung dient zur Beurteilung der Auswirkung einer arbeitsbedingt erworbenen Kontaktallergie gegen Formaldehyd im Hinblick auf die dadurch verschlossenen Arbeitsmöglichkeiten, wie sie für die Einschätzung der Minderung der Erwerbsfähigkeit bei arbeitsbedingten Hauterkrankungen nach der Berufskrankheiten-Nr. 5101 der Anlage zur Berufskrankheiten-Verordnung notwendig ist. Formal-

dehyd findet sich bis heute weit verbreitet in vielen Produkten, vor allem des alltäglichen Gebrauchs, als Konservierungs- und Desinfektionsmittel. So sensibilisiert sich die Mehrzahl der Patienten durch die Verwendung von Kosmetika, Haushaltsreinigern und verschiedenen Industrieprodukten. Im beruflichen Bereich gehören zu den exponierten und damit potenziell gefährdeten Personen vor allem Beschäftigte im Körperpflegebereich, im Gesundheitswesen, in der Hauswirtschaft, in Reinigungsberufen, in der Maler- und Lackiererei und

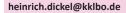
*V. Mahler gibt an, dass die in dieser Stellungnahme geäußerten Inhalte und Positionen die persönliche Experten-Meinung der Autorin wiedergeben und diese nicht so ausgelegt oder zitiert werden dürfen, als wären sie im Auftrag der zuständigen nationalen Bundesoberbehörde, der Europäischen Arzneimittel-Agentur oder eines ihrer Ausschüsse oder Arbeitsgruppen abgegeben worden oder gebe deren Position wieder.

Dickel H, Bauer A, Becker D et al. Auswirkung einer Allergie gegen Formaldehyd bei Berufskrankheit nach Nr. 5101 der Berufskrankheitenverordnung. Dermatologie in Beruf und Umwelt. 2024; 72: 1-9. DOI 10.5414/DBX00465

citation

Manuskripteingang: 07.02.2024; akzeptiert in überarbeiteter Form: 20.02.2024

<u>Korrespondenzadresse:</u> Prof. Dr. med. Heinrich Dickel, Abteilung für Allergologie, Berufs- und Umweltdermatologie, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, St. Josef-Hospital, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Gudrunstraße 56, 44791 Bochum.





Formaldehyd ist bis heute weit verbreitet in vielen Alltagsprodukten als Konservierungsund Desinfektionsmittel in der metallverarbeitenden Industrie. Zu beachten sind mögliche Kopplungsallergien gegenüber Formaldehydabspaltern und Formaldehydharzen, zum Beispiel in der Metall- und Textilverarbeitung. Die Auswirkung einer Allergie auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt bei beruflich erworbener Formaldehydsensibilisierung ist in der Regel mit "mittelgradig" einzuschätzen. Sie kann im begründeten Einzelfall einer hochgradigen Formaldehydsensibilisierung oder auch systemischen Soforttypreaktion auf Formaldehyd mit "schwerwiegend" eingeschätzt werden.

Impact of allergy to formaldehyde in occupational disease according to No. 5101 of the German list of occupational diseases

The present recommendation assesses the impact of an occupational contact allergy to formaldehyde with regard to the reduction of the earning capacity in cases of occupational skin disease according to No. 5101 of the German list of occupational diseases. Formaldehyde is still widely found in many products, especially of everyday use, as a preservative and disinfectant. Thus, most patients become sensitized by cosmetics, household cleaners and various industrial products. Those exposed and thus potentially at risk in the occupational sector include above all employees in personal hygiene, healthcare, housekeeping, cleaning professions, the painting and varnishing trade, and the metalworking industry. Coupling allergies to formaldehyde releasers and formaldehyde resins, for example in metal and textile processing, are possible. The effect of an allergy on the general labor market in the case of occupationally acquired formaldehyde sensitization is generally to be assessed as "medium grade". In justified individual cases of high-grade formaldehyde sensitization or systemic immediate type reaction to formaldehyde, it can be assessed as "severe".

Einführung

Formaldehyd (INCI: Formaldehyde; CAS-Registernummer® 50-00-0) mit der Summenformel CH₂O ist ein farbloses Gas mit einem charakteristischen, stechenden Geruch [9]. Als einfachster Vertreter aus der Stoffgruppe der Aldehyde ist er relativ lipophob. Formaldehyd ist ein Karzinogen für die Atemwege, ein Irritans für die Haut und die Schleimhäute und ein potenter Sensibi-

lisator, der in der Umwelt allgegenwärtig ist [3, 9, 47, 63]. Sein bis heute weit verbreitetes Vorkommen in vielen Alltagsprodukten als Konservierungs- und Desinfektionsmittel geht bis auf das Jahr 1889 zurück. So sensibilisiert sich die Mehrzahl der Patienten vor allem durch die Verwendung von Kosmetika, Haushaltsreinigern und verschiedenen Industrieprodukten [1, 26]. Bei der vorliegenden Begründung für die Beurteilung der Auswirkung einer Allergie gegenüber Formaldehyd im Rahmen der Einschätzung der MdE (Minderung der Erwerbsfähigkeit) handelt es sich um eine Aktualisierung der vorherigen Begründung der Arbeitsgruppe "Bewertung der Allergene bei BK 5101" [13], die damit ihre Gültigkeit verliert.

Vorkommen

In beruflichen Bereichen gibt es zahlreiche Quellen und Verwendungen von Formaldehyd. Zu den exponierten und damit potenziell gefährdeten Personen gehören vor allem Kosmetiker und Kosmetikerinnen, Friseure und Friseurinnen, Beschäftigte im Gesundheitswesen wie zum Beispiel Pflegekräfte und Labortechniker und Labortechnikerinnen, Haushälter und Haushälterinnen, Reinigungskräfte, Maler und Malerinnen, Maschinenführer und Maschinenführerinnen und Metallarbeiter und Metallarbeiterinnen, aber auch Fotografen und Fotografinnen und Farbentwickler und Farbentwicklerinnen [3, 7, 9, 30, 33, 37, 52, 63].

