

Kontaktallergene in Spielzeug: Gesundheitliche Bewertung von Nickel und Duftstoffen

Aktualisierte Stellungnahme Nr. 010/2012 des BfR vom 11. April 2012*

Etwa 10 % aller Kinder sind gegenüber Nickel sensibilisiert. Auch gegenüber Duftstoffen ist ein nicht unbeträchtlicher Teil der Kinder (etwa 2 %) sensibilisiert. Bei erneutem Kontakt mit dem Allergen können sensibilisierte Personen mit einer Kontaktallergie reagieren. Kontaktallergie heißt: Die Haut reagiert auf die allergenen Stoffe mit Rötung, Bläschenbildung und Nässen bis hin zu ernsthafteren Entzündungen. Die Sensibilisierung bleibt ein Leben lang bestehen. Eine erworbene Kontaktallergie ist nicht heilbar, es können nur die Symptome, nicht jedoch die Ursachen behandelt werden. Es ist daher wichtig, dass der Kontakt mit allergenen Stoffen bzw. Elementen wie Nickel oder bestimmten Duftstoffen bereits in der Kindheit so weit wie möglich vermieden wird.

Die Ergebnisse des Bundesweiten Überwachungsplans 2010 zur Nickelfreisetzung aus Spielzeug belegen, dass Kinder gegenüber Nickel aus Spielzeug erheblich dermal exponiert sein können. Mit einer hohen Nickerexposition ist entsprechend ein erhöhtes Risiko der Sensibilisierung oder der Auslösung einer Kontaktallergie verbunden. Die Freisetzung von Nickel aus Produkten mit unmittelbarem und längerem Hautkontakt wird durch die REACH-Verordnung begrenzt. Beispielhaft genannt sind hier Schmuck und verschiedene metallische Applikationen an Bekleidungstextilien. In der Europäischen Spielzeugrichtlinie hingegen wurde kein Grenzwert festgelegt, der die Nickelfreisetzung aus Spielzeug bei Hautkontakt begrenzt. Das BfR ist der Auffassung, dass der in der REACH-Verordnung festgelegte Grenzwert für die Nickelfreisetzung auch auf Spielzeug angewendet werden sollte, das aus Metalllegierungen besteht und über längere Zeit intensiv mit der Haut in Kontakt kommt. In einem "Explanatory Guidance Document" zur Spielzeugrichtlinie hat die EU-Kommission nunmehr unterstrichen, dass der Grenzwert der REACH-Verordnung auf entsprechendes Spielzeug anzuwenden ist.

Anders ist die Situation bei Duftstoffen in Spielzeug. Die Verwendung von 55 allergenen Duftstoffen und Duftinhaltsstoffen ist nach der neuen EU-Spielzeugrichtlinie verboten, 11 weitere Duftstoffe sind wegen ihres allergenen Potenzials deklarationspflichtig. Allerdings sind in Spielzeugen Spurengehalte dieser verbotenen Duftstoffe bis zu 100 mg je kg Spielzeugmaterial zulässig. Das BfR hält diese Grenze für zu hoch. Das Institut ist der Auffassung, dass die 55 verbotenen allergenen Duftstoffe in Spielzeug nicht nachweisbar sein sollten. Informationen aus dem Bereich der kosmetischen Mittel zeigen, dass solche Verunreinigungen nicht der guten Herstellungspraxis entsprechen, da derartige Stoffe in Parfümölen nicht enthalten sind. Für die deklarationspflichtigen 11 Duftstoffe wird empfohlen, den Deklarationsgrenzwert von bisher 100 mg je kg Spielzeugmaterial auf 10 mg je kg abzusenken. Spielzeug für Kinder unter 3 Jahre und Spielzeug, das aufgrund seiner Größe in den Mund genommen werden kann, sollte nach Auffassung des BfR keine Duftstoffe enthalten.

Flüssige und pastöse Spielzeugmaterialien, die wie Fingerfarben oder Knetmassen direkt mit der Haut in Kontakt kommen, enthalten Konservierungsstoffe, um das Keimwachstum zu verhindern. Von vielen Konservierungsstoffen ist bekannt, dass sie sensibilisierend wirken können. Daher sollten an die Verwendung von Konservierungsstoffen in solchen Spielzeugen die gleichen Anforderungen gestellt werden wie an die Konservierungsstoffe in kosmetischen Mitteln.