Formaldehyd wird im Gesundheitswesen als Fixiermittel für Gewebe, Konservierungsmittel für Laborproben, Desinfektions- und Sterilisationsmittel sowie für die Nierendialyse und Wurzelbehandlungen benötigte Substanz gezielt eingesetzt [3, 9]. Auch konnte Formaldehyd in wiederverwendbaren Schutzhandschuhen oder Gesichtsmasken nachgewiesen werden [2, 46, 57]. Als Desinfektionsmittel wird Formaldehyd dabei heute überwiegend durch andere Verbindungen wie Glutaraldehyd und Glyoxal ersetzt [9].

Industriell verwendete Reinigungsmittel können weitere relevante Quellen für eine arbeitsbedingte Exposition gegenüber Formaldehyd sein [3].

Mit seinem breiten Anwendungsspektrum wird Formaldehyd als antimikrobielle Eine beruflich erworbene Formaldehydkontaktallergie manifestiert sich in der Regel als Handekzem Substanz in Metallbearbeitungsflüssigkeiten, Farben, Lacken und Firnissen verwendet [9, 52].

Formaldehyd wird für die Synthese vieler Harze verwendet. Einige von ihnen, wie Harnstoff-Formaldehyd-Harze und Melamin-Formaldehyd-Harze, können in Textilien (bspw. Arbeitskleidung [6]) vorkommen und setzen Formaldehyd frei [37]. Dabei wurden Textilharze mit niedrigem Formaldehydgehalt eingeführt [9]. Überdies werden verschiedene Harze auf Formaldehydbasis in weiteren industriellen Bereichen verwendet, zum Beispiel in der Papier- und Zellstoffindustrie, in permanent gepressten Geweben, in Kunststoffen, in Beschichtungen, in Faserplatten, in Nagellack, in Kontaktzement, in Lederwaren und Neopren [3, 34, 47, 63].

In Kosmetika wurde Formaldehyd durch Formaldehydabspalter oder andere Konservierungsmittel ersetzt; reiner Formaldehyd darf gemäß Kosmetik-Verordnung nicht mehr als Grundsubstanz bei der Herstellung von Kosmetika eingesetzt werden. Formaldehydabspalter haben annähernd die gleiche antimikrobielle Wirkung gegen Bakterien, insbesondere gegen Staphylococcus aureus und Pseudomonas aeruginosa, Hefen und Pilze [3]. Gemäß Europäischer Kosmetik-Richtlinie (national umgesetzt in der Verordnung über kosmetische Mittel "Kosmetik-Verordnung") wurde die Einsatzkonzentration von freiem Formaldehyd aus formaldehydfreisetzenden Grundsubstanzen auf 2.000 ppm (entspr. 0,2 Gew.-%) in Kosmetikprodukten, 1.000 ppm (entspr. 0,1 Gew.-%) in Mundpflegeprodukten und 5.000 ppm (entspr. 0,5 Gew.-%) in Nagelhärtern beschränkt [9, 11, 58]; eine Einsatzkonzentration über 500 ppm (entspr. 0,05 Gew.-%) war bislang durch den Hinweis "enthält Formaldehyd" zu deklarieren.

Hauksson et al. [28] haben 2012/2103 den Formaldehydgehalt in 245 kosmetischen Produkten untersucht. 58 (23,7%) dieser Produkte enthielten mehr als 2,5 ppm Formaldehyd. Wie viele der Produkte über 500 ppm Formaldehyd enthielten und damit über der zum Untersuchungszeitpunkt gültigen Deklarationsgrenze lagen, wurde nicht berichtet. Es wurde lediglich angegeben, dass bei 26 der 58 (44,8%) Produkte Formaldehyd oder Formaldehydabspalter nicht in der Liste der Inhaltsstoffe aufgeführt waren. Dabei stellt undeklariertes Formaldehyd

nicht nur in Kosmetika ein relevantes Problem dar [26].

Der Wissenschaftliche Ausschuss "Verbrauchersicherheit" der EU (SCCS, Scientific Committee on Consumer Safety) ist auf Grundlage eines am 7. Mai 2021 veröffentlichten wissenschaftlichen Gutachtens zu der Überzeugung gekommen, dass die bisherige Deklarationsgrenze von 500 ppm Verbraucher und Verbraucherinnen, die auf Formaldehyd sensibilisiert sind, nicht ausreichend vor der Exposition gegenüber freiem Formaldehyd aus formaldehydfreisetzenden Substanzen schützt [56]. Es erfolgte die Absenkung der Deklarationsgrenze um den Faktor 50, das heißt auf 10 ppm (entspr. 0,001 Gew.-%) [15], was nicht unkritisch zu bewerten ist [22].

Formaldehydhaltige Haushaltsreiniger, einschließlich Allzweckreiniger und Geschirrspülmittel, können weitere relevante Quellen für eine Formaldehydkontaktallergie sein [3]. Außerdem kann Formaldehyd durch Autooxidation von ethoxylierten Alkoholen in Reinigungsmitteln, Waschmitteln und Toilettenartikeln enthalten sein [3, 47].

Formaldehyd ist auch von Natur aus in bestimmten Lebensmitteln enthalten, vor allem in Kaffee (insbesondere Instantkaffee), getrocknetem Bohnenquark, Kabeljau, Kaviar, Ahornsirup, Shiitake-Pilzen sowie geräuchertem Schinken, und es kann auch bei der (unvollständigen) Verbrennung von Holz, Holzkohle, Kohle, Tabak, Kerzen, Erdgas, Benzin und Kerosin entstehen und in E-Zigaretten enthalten sein [3, 9, 60, 63].

Klinik

Eine beruflich erworbene Formaldehydkontaktallergie manifestiert sich in der Regel als Handekzem [45].