1 Gegenstand der Bewertung

Nickel und allergene Duftstoffe zählen zu den Kontaktallergenen mit den höchsten Sensibilisierungsraten in der Bevölkerung. Die Sensibilisierung bleibt lebenslang bestehen. Eine ursächliche Therapie gibt es bisher nicht. Sensibilisierung und Auslösung eines allergischen Kontaktekzems können nur durch Vermeidung bzw. Minimierung der Allergenexposition verhindert werden. Allerdings kann sich der Verbraucher im täglichen Leben einer Exposition gegenüber Nickel oder Duftstoffen kaum entziehen.

Auch Kinder können bereits gegenüber verschiedenen Allergenen sensibilisiert sein. Im Alter von 6 Jahren haben Kinder bereits mehrere tausend Stunden gespielt. Dies verdeutlicht die gesundheitliche Relevanz, die eine Exposition gegenüber allergenen Substanzen aus Spielzeug haben könnte.

2 Ergebnis

Das häufigste Kontaktallergen in der Europäischen Union und den USA ist Nickel. Bei Kindern, die als Patienten in dermatologischen Kliniken mittels Patchtest untersucht wurden, wurden Sensibilisierungsraten gegenüber Nickel von bis zu 30 % berichtet, in der Gesamtpopulation der Kinder liegen die Werte zwischen 8 und ca. 14 %. Eine erhebliche Anzahl von Kindern ist auch gegenüber allergenen Duftstoffen sensibilisiert. In diesen Patientenkollektiven werden Sensibilisierungsraten bis zu 12 %, in der Gesamtpopulation der Kinder Werte um 2 % berichtet.

Wenn eine Sensibilisierung oder ein allergisches Kontaktekzem vermieden werden soll, sind präventive Maßnahmen notwendig. Diese bestehen darin, eine Exposition gegenüber den diagnostizierten Allergenen grundsätzlich zu vermeiden oder zumindest zu minimieren. Dazu muss die Allergenkonzentration in den relevanten Produkten bzw. deren Freisetzung abgesenkt oder auf die Verwendung des Stoffes ganz verzichtet werden. Vorbeugende Regelungen zur Expositionsminimierung des sensibilisierten Verbrauchers müssen auch für Kinder spezifische Expositionsquellen, wie beispielsweise Spielzeug, einbeziehen.

Für zahlreiche metallische Produkte mit direktem und längerem Hautkontakt, wie z.B. Schmuck, wurde in der REACH-Verordnung (Verordnung (EG) Nr. 1907/2006) eine Begrenzung der zulässigen Nickelfreisetzung auf $0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Woche}$ festgelegt, um die Exposition gegenüber Nickel zu reduzieren und so den Verbraucher vor einer allergischen Kontaktdermatitis zu schützen. Dagegen wird in der neuen Spielzeugrichtlinie 2009/48/EG kein Grenzwert für die Nickelfreisetzung aus nickelhaltigem Spielzeug bei Hautkontakt explizit festgelegt. Um gegen Nickel sensibilisierte Kinder möglichst umfassend vor der Auslösung eines allergischen Kontaktekzems zu schützen, hatte das BfR gefordert, dass der Grenzwert der REACH-Verordnung für die Nickelfreisetzung auch für Spielzeug mit Nickelanteilen, bei dem längerer und intensiver Hautkontakt vorhersehbar ist, gelten soll. In dem „Explanatory Guidance Document“ zur Spielzeugrichtlinie hat die EU-Kommission nunmehr unterstrichen, dass der Grenzwert der REACH-Verordnung auf entsprechendes Spielzeug anzuwenden sei. Ergebnisse des Bundesweiten Überwachungsplans 2010 zur Nickelfreisetzung aus entsprechendem Spielzeug belegen, dass etwa ein Drittel der untersuchten Spielzeuge Nickel freisetzen. Die festgestellten Überschreitungen des Grenzwertes der REACH-Verordnung sind mit Werten bis zu $28,9 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Woche}$ zum Teil erheblich und können zu einem erhöhten Risiko hinsichtlich einer Sensibilisierung bzw. Auslösung einer Kontaktallergie bei Kindern führen.