Wenn die Formaldehydsensibilisierung von einem Leave-on- beziehungsweise Rinse-off-Kosmetikum herrührt, dann sind von der Kontaktallergie gegen Formaldehyd vor allem Frauen mittleren Alters betroffen, die ein Ekzem im Gesicht und/oder an den Händen aufweisen [3, 9]. Kosmetika im Gesichtsbereich können ein manchmal nur geringgradig ausgeprägtes Gesichtsekzem verursachen, das nur ein leichtes, aber anhaltendes Erythem und/oder eine Schuppung aufweist und manchmal einem sebor-

Formaldehyd wird in der Standardreihe der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe 1%ig in Wasser epikutan getestet rhoischen Ekzem ähnelt. In jüngerer Zeit wurde auch über eine Impetigo ähnliche und Rosazea ähnliche Dermatitis als vorherrschendes klinisches Bild einer Formaldehydkontaktallergie berichtet [2, 3, 39].

Unter den vielen verschiedenen Kosmetika können zum Beispiel Shampoos zu einer Ekzemausbreitung im Kopf- und Halsbereich beitragen, Deodorants zu einem axillären Ekzem, und formaldehydhaltige Nagelhärter können zu periungualen Ekzemen und sogar zu Nagelschäden mit Onycholyse führen, die manchmal eine Psoriasis imitieren können [3, 43].

Neben lokalisierten Ekzemformen wurden auch ausgedehnte nummuläre und fleckige Ekzeme und sogar eine Erythrodermie aufgrund einer Formaldehydkontaktallergie beobachtet [3, 63]. Formaldehyd kann ein aerogenes Kontaktekzem auslösen, zum Beispiel aufgrund seines Vorhandenseins in Klebstoffen, Farben und Tinten, die ihren Formaldehydgehalt verdunsten. In Ausnahmefällen kann auch ein systemisches allergisches Kontaktekzem aufgrund des Vorhandenseins von Formaldehyd in Impfstoffen auftreten [8, 9, 36, 40, 63]. Darüber hinaus wurden auch Soforttypallergien in Form von Kontakturtikaria, Asthma und sogar Anaphylaxie berichtet, zum Beispiel bei Zahnwurzelbehandlungen oder im Zusammenhang mit Hämodialysen [3, 35, 37, 38, 44, 63].

Diagnostik

Formaldehyd wird in Deutschland im IVDK (Informationsverbund Dermatologischer Kliniken) in der Standardreihe der DKG (Deutsche Kontaktallergie-Gruppe) 1%ig in Wasser epikutan getestet (https://dkg.ivdk. org/testreihen.html#a001; letzter Zugriff: 07.02.2024). Demgegenüber wird in der Europäischen Standardreihe die Testung von Formaldehyd 2% in Wasser empfohlen [62]. Die Testkonzentration von Formaldehyd war hier 2013/2014 von 1% auf 2% in Wasser erhöht worden, waren mit Letzterer doch um 50 – 80% erhöhte Nachweisraten von "Formaldehydallergien" berichtet worden [9, 25, 48, 63] – die klinische Relevanz positiver Hautreaktionen bleibt jedoch stets kritisch zu überprüfen.

Weil Epikutantests mit Formaldehyd gelegentlich zu schwachen Reaktionen führen können (irritative und falsch-positive Reaktionen müssen bedacht werden), kann die Bestimmung der klinischen Relevanz manchmal schwierig sein. So zählt Formaldehyd auch zu den Epikutantestsubstanzen mit einem hohen Anteil an Spätreaktionen, sodass hier Spätablesungen nach 7 – 10 Tagen empfohlen sind [41]. In diesem Zusammenhang haben einige Autoren die Durchführung eines wiederholten offenen Anwendungstests (ROAT, Repeated open application test) sowie einen Formaldehydnachweis empfohlen, die beide mit dem vom Patienten verwendeten Produkt durchzuführen sind. Formaldehyd, und damit der Nachweis einer Formaldehydexposition, kann mittels zweier kolorimetrischer Testverfahren, i)

- dem Chromotropsäure-Test (Silikagel-Methode; Nachweisgrenze 5 μg gesamt CH₃O) und
- dem Acetylaceton-Test (Impinger-Methode; Nachweisgrenze 3 μg gesamt CH₂O),

gemessen werden [16, 19, 27]; bei Kontakt mit freiem Formaldehyd kommt es jeweils zu einem Farbwechsel.

Mithilfe einer epikutanen Titrationstestung kann eine Aussage über die Hochgradigkeit der Formaldehydsensibilisierung getroffen werden. Nach Flyvholm et al. [17] kann mit Formaldehyd hierzu in Konzentrationen von 25, 50, 250, 500, 1.000, 5.000 und 10.000 ppm (entspr. 1%) in Wasser getestet werden. Jordan et al. [32] hatten zuvor über eine reaktionsauslösende Konzentrationsschwelle von 30 ppm (entspr. 0,003%) Formaldehyd bei Sensibilisierten berichtet. Bei der Abklärung der Hochgradigkeit der Formaldehydsensibilisierung sollten Formaldehydabspalter und Formaldehydharze mitgetestet werden.

Möglicherweise IgE-vermittelte Reaktionen sollten durch den Nachweis von spezifischem IgE auf Formaldehyd – kommerziell erhältlich unter dem Code 'k80' bei Thermo Fisher Diagnostics GmbH, Munzinger Straße 7, 79111 Freiburg – und eines positiven Prick-Tests mit Formaldehyd 1% in Wasser belegt werden [14, 38], wobei hier keine Standardisierung vorliegt.

Als einfach durchzuführender Test zur Vorortbestimmung der Raumluftbelastung mit Formaldehyd steht der Bio-Check Formaldehyd-Test von Dräger kommerziell zur Verfügung.

Formaldehyd kann die Ursache für eine Sensibilisierung auf Formaldehydabspalter sein

Sensibilisierungsraten

Eine kürzlich durchgeführte Studie, in der die 10-Jahres-Trends bei Kontaktallergien gegen formaldehydfreisetzende Substanzen in Dänemark untersucht wurden, zeigte, dass Kontaktallergien gegen Formaldehyd und formaldehydfreisetzende Substanzen insgesamt weiterhin häufig auftreten [16]. Dabei tragen die anhaltenden ubiquitären Expositionsmöglichkeiten zu dem konstanten Niveau der Sensibilisierungsraten für Formaldehyd in den letzten Jahren bei [45].

Die Sensibilisierungsraten für Formaldehyd (1% und 2% in Wasser) liegen in Europa mit 2,7% [5] allgemein niedriger als in den USA und Kanada mit dort 3,9% [10]. So ist freier Formaldehyd in den USA immer noch häufiger in kosmetischen Produkten enthalten als in Europa [3]. In der Auswertung der IVDK-Daten 2018 - 2021 lagen die jährlichen Sensibilisierungsraten von Formaldehyd 1% in Wasser in Deutschland bei 1,1%, 1,0%, 0,8% und 0,8% [12]; für 2022 wurde eine Sensibilisierungsrate von 0,7% berichtet (Schubert, S., Bericht aus dem IVDK, Protokoll der 68. Arbeitssitzung der DKG -Online-Herbstsymposium - am 15.11.2023). Allerdings könnte, wie vorstehend erwähnt, in erster Linie die niedrigere Testkonzentration von Formaldehyd zu den in Deutschland beobachteten niedrigeren Sensibilisierungsraten beigetragen haben [3].

Bei Patienten mit einer Formaldehydkontaktallergie handelt es sich häufig um Frauen (1,2- bis 1,5-mal häufiger betroffen als Männer) mit Handekzemen, die vermutlich auf Formaldehyd in Haushaltsprodukten zurückzuführen sind, häufig in Kombination mit einem Gesichtsekzem durch Kontakt mit Formaldehyd in Kosmetika [18, 59]. Auch arbeiten Frauen häufiger in Berufen mit intensiver Feuchtarbeit, zum Beispiel im Friseurgewerbe, in der Gastronomie, im Reinigungsgewerbe und im Gesundheitswesen [42] – ein primär irritatives Handekzem erhöht hier das Risiko einer aufgepfropften Formaldehydkontaktallergie.

Speziell im beruflichen Bereich wurde unlängst eine Formaldehydsensibilisierung vor allem in Lehrberufen und in der Metallindustrie beobachtet [5]. Die höchsten Sensibilisierungsraten wurden bei Lehrkräften (6,9%), Einrichtern und Einrichterinnen von Werkzeugmaschinen (6,7%) sowie bei Dre-

hern und Dreherinnen (6,2%) und niedrigere im Gesundheitswesen in der Krankenpflege und bei Hebammen (3,6%) festgestellt. Bei den Lehrkräften an Berufsschulen könnte die Sensibilisierung durch den Umgang mit formaldehydhaltigen Flüssigseifen oder anderen Substanzen (z. B. Metallbearbeitungsflüssigkeiten) am Arbeitsplatz erworben worden sein [5]. Hohe Formaldehydsensibilisierungsraten bei Metallarbeitern und Metallarbeiterinnen sind aufgrund des regelmäßigen Kontakts mit Schneidflüssigkeiten, die üblicherweise mit einer Vielzahl verschiedener Formaldehydabspalter konserviert werden, plausibel [53, 54, 55, 63].

Formaldehyd und Formaldehydabspalter

Formaldehyd kann die Ursache für eine Sensibilisierung auf Formaldehydabspalter sein [37]. Etwa 50% der Patienten, die auf Formaldehyd sensibilisiert sind, reagieren gleichzeitig auf einen oder mehrere Formaldehydabspalter, vor allem auf starke Abspalter wie 1-(cis-3-Chlorallyl)-3,5,7triaza-1-azoniaadamantanchlorid (Quaternium 15), Diazolidinylharnstoff (Germall II) und DMDM Hydantoin [9, 25, 63]. Auch die schwächeren Formaldehydabspalter wie Imidazolidinylharnstoff (Germall 115) und speziell 2-Brom-2-nitropropan-1,3-diol (Bronopol) scheinen selbst bei schwach auf Formaldehyd sensibilisierten Patienten Reaktionen auslösen zu können und damit keine sicheren Alternativen zu sein [31, 63]. Das spricht dafür, bei Patienten mit einer Formaldehydallergie vorsichtshalber gleich alle formaldehydfreisetzenden Substanzen zu vermeiden. Allerdings ist weder Formaldehyd 1% in Wasser noch Formaldehyd 2% in Wasser eine geeignete Screening-Testpräparation zum sicheren Nachweis einer Sensibilisierung gegenüber Formaldehydabspalter [16, 49, 61].

Umgekehrt reagieren Patienten, die auf die vorgenannten Formaldehydabspalter sensibilisiert sind, in Abhängigkeit von deren formaldehydabspaltender Wirkung (d. h. der Menge der Formaldehydfreisetzung) in 5 – 80% der Fälle auf Formaldehyd [25, 50, 63]. Diese Kopplungsallergien zwischen Formaldehydabspaltern und Formaldehyd

Tab. 1. Zusammenstellung (alphabetisch geordnet) von in der Literatur angegebenen Anwendungsbereichen und Produkten, die freien Formaldehyd enthalten können; in Anlehnung an de Groot [8, 9]. Zum Teil handelt es sich hier um Expositionsquellen aus Einzelfallberichten – nicht sicher ist, welche Einsatzgebiete hiervon in Deutschland 2023 noch aktuell sind.