Am Markt ist eine Vielzahl bedufteter Spielzeuge erhältlich. Neben kosmetischen Mitteln kann Spielzeug für Kinder eine spezifische Expositionsquelle gegenüber allergenen Duftstoffen darstellen. Die in Spielzeug nachgewiesenen Kombinationen von besonders kritischen allergenen Duftstoffen können synergistische Wirkungen auf die Auslösung und das Ausmaß eines allergischen Kontaktekzems bei Kindern, die gegenüber entsprechenden Allergenen bereits sensibilisiert sind, haben. Die dermale Exposition von Kindern gegenüber allergenen Duftstoffen aus Spielzeug ist grundsätzlich vermeidbar und sollte als präventive Maßnahme zur Vermeidung der Sensibilisierung sowie Auslösung eines allergischen Kontaktekzems bei Kindern minimiert werden. Das BfR schlägt hierfür Maßnahmen im Rahmen der Spielzeugrichtlinie vor.

Bei Spielzeug, das kleine Kinder aufgrund seiner Größe in den Mund nehmen können, ist neben dem dermalen Kontakt auch die orale Aufnahme von Duftstoffen zu berücksichtigen. Aufgrund der möglichen systemischen Toxizität, die hierbei relevant sein kann, sollte Spielzeug, das in den Mund gesteckt werden kann, generell keine Duftstoffe enthalten.

Für eine Vielzahl von Konservierungsmitteln ist eine sensibilisierende Wirkung durch Untersuchungen bei kosmetischen Mitteln belegt. Beim Spielen mit Knet- und Modelliermassen sowie Fingermalfarben besteht ein sehr intensiver Hautkontakt, der mit dem Kontakt bei kosmetischen Mitteln durchaus vergleichbar ist. Grundsätzlich sollten deshalb alle flüssigen und pastösen Spielzeugmaterialien, bei denen ein intensiver Hautkontakt beim Spielen vorhersehbar ist, den Anforderungen an die Verwendung von Konservierungsmitteln in kosmetischen Mitteln entsprechen.

3 Begründung

3.1 Sensibilisierung und allergisches Kontaktekzem bei Kindern

Bei der allergischen Kontaktdermatitis handelt es sich um eine Erkrankung, deren Pathogenese sich in zwei Phasen gliedert: 1. die Sensibilisierung bei Erstkontakt mit dem Allergen und 2. die Auslösephase (Elizitation) bei wiederholtem Allergenkontakt.

Die Sensibilisierung ist eine dauerhafte Veränderung des Immunsystems, die bereits bei Erstkontakt mit einem Allergen ausgelöst werden kann. Sie bleibt ein Leben lang erhalten und ist bis heute nicht ursächlich heilbar. Die Sensibilisierung wird von den betroffenen Personen nicht wahrgenommen, da sie in der Regel symptomlos verläuft.

Nach erneutem Kontakt mit dem Allergen können sensibilisierte Personen ein allergisches Kontaktekzem entwickeln. Für die Auslösung eines allergischen Kontaktekzems sind bei sensibilisierten Personen bereits wesentlich geringere Allergenkonzentrationen ausreichend als für die Sensibilisierung bei intakter Haut. Die klinische Manifestation einer Kontaktallergie ist das Ekzem, das sich 24 bis 48 Stunden nach dem Hautkontakt als inflammatorische Hauterkrankung mit Juckreiz, Rötung, Schwellung, Schuppung und Bläschenbildung zeigen kann. Kontaktekzeme können für den Betroffenen eine starke Belastung und Beeinträchtigung der Lebensqualität darstellen, verbunden mit verändertem Aussehen und eventuell notwendig werdender medizinischer Behandlung mit Kortikosteroiden. Bei wiederholter Allergenexposition werden die allergischen Reaktionen ausgeprägter, es kann zu einem rezidivierenden oder gar chronischen Verlauf des Ekzems kommen. Chronische Ekzeme können auch ohne Allergenkontakt fortbestehen (Schnuch et al. 2003).

Kontaktallergien werden in der Praxis mittels Epikutantest (Patchtest) diagnostiziert. Ursächliche Therapien zur Behandlung der Kontaktallergie stehen bisher nicht zur Verfügung, die Behandlung kann nur die Symptomatik lindern. Um ein allergisches Kontaktekzem zu vermeiden, sind präventive Maßnahmen notwendig. Diese bestehen im Prinzip darin, eine Ex-

position gegenüber den im Epikutantest diagnostizierten Allergenen grundsätzlich zu vermeiden oder zumindest zu minimieren (Schnuch, Uter 2005).

Neuere Studien belegen, dass Kinder bereits in einem frühen Alter gegenüber zahlreichen Allergenen sensibilisiert sein können (Mortz, Andersen 1999, Goossens, Morren 2006). So wurden bereits bei Kleinkindern im Alter bis 6 Monaten Sensibilisierungen nachgewiesen. Einige Untersuchungen weisen darauf hin, dass Sensibilisierungsraten bei Kindern unter 3 Jahren höher sind als bei älteren Kindern oder Erwachsenen (Manzini et al. 1998, Roul et al. 1999, Seidenari et al. 2005). Am häufigsten sind Kinder gegenüber ubiquitären Allergenen, wie Nickel, Duftstoffen oder Konservierungsmitteln sensibilisiert (Staples et al. 1996, Mortz, Andersen, 1999, Bruckner et al. 2000, Spiewak 2002). So werden für Mädchen im Alter von bis zu 10 Jahren Sensibilisierungsraten von mehr als 10 % für Nickel und für Duftstoffe berichtet (Schnuch et al. 2004).

Die Entwicklung einer allergischen Kontaktdermatitis kann das weitere Leben des Kindes nachhaltig beeinflussen (z.B. durch möglicherweise eingeschränkte Berufswahl). Daher sollten präventive expositionsminimierende Maßnahmen bereits für diese Altersgruppe umgesetzt werden, um das Risiko sowohl für eine Sensibilisierung als auch die Auslösung eines Kontaktekzems zu minimieren.

3.2 Risikobewertung für Nickel als Allergen

Die Nickelallergie ist seit Jahren die häufigste Kontaktallergie. So lagen die Sensibilisierungsraten an Patienten aus vier europäischen Regionen zwischen 19,7 und 24,5 % (Uter et al. 2009). In Bezug auf die Gesamtbevölkerung liegt die Sensibilisierungsraten in Deutschland bei 9,9 % (Uter et al. 2003). Das eigentliche Allergen ist dabei nicht das metallische Nickel, sondern das Nickelion. Dieses kann relativ leicht aus Nickel, vernickelten Oberflächen oder nickelhaltigen Legierungen bei Kontakt mit Schweiß oder Körperflüssigkeiten, wie Blutplasma oder Urin freigesetzt werden.

3.2.1 Gefährdungspotenzial

Für die Auslösung des allergischen Kontaktekzems sind bei sensibilisierten Personen bereits geringe Konzentrationen ausreichend. So kann ein allergisches Kontaktekzem bei sensibilisierten Personen bereits bei niedrigen Nickelfreisetzungsraten durch direkten und längeren Hautkontakt mit nickelhaltigen Gegenständen ausgelöst werden. Allerdings ist die Freisetzung von Nickelionen bei Kontakt mit Blutplasma oder Urin im Vergleich zu Schweißsimulanz etwa doppelt so hoch. Daher ist bereits im Kindesalter das Tragen nickelhaltiger Ohrstecker, Ohringe und Piercings, deren Verankerung ein Durchstechen von Hautgewebe und Blutkontakt bedeutet, ein wesentlicher Risikofaktor für die Sensibilisierung gegenüber Nickel (Camarasa et al. 1983, Dotterud et al. 1994, LGC 2003).

Bei Kindern, die als Patienten in dermatologischen Kliniken mittels Patchtest untersucht wurden, werden teilweise Sensibilisierungsraten von über 30 % berichtet. Die in unselektierten Kinder-Populationen ermittelten Sensibilisierungsraten sind erwartungsgemäß etwas geringer, weisen aber mit Werten zwischen 8 und 13,7 % trotzdem auf ein erhebliches gesundheitliches Problem hin. Eine Zusammenstellung ist der Tabelle 1 im Anhang zu entnehmen. Patch-Tests an sensibilisierten Personen zeigten eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen der freigesetzten Nickelmenge und der Schwere der Reaktion. Bei 10–30 % der sensibilisierten Testpersonen wurde auch unterhalb einer Nickelfreisetzungsraten von $0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Woche}$ eine allergische Kontaktdermatitis ausgelöst. In Einzelfällen wurden Reaktionen auch noch bei Freisetzungsraten um $0,05 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Woche}$ beobachtet (LGC 2003). Auf der Basis der

vorhandenen Daten war es nicht möglich, einen wissenschaftlich begründeten Schwellenwert für die Auslösung der Kontaktallergie bei sensibilisierten Personen abzuleiten (Risk Assessment Nickel 2008).