- Asphaltschindeln
- Baumaterialien
- Begasungsmittel
- Bekleidung und Textilien, knitterfrei
- Beschichtungen
- Bindemittel (Polymere)
- Celluloseester
- Chemikalien, landwirtschaftliche (z. B. Saatgutdesinfektionsmittel)
- Desinfektionsmittel
- Desodorierungsmittel
- Einbalsamierungsflüssigkeiten
- Färbemittel
- Farben
- Farbentferner
- Fixiermittel für Gewebe
- Flammhemmende Mittel
- Fotolösungen
- Fotopapier
- Füllstoffe (Spachtelmasse, Kitt, etc.)
- Fußbodenbeläge
- Gefrierschutzmittel
- Gerbstoffe
- Gipsverbände, orthopädische
- Gusserzeugnisse
- Härter
- Impfstoffe
- Imprägniermittel
- Kautschuk, Latex
- Klebstoffe (Leime, Pasten, Zemente)
- Korrosionsschutzmittel
- Kosmetika
- Laborchemikalien
- Lacke
- _ Leder
- Metallbearbeitungsflüssigkeiten
- Oberflächenaktive Stoffe
- Papier- und Zellstoffindustrie
- Poliermittel und Oberflächenbehandlungen
- Reinigungsmittel
- Schimmelschutzmittel (Obst, Gemüse)
- Schuhwerk (Harze und Kunststoffe)
- Schutzhandschuhe, wiederverwendbare
- Spanplatten
- Sperrholz
- Stärke (Spray und Pulver)
- Tinten für Drucker
- Toilettenpapier, befeuchtet
- Toner für Fotokopierer
- Warzenmittel
- Weichspüler
- Zahnärztliche Präparate

werfen stets die Frage auf, ob eine Kontaktallergie auf erstere Substanzen selbst, gegen den von ihnen abgespaltenen Formaldehyd oder gegen beide Substanzen vorliegt [20, 23, 24, 29]. Die Menge der Formaldehydfreisetzung hängt dabei jeweils von der

Substanz, dem pH-Wert, der Temperatur, der Lagerungsdauer und den Mitbestandteilen der Lösung ab.

Auswirkung einer Allergie auf Formaldehyd: "mittelgradig", in zu begründenden Einzelfällen "schwerwiegend"

Die Auswirkung einer Allergie bei beruflich erworbener Formaldehydsensibilisierung ist mehrheitlich mit "mittelgradig" einzuschätzen. So ist Formaldehyd auch nach 2009 [13] weiterhin in der Gruppe der Desinfektions- und Konservierungsmittel durch die fortbestehende Exposition vor allem in Berufen der Körperpflege, des Gesundheitswesens und der Metallverarbeitung einerseits und dem nicht nur dort häufigen Einsatz von Formaldehydabspaltern andererseits als eine wichtige allergieauslösende Substanz zu betrachten [3, 9]. Das Risiko der Manifestation eines allergischen Kontaktekzems ist bei einer beruflich erworbenen Formaldehydsensibilisierung dabei mehr als verdoppelt [45].

Als möglicherweise verschlossen können Arbeitsplätze im Bereich der Körperpflege, des Gesundheitswesens, der Hauswirtschaft, der Reinigung, der Maler- und Lackierer und verwandten Berufe sowie der metallverarbeitenden Industrie angesehen werden [51, 52]. Stets sollte zuvor geprüft worden sein, ob nicht eine Substitution am jeweiligen Arbeitsplatz möglich und erfolgreich ist.

Aufgrund des nach wie vor weit verbreiteten Vorkommens von Formaldehyd in Alltagsprodukten (Kosmetika, Toilettenartikel, Haushaltsprodukte, u. a.; Beispiele zahlreicher Verwendungen (Tab. 1) aufgelistet in Anlehnung an de Groot [8, 9]), seiner vielen Synonyme (z. B. Formalin, Methanal), seines versteckten Vorkommens (z. B. in Cremes und Seifen [16], in Vliesstoff von Desinfektionstupfern [21]) und der mit "formaldehydfrei" falschen Kennzeichnung auch und gerade bei Kosmetika, stellt die sichere Vermeidung formaldehydhaltiger Produkte für Sensibilisierte eine Herausforderung dar [3, 9]. Einige Quellen sind sogar "okkult", das heißt selbst den Herstellern unbekannt, wie beispielsweise Formaldehyd, der zur KonserExposition gegenüber Formaldehyd vor allem in Berufen der Körperpflege, des Gesundheitswesens und der Metallverarbeitung vierung von Rohstoffen für die Herstellung des Endprodukts verwendet wird, Formaldehyd, der zur Sterilisierung von Behältern für die Lagerung von Rohstoffen oder Produkten verwendet wird, oder Formaldehyd, der von Verpackungsmaterialien freigesetzt wird (z. B. Formaldehydharze, mit denen kosmetische und pharmazeutische Tuben beschichtet sind) [9]. So leiden viele Betroffene unter oftmals schwer zu therapierenden chronischen allergischen Kontaktekzemen mit andauernden Exazerbationen und aufgrund dessen schlechter Prognose [4, 7, 16].

Allgemein gibt es die Überlegung, dass bei einer Sensibilisierung auf Formaldehyd sowohl dieser als auch zumindest starke Formaldehydabspalter wie Quaternium 15, Diazolidinylharnstoff und DMDM Hydantoin vermieden werden sollten [3]. Häufig wird jedoch vorsichtshalber die Vermeidung gleich aller Formaldehydabspalter empfohlen. Hinsichtlich der Einschätzung der Auswirkung einer Allergie auf Formaldehydabspalter ohne nachgewiesene Formaldehydallergie wird auf die vorliegende Begründung "Formaldehydabspalter" verwiesen [23].

Die Auswirkung einer Allergie bei beruflich erworbener Formaldehydsensibilisierung kann im begründeten Einzelfall mit "schwerwiegend" eingeschätzt werden. Die Einschätzung als "schwerwiegend" kann zum Beispiel bei einer hochgradigen Sensibilisierung, das heißt bei Reaktion schon auf geringe Mengen von Formaldehyd (bspw. niedrige reaktionsauslösende Konzentrationsschwelle in der epikutanen Titrationstestung) und auf Formaldehydabspalter beziehungsweise Formaldehydharze, begründet sein, da dann davon auszugehen ist, dass für den Betroffenen weitaus mehr Arbeitsplätze des allgemeinen Arbeitsmarktes entfallen als bei einer schwach ausgeprägten, isolierten Formaldehydsensibilisierung. Auch lassen das Vorliegen eines klinischen Befundes bei geringer Exposition oder aerogenem Kontakt nicht nur am Arbeitsplatz, sondern auch im privaten Umfeld auf eine hochgradige Formaldehydsensibilisierung schließen.