Wiederholte Expositionen auf bereits früher betroffenen und teilweise vorgeschädigten Hautflächen können zu einer Verstärkung des allergischen Kontaktekzems führen. So kann nicht nur durch einmaligen längeren Hautkontakt, sondern auch durch häufigeren Kurzzeitkontakt ein Kontaktekzem ausgelöst und signifikant stärkere Reaktionen beobachtet werden (Nielsen et al. 1999). Kürzere Zeitintervalle zwischen einem früheren Ekzem und einer erneuten dermalen Exposition gegenüber Nickel verstärken ebenfalls die Reaktion (Hindsen et al. 1998).

3.2.2 Exposition

Eine Exposition gegenüber Nickel ist im täglichen Leben kaum zu vermeiden. Nickel ist fast in allen Metallgegenständen, so z.B. in Edelstahl für Kochgeschirr und in Nickellegierungen, enthalten. Als Hauptquelle der Sensibilisierung gelten Modeschmuck, Ohrstecker und Piercings. Insbesondere bei jungen Personen scheint ein Zusammenhang zwischen zunehmendem Piercing und den Sensibilisierungsraten zu bestehen (BfR 2008).

Kinder können gegenüber Nickel über eine Vielzahl von Produkten exponiert sein. Hierzu gehören Schmuck, Metallknöpfe und –schließen in Unterwäsche, Metallknöpfe und -schnallen an Hosen, Schuhen und Gürteln und Münzen. Auch Metallspielzeug oder Spielzeug mit Metallteilen sind als mögliche Expositionsquellen zu berücksichtigen. Schienen von elektrischen Modell-Eisenbahnen bestehen häufig aus einer Nickel-Kupfer-Zink-Legierung. Bestandteile von Metallbaukästen und Achsen oder die Oberfläche von Modell- und Rennautos enthalten häufig Nickel in Form von Legierungen oder Überzügen. Bereits Kleinkinder können durch Babyspielzeug wie Greiflinge und durch Schnullerketten mit nickelhaltigen Clipsen mit Nickel in Berührung kommen. Bei Holzspielzeug wie Marionetten und Holzfiguren sind es häufig Anbauteile, die Nickel enthalten. Nickel kommt weiterhin vor in Achsen und Radteilen von Puppenwagen und Laufrädern, in Motorik- und Lernspielzeug, in Geschicklichkeitsspielen mit metallischen Komponenten und in Form von Accessoires bei Kuscheltieren und Puppen.

Beim Spielen mit einigen Spielzeugen aus Metall ist ein längerer bzw. sich häufig wiederholender und intensiver Hautkontakt zu erwarten. Beispielhaft seien hier der Stabilbaukasten oder die elektrische Modelleisenbahn genannt.

Umfangreiche Daten zur Nickelfreisetzung aus Spielzeug wurden im Rahmen des Bundesweiten Überwachungsprogramms 2010 erhoben. Die Ergebnisse belegen, dass die Nickelfreisetzung aus Spielzeug ein relevantes Problem ist. In 28 % aller untersuchten Proben (118 von 425 Untersuchungsergebnissen) war die Nickelfreisetzung qualitativ oder quantitativ nachweisbar. Der Grenzwert der REACH-Verordnung von $0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Woche}$ wurde in 38 % von 40 quantitativ untersuchten Proben überschritten, der berichtete Maximalwert lag mit $28,9 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Woche}$ extrem hoch (BVL 2011).

3.2.3 Risikocharakterisierung

Nickel ist als krebserzeugend der Kategorie 2 (Verdacht auf karzinogene Wirkung beim Menschen) und als hautsensibilisierend der Kategorie 1 (Stoff kann aufgrund von Nachweisen beim Menschen bei einer erheblichen Anzahl von Personen eine Sensibilisierung durch Hautkontakt verursachen) eingestuft (CLP-Verordnung). In der neuen Spielzeugrichtlinie RL

2009/48/EG sind für die Freisetzung von Nickel aus trockenem/staubförmigem, aus flüssigem oder haftenden und aus abschabbarem Spielzeugmaterial Grenzwerte festgelegt. Diese beziehen sich jedoch nur auf die orale Aufnahme und die systemische Wirkung. Dagegen sind in der Spielzeugrichtlinie keine spezifischen Regelungen für Spielzeug zur Begrenzung der Nickelfreisetzung bei dermale Kontakt aufgrund der sensibilisierenden Wirkung festgelegt worden.

Beim Spielen sind Expositionssituationen möglich, in denen durch Abrieb, Schweißlösung, lange dauernden Kontakt, Beschädigung der Objektoberfläche, Materialverschleiß und -beschädigung Nickelionen in solchen Mengen freigesetzt werden können, die zu einer Sensibilisierung oder bei bereits sensibilisierten Kindern zu einem allergischen Kontaktekzem führen können, wenn die individuelle Auslöseschwelle überschritten wird. Dies kann weitreichende Folgen für das Leben des Kindes haben. Der beim Spielen oft zu beobachtende wiederholte Kurzzeitkontakt der Haut mit nickellässigem Spielzeug könnte ebenfalls eine Kontaktallergie auslösen bzw. sogar verstärken (Hindsen et al. 1998, Nielsen et al. 1999). Die im Rahmen des Bundesweiten Überwachungsplans 2010 erhobenen Daten zur Nickelfreisetzung aus Spielzeug belegen, dass die Expositionen über Spielzeug durchaus erheblich sind und somit zu einem erhöhten Risiko hinsichtlich Sensibilisierung bzw. Auslösung einer Kontaktallergie bei Kindern führen können.

Als Präventivmaßnahme wurde zum Schutz des Verbrauchers für eine Vielzahl von relevanten Produkten mit vorhersehbarem direktem und längerem Hautkontakt ein Grenzwert für die Nickelfreisetzung von $0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{Woche}$ festgelegt (REACH-Verordnung). Dieser Wert orientiert sich an den beobachteten Auslöseschwellen der Kontaktdermatitis und schützt etwa 70 bis 90 % der sensibilisierten Personen. Beispielhaft genannt werden hier Schmuck, Armbanduhr, Metallknöpfe und -spangen oder auch Nieten an Kleidungsstücken. Dass diese Präventionsmaßnahme effektiv ist, zeigt der Rückgang der Prävalenz der Nickelallergie bei Dermatitis-Patienten (Johansen et al. 2000, Schnuch et al. 2003). Aufgrund der durch Mobiltelefone ausgelösten Kontaktdermatitis, hat die EU-Kommission kürzlich entschieden, dass diese Regelung auch für solche Geräte gilt (Europäische Kommission 2010). Spielzeug wird in der REACH-Verordnung nicht explizit angeführt. Um Kinder vor dem Risiko einer Sensibilisierung oder Kontaktdermatitis, ausgelöst durch Nickel bei Hautkontakt mit entsprechendem Spielzeug, zu schützen, sollte der Grenzwert der Nickelfreisetzung der REACH-Verordnung auch für Spielzeug angewendet werden. Die EU-Kommission hat nunmehr in einem „Explanatory Guidance Document“ zur Spielzeugrichtlinie unterstrichen, dass der Grenzwert der REACH-Verordnung auf entsprechendes Spielzeug anzuwenden sei (Europäische Kommission 2012).

3.3 Risikobewertung allergener Duftstoffe

Duftstoffe sind chemisch definierte und synthetisch herstellbare Substanzen oder Naturprodukte, die oft in Multikomponentgemischen vorliegen. Mehr als 2500 unterschiedliche Duftstoffe werden in verschiedensten Produkten eingesetzt. Einige dieser Duftstoffe wirken bei Hautkontakt sensibilisierend und können bei erneuter Exposition eine allergische Kontaktdermatitis auslösen.