Im Ausnahmefall wird auch eine systemische Soforttypreaktion auf Formaldehyd mit generalisierter Urtikaria und/oder Angioödem, allergischem Asthma beziehungsweise Anaphylaxie [35, 38, 44] "schwerwiegend" bei der Auswirkung einer Allergie begründen können. Der Anhalt für den IgEvermittelten Mechanismus muss dabei mithilfe obig beschriebener Soforttypdiagnostik erbracht worden sein [14, 38].

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass sie im Bezug auf das Thema dieser Arbeit keinen Interessenkonflikt haben.

Literatur

- [1] Aalto-Korte K, Pesonen M. Patterns of positive patch test reactions to formaldehyde and formaldehyde releasers at the Finnish Institute of Occupational Health from 2007 to 2020. Contact Dermatitis. 2021; 85: 429-434. CrossRef PubMed
- [2] Aerts O, Dendooven E, Foubert K, Stappers S, Ulicki M, Lambert J. Surgical mask dermatitis caused by formaldehyde (releasers) during the COVID-19 pandemic. Contact Dermatitis. 2020; 83: 172-173. CrossRef PubMed
- [3] Aerts O, Goossens A. Contact allergy to preservatives. In: Johansen JD, Mahler V, Lepoittevin JP, Frosch PJ (Hrsg.): Contact Dermatitis. 6th ed. Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland; 2021. p 835-876.
- [4] Agner T, Flyvholm MA, Menné T. Formaldehyde allergy: A follow-up study. Am J Contact Dermat. 1999; 10: 12-17. PubMed
- [5] Bauer A, Pesonen M, Brans R, Caroppo F, Dickel H, Dugonik A, Larese Filon F, Geier J, Gimenez-Arnau AM, Napolitano M, Patruno C, Rustemeyer T, Simon D, Schuttelaar MLA, Spiewak R, Stingeni L, Vok M, Weisshaar E, Wilkinson M, Valiukeviciene S, et al. Occupational contact allergy: The European perspective-Analysis of patch test data from ESSCA between 2011 and 2020. Contact Dermatitis. 2023; 88: 263-274. CrossRef PubMed
- [6] Cockayne SE, McDonagh AJ, Gawkrodger DJ. Occupational allergic contact dermatitis from formaldehyde resin in clothing. Contact Dermatitis. 2001; 44: 109-110. CrossRef PubMed
- [7] Cronin E. Formaldehyde is a significant allergen in women with hand eczema. Contact Dermatitis. 1991; 25: 276-282. CrossRef PubMed
- [8] de Groot AC. Monographs in Contact Allergy. Vol. I: Non-fragrance allergens in cosmetics (part 1 and part 2). 1st ed. Boca Raton, FL, USA: CRC Press Taylor & Francis group; 2018, p. 1472.
- [9] de Groot AC, Flyvholm MA. Formaldehyde and formaldehyde-releasers. In: John SM, Johansen JD, Rustemeyer T, Elsner P, Maibach HJ: Kanerva's Occupational Dermatology. 3rd ed. Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland; 2020, p 521-542.
- [10] DeKoven JG, DeKoven BM, Warshaw EM, Mathias CGT, Taylor JS, Sasseville D, Belsito DV, Fowler JF

- Jr, Pratt MD, Zug KA, Maibach HI, DeLeo VA, Silverberg JI, Atwater AR, Reeder MJ, Holness DL. Occupational contact dermatitis: Retrospective analysis of North American Contact Dermatitis Group Data, 2001 to 2016. J Am Acad Dermatol. 2022; 86: 782-790. CrossRef PubMed
- [11] Deza G, Giménez-Arnau AM. Allergic contact dermatitis in preservatives: current standing and future options. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017; 17: 263-268. CrossRef PubMed
- [12] Dickel H. Management of contact dermatitis. Allergo J Int. 2023; 32: 57-76. CrossRef
- [13] Dickel H, Künzlberger B, Becker D, Geier J, John SM, Lessmann H, Mahler V, Zagrodnik F, Skudlik C, Wagner E, Weisshaar E, Diepgen TL. Begründung für die Beurteilung der Auswirkung einer Allergie gegenüber Formaldehyd im Rahmen der MdE-Bewertung. Dermatol Beruf Umw. 2009; 57: 81-85. CrossRef
- [14] Ebner H, Kraft D. Formaldehyde-induced anaphylaxis after dental treatment? Contact Dermatitis. 1991; 24: 307-309. CrossRef PubMed
- [15] Europäische Kommission. Verordnung (EU) 2022/1181 der Kommission vom 8. Juli 2022 zur Änderung der Einleitung des Anhangs V der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates über kosmetische Mittel. Amtsblatt der Europäischen Union L 184/3-L 184/4 (2022).
- [16] Fasth IM, Ulrich NH, Johansen JD. Ten-year trends in contact allergy to formaldehyde and formaldehyde-releasers. Contact Dermatitis. 2018; 79: 263-269. CrossRef PubMed
- [17] Flyvholm MA, Hall BM, Agner T, Tiedemann E, Greenhill P, Vanderveken W, Freeberg FE, Menné T. Threshold for occluded formaldehyde patch test in formaldehyde-sensitive patients. Relationship to repeated open application test with a product containing formaldehyde releaser. Contact Dermatitis. 1997; 36: 26-33. CrossRef PubMed
- [18] Flyvholm MA, Menné T. Allergic contact dermatitis from formaldehyde. A case study focussing on sources of formaldehyde exposure. Contact Dermatitis. 1992; 27: 27-36. CrossRef PubMed
- [19] Flyvholm MA, Tiedemann E, Menné T. Comparison of 2 tests for clinical assessment of formaldehyde exposure. Contact Dermatitis. 1996; 34: 35-38. CrossRef PubMed
- [20] Fransway AF, Schmitz NA. The problem of preservation in the 1990s: II. Formaldehyde and formal-dehyde-releasing biocides: incidences of cross-reactivity and the significance of the positive response to formaldehyde. Am J Contact Dermat. 1991; 2: 78-88. CrossRef
- [21] Friis UF, Dahlin J, Bruze M, Menné T, Johansen JD. Hidden exposure to formaldehyde in a swab caused allergic contact dermatitis. Contact Dermatitis. 2014; 70: 258-260. CrossRef PubMed
- [22] Geier J. Comment on the SCCS Opinion SCCS/1632/21 of 7 May 2021. https://ivdk.org/mitteilungen/comment_on_sccs_opinion_1632_21. pdf. Letzter Zugriff: 07.02.2024.
- [23] Geier J, Lessmann H, Becker D, et al. Formaldehydabspalter. Dermatol Beruf Umw. 2008: 56: 34-36.
- [24] Geier J, Lessmann H, Schnuch A, et al. Kontaktallergien durch formaldehydabspaltende Biozide. Eine Analyse der Daten des IVDK aus den Jahren 1992 bis 1995. Allergologie. 1997; 20: 215-224.