3.3.1 Gefährdungspotenzial

Eine Sensibilisierung gegenüber allergenen Duftstoffen erfolgt meist durch Produkte mit intensivem Hautkontakt und hohen Konzentrationen dieser Allergene, wie z.B. kosmetische Mittel. Sie wird mit Hilfe von Duftstoff-Mischungen (Duftstoffmix I: Zimtalkohol, Zimtaldehyd, Eugenol, Isoeugenol, Hydroxycitronellal, Geraniol, α -Amylzimtaldehyd, Eichenmoos;

Duftstoffmix II: Lyrall, Citral, Farnesol, Citronellol, α -Hexylzimaldehyd, Cumarin) im Epikutant (Patch)-Test getestet. Die Sensibilisierung gegenüber anderen allergenen Duftstoffen wird jedoch hiermit nicht erfasst.

Auch Kinder sind bereits gegenüber allergenen Duftstoffen sensibilisiert. Es wird in diesen Patientenkollektiven von Sensibilisierungsraten bis 12 % berichtet, während in der Gesamtpopulation der Kinder von Werten um 2 % berichtet wird. Eine Zusammenstellung ist der Tabelle 2 (im Anhang) zu entnehmen. Die Sensibilisierungshäufigkeiten > 2 % in der Population der Kinder zeigen, dass die Problematik auch in dieser Altersgruppe ernst genommen werden muss.

Das Risiko der Sensibilisierung und der Auslösung einer Kontaktallergie gegenüber allergenen Duftstoffen hängt von verschiedenen Faktoren ab, dazu gehören sowohl die Allergenkonzentration im Produkt, der Produkttyp als auch individuelle Faktoren, wie die Hautbeschaffenheit und die Verwendungshäufigkeit. Für die Sensibilisierung sind bei intakter Haut üblicherweise wesentlich höhere Allergenkonzentrationen notwendig, während für die Auslösung des allergischen Kontaktekzems bei sensibilisierten Personen bereits geringere Konzentrationen ausreichend sind. Die individuelle Empfindlichkeit variiert zwischen den Patienten stark. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung konnte für allergene Duftstoffe aufgrund fehlender wissenschaftlicher Daten nicht abgeleitet werden. Daher können bisher keine sicheren unteren Wirkungsschwellen für die einzelnen Duftstoffe abgeleitet werden (SCCNFP 1999). Darüber hinaus kann die Exposition gegenüber einer Kombination allergener Duftstoffe synergistische Effekte auf die Inflammation und das Ausmaß ekzematöser Reaktionen bei entsprechend sensibilisierten Personen haben (Johansen et al. 1998, SCCNFP 1999). Bei Exposition gegenüber einem entsprechenden Duftstoffgemisch ist daher das Risiko, ein allergisches Kontaktekzem auszulösen, für bereits gegenüber diesen Allergenen sensibilisierte Kinder erhöht.

Das SCCNFP hat 24 Duftstoffe als Kontaktallergene identifiziert, davon wurden 13 als besonders häufig identifizierte Kontaktallergene eingestuft, während 11 weitere allergene Duftstoffe weniger häufig identifiziert wurden (SCCNFP 1999). Seit 2003 müssen diese 24 allergenen Duftstoffe sowie Baummoos- und Eichenmoosextrakt in kosmetischen Mitteln deklariert werden. Die Sensibilisierungsraten für diese deklarationspflichtigen Duftstoffe unterscheiden sich stark, wie differenzierte Testungen an Patienten dermatologischer Kliniken nachwiesen. Die höchsten Sensibilisierungsraten wiesen Baummoos (2,7 %), Lyrall (2,4 %) und Eichenmoos (2,2 %) auf, gefolgt von Hydroxycitronellal, Isoeugenol, Zimaldehyd und Farnesol (alle > 1 %) (Schnuch et al. 2007a).

3.3.2 Exposition

Duftstoffe sind zum Beispiel in kosmetischen Mitteln, in Wasch- und Reinigungsmitteln oder in Produkten zur Erfrischung der Raumluft in Form von natürlichen oder auch synthetischen Verbindungen oder Gemischen hiervon enthalten. Auch in Produkten, wie z.B. Textilien und Spielzeug werden Duftstoffe verwendet, um die Produkte von anderen Produkten abzuheben, unangenehme Materialgerüche zu überdecken und/oder den Verbraucher zum Kauf anzuregen sowie eine Produktbindung des Verbrauchers zu befördern.