[25] Giménez-Arnau AM, Deza G, Bauer A, Johnston GA, Mahler V, Schuttelaar ML, Sanchez-Perez J, Silvestre JF, Wilkinson M, Uter W. Contact allergy to preservatives: ESSCA results with the baseline series, 2009-2012. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017; 31: 664-671. CrossRef PubMed

- [26] Goossens A, Aerts O. Contact allergy to and allergic contact dermatitis from formaldehyde and formaldehyde releasers: A clinical review and update. Contact Dermatitis. 2022; 87: 20-27. Cross-Ref PubMed
- [27] Hauksson I, Pontén A, Gruvberger B, Isaksson M, Engfeldt M, Bruze M. Skincare products containing low concentrations of formaldehyde detected by the chromotropic acid method cannot be safely used in formaldehyde-allergic patients. Br J Dermatol. 2016; 174: 371-379. CrossRef PubMed
- [28] Hauksson I, Pontén A, Isaksson M, Hamada H, Engfeldt M, Bruze M. Formaldehyde in cosmetics in patch tested dermatitis patients with and without contact allergy to formaldehyde. Contact Dermatitis. 2016; 74: 145-151. CrossRef PubMed
- [29] Herbert C, Rietschel RL. Formaldehyde and formaldehyde releasers: how much avoidance of cross-reacting agents is required? Contact Dermatitis. 2004; 50: 371-373. CrossRef PubMed
- [30] Higgins CL, Palmer AM, Cahill JL, Nixon RL. Occupational skin disease among Australian health-care workers: a retrospective analysis from an occupational dermatology clinic, 1993 2014. Contact Dermatitis. 2016; 75: 213-222. CrossRef PubMed
- [31] Isaksson M, Gruvberger B, Goon AT, Bruze M. Can an imidazolidinyl urea-preserved corticosteroid cream be safely used in individuals hypersensitive to formaldehyde? Contact Dermatitis. 2006; 54: 29-34. CrossRef PubMed
- [32] Jordan WP Jr, Sherman WT, King SE. Threshold responses in formaldehyde-sensitive subjects. J Am Acad Dermatol. 1979; 1: 44-48. CrossRef PubMed
- [33] Kadivar S, Belsito DV. Occupational dermatitis in health care workers evaluated for suspected allergic contact dermatitis. Dermatitis. 2015; 26: 177-183. CrossRef PubMed
- [34] Korhonen K, Liukkonen T, Ahrens W, Astrakianakis G, Boffetta P, Burdorf A, Heederik D, Kauppinen T, Kogevinas M, Osvoll P, Rix BA, Saalo A, Sunyer J, Szadkowska-Stanczyk I, Teschke K, Westberg H, Widerkiewicz K. Occupational exposure to chemical agents in the paper industry. Int Arch Occup Environ Health. 2004; 77: 451-460. CrossRef PubMed
- [35] Kunisada M, Adachi A, Asano H, Horikawa T. Anaphylaxis due to formaldehyde released from root-canal disinfectant. Contact Dermatitis. 2002; 47: 215-218. CrossRef PubMed
- [36] Kuritzky LA, Pratt M. Systemic allergic contact dermatitis after formaldehyde-containing influenza vaccination. J Cutan Med Surg. 2015; 19: 504-506. CrossRef PubMed
- [37] Lepoittevin J-P, Le Coz CJ. Dictionary of contact allergens: chemical structures, sources, and references. In: Johansen JD, Mahler V, Lepoittevin JP, Frosch PJ: Contact Dermatitis. 6th ed. Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland; 2021, p 1305-1477.
- [38] Lim SW, Smith W, Gillis D, Kette F. IgE-mediated allergy to formaldehyde from topical application.

- Contact Dermatitis. 2006; *54:* 230 <u>CrossRef PubMed</u>
- [39] Linauskiene K, Isaksson M. Allergic contact dermatitis from formaldehyde mimicking impetigo and initiating rosacea. Contact Dermatitis. 2018; 78: 359-361. CrossRef PubMed
- [40] Mahler V, Junker A-C. Anaphylaxis to additives in vaccines. Allergo J Int. 2022; 31: 123-136. <u>Cross-Ref PubMed</u>
- [41] Mahler V, Nast A, Bauer A, Becker D, Brasch J, Breuer K, Dickel H, Drexler H, Elsner P, Geier J, John SM, Kreft B, Köllner A, Merk H, Ott H, Pleschka S, Portisch M, Spornraft-Ragaller P, Weisshaar E, Werfel T, et al. S3 guidelines: Epicutaneous patch testing with contact allergens and drugs Short version, Part 1. J Dtsch Dermatol Ges. 2019; 17: 1076-1093. CrossRef PubMed
- [42] Meding B. Differences between the sexes with regard to work-related skin disease. Contact Dermatitis. 2000; 43: 65-71. CrossRef PubMed
- [43] Mestach L, Goossens A. Allergic contact dermatitis and nail damage mimicking psoriasis caused by nail hardeners. Contact Dermatitis. 2016; 74: 112-114. CrossRef PubMed
- [44] Orlandini A, Viotti G, Magno L. Anaphylactoid reaction induced by patch testing with formaldehyde in an asthmatic. Contact Dermatitis. 1988; 19: 383-384. CrossRef PubMed
- [45] Pesonen M, Jolanki R, Larese Filon F, Wilkinson M, Kręcisz B, Kieć-Świerczyńska M, Bauer A, Mahler V, John SM, Schnuch A, Uter W; ESSCA network. Patch test results of the European baseline series among patients with occupational contact dermatitis across Europe – analyses of the European Surveillance System on Contact Allergy network, 2002 – 2010. Contact Dermatitis. 2015; 72: 154-163. CrossRef PubMed
- [46] Pontén A. Formaldehyde in reusable protective gloves. Contact Dermatitis. 2006; 54: 268-271. <u>CrossRef PubMed</u>
- [47] Pontén A, Bruze M. Formaldehyde. Dermatitis. 2015; 26: 3-6. CrossRef PubMed
- [48] Pontén A, Goossens A, Bruze M. Recommendation to include formaldehyde 2.0% aqua in the European baseline patch test series. Contact Dermatitis. 2013; 69: 372-374. CrossRef PubMed
- [49] Sanz-Sánchez T, García PM, Silvestre Salvador JF, Mendaza FH, Guijarro SC, Pérez RG, Pastor-Nieto MA, Gatica Ortega ME, Ninet VZ, Redondo VF, Garcés MH, Borrego L, Serna MR, Sánchez-Pedreño Guillén P, González IR, Carrillo JMC, Pérez JS, Arnau AMG. Contact allergy to formaldehyde releasers. Prospective multicenter study. Contact Dermatitis. 2020; 82: 173-175. CrossRef PubMed
- [50] Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Uter W. Contact allergy to preservatives. Analysis of IVDK data 1996 – 2009. Br J Dermatol. 2011; 164: 1316-1325. CrossRef PubMed
- [51] Schubert S, Bauer A, Hillen U, Werfel T, Geier J, Brans R; IVDK. Occupational contact dermatitis in painters and varnishers: Data from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK), 2000 to 2019. Contact Dermatitis. 2021; 85: 494-502. CrossRef PubMed
- [52] Schubert S, Brans R, Reich A, Buhl T, Skudlik C, Schröder-Kraft C, Gina M, Weisshaar E, Mahler V, Dickel H, Schön MP, John SM, Geier J; IVDK. Contact sensitization in metalworkers: Data from the information network of departments of derma-

- tology (IVDK), 2010 2018. Contact Dermatitis. 2020; *83*: 487-496. CrossRef PubMed
- [53] Schubert S, Brans R, Reich A, Hansen A, Buhl T, Skudlik C, Mempel M, Schön MP, John SM, Geier J. Assessment of occupational exposure and spectrum of contact sensitization in metalworkers with occupational dermatitis: results of a cohort study within the OCCUDERM project. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020; 34: 1536-1544. Cross-Ref PubMed
- [54] Schubert S, Geier J. Kontaktallergien bei Metallarbeitern mit und ohne Kühlschmierstoffexposition. Allergologie. 2021; 44: 848-855. CrossRef
- [55] Schubert S, Geier J, Skudlik C, Reich A, Hansen A, Buhl T, Mempel M, Schön MP, John SM, Brans R. Relevance of contact sensitizations in occupational dermatitis patients with special focus on patch testing of workplace materials. Contact Dermatitis. 2020; 83: 475-486. CrossRef PubMed
- [56] Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Scientific advice on the threshold for the warning 'contains formaldehyde' in Annex V, preamble point 2 for formaldehyde-releasing substances. (SCCS/1632/21, final version of 7 May 2021). https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/ scientific_committees/consumer_safety/docs/ sccs_o_254.pdf. Letzter Zugriff: 07.02.2024.
- [57] Song W, Wang Y, Huang L, Cheng H, Wu J, Pan Y. Reactive paper spray mass spectrometry for rapid analysis of formaldehyde in facial masks. Rapid Commun Mass Spectrom. 2019; 33: 1091-1096. CrossRef PubMed
- [58] Thyssen JP, Johansen JD, Menné T. Contact allergy epidemics and their controls. Contact Dermatitis. 2007; 56: 185-195. CrossRef PubMed
- [59] Trattner A, Johansen JD, Menné T. Formaldehyde concentration in diagnostic patch testing: comparison of 1% with 2%. Contact Dermatitis. 1998; 38: 9-13. CrossRef PubMed
- [60] Umweltbundesamt (UBA). Formaldehyd. In: https://www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheit/umwelteinfluesse-auf-den-menschen/ chemische-stoffe/formaldehyd (letzter Zugriff: 07.02.2024).
- [61] Whitehouse H, Uter W, Geier J, Ballmer-Weber B, Bauer A, Cooper S, Czarnecka-Operacz M, Dagmar S, Dickel H, Fortina AB, Gallo R, Giménez-Arnau AM, Johnston GA, Filon FL, Mahler V, Pesonen M, Rustemeyer T, Schuttelaar MLA, Valiukevičienė S, Weisshaar E, et al. Formaldehyde 2% is not a useful means of detecting allergy to formaldehyde releasers results of the ESSCA network, 2015 2018. Contact Dermatitis. 2021; 84: 95-102. CrossRef PubMed
- [62] Wilkinson SM, Gonçalo M, Aerts O, Badulici S, Dickel H, Gallo R, Garcia-Abujeta JL, Giménez-Arnau AM, Hamman C, Hervella M, Isaksson M, Johansen JD, Mahler V, Niklasson B, Pigatto P, Ponyai G, Rustemeyer T, Schuttelaar MLA, Spiewak R, Stingeni L, et al. The European baseline series and recommended additions: 2023. Contact Dermatitis. 2023; 88: 87-92. CrossRef PubMed
- [63] Yim E, Baquerizo Nole KL, Tosti A. Contact dermatitis caused by preservatives. Dermatitis. 2014; 25: 215-231. CrossRef PubMed