Als Hauptquelle der Sensibilisierung gegenüber allergenen Duftstoffen werden immer wieder kosmetische Mittel genannt. Dies gilt auch für Kinder. So gaben 29,4 % von 285 Kindern (6-12 Jahre) als mögliche Quelle für Kontaktallergene kosmetische Produkte an (Heine et al. 2004). Allerdings ist zu vermuten, dass beduftetes Spielzeug als mögliche Quelle der Sensibilisierung bei Kindern bisher noch nicht in die Erhebungsinstrumente einbezogen wurde. Bei

sensibilisierten Personen kann das allergische Kontaktekzem bereits bei niedrigeren Konzentrationen durch den dermalen Kontakt mit einer Vielzahl anderer bedufteter Produkte, die das Allergen enthalten, so z.B. Spielzeug, ausgelöst werden.

Am Markt ist inzwischen eine Vielzahl bedufteter Spielzeuge erhältlich. Hierzu gehören z.B. Puppen, Kuscheltiere, Parfümerien für Kinder, aber auch Puzzles, Spielzeugautos und ähnliches. Spielzeug stellt also für Kinder eine spezifische Expositionsquelle dar. In einer Studie des dänischen Umweltministeriums von 2006 wurde Spielzeug auf die 26 in kosmetischen Mitteln deklarationspflichtigen allergenen Duftstoffe untersucht. In 7 von 10 untersuchten Spielzeugen, z.B. in Seifenblasen, beduftetem Schreibpapier, Radiergummi, Textmarkern oder bedufteten Bällen, wurden 2 bis 9 allergene Duftstoffe gefunden (Glensvig und Ports 2006). Dazu gehören auch die hochpotenten Allergene Lylal, Hydroxycitronellal und Zimtaldehyd. Die Gehalte in den Produkten variierten zwischen 32 bis 5500 mg/kg (Summe der Duftstoffe pro Produkt). Als Höchstwerte für einen einzelnen Duftstoff wurden für Amylzimtaldehyd 1500 mg/kg und für Hexylzimtaldehyd sogar 4000 mg/kg berichtet. Die Ergebnisse belegen, dass Kinder in diesen Fällen gegenüber einer Kombination allergener Duftstoffe exponiert sind. In Kosmetik-Spielzeug, wie z.B. bei einem Produkt zur Herstellung des eigenen Parfüms wurden sogar 37000 mg/kg Zimtalkohol berichtet (Rastogi et al. 1999).

Das BfR führt derzeit analytische Untersuchungen zu allergenen Duftstoffen in Spielzeug durch, wobei 24 im Kosmetikrecht deklarationspflichtige Duftstoffe (außer Eichenmoos- und Baummoosextrakt) im Fokus stehen. In 74 % von 49 untersuchten Produkten waren allergene Duftstoffe nachweisbar. In zahlreichen Spielzeugen wurden Kombinationen von bis zu 6 allergenen Duftstoffen verwendet. Zu den identifizierten Duftstoffen gehören solche mit den höchsten Sensibilisierungsraten, nämlich Isoeugenol und Farnesol. Am häufigsten wurden Benzylbenzoat, Benzylalkohol, Linalool und Hexylzimtaldehyd nachgewiesen. Die ermittelten Maximalgehalte lagen bei Werten um 1000 mg/kg (Masuck et al. 2009, 2010).

Duftstoffe aus bedufteten Spielwaren können vom Kind beim Spielen sowohl dermal als auch inhalativ durch engen Kontakt mit dem Produkt aufgenommen werden. Mehrstündiges Spielen am Tag mit dem Spielzeug ist dabei durchaus realistisch. Darüber hinaus werden insbesondere Puppen oder Kuscheltiere von Kindern auch gerne zum Schlafen in das Bett mitgenommen. Hierbei kann von einem regelmäßigen und mehrstündigen engen Hautkontakt insbesondere mit den Armen oder dem Gesicht nahe den Atemwegen ausgegangen werden. Bei Kindern unter 3 Jahren muss neben dem dermalen Kontakt und der Inhalation zusätzlich auch eine orale Aufnahme („mouthing“) in eine Risikobewertung einbezogen werden.

3.3.3 Risikocharakterisierung

Etwa 2 % der Gesamtpopulation der bis 18-jährigen und ca. 12 % der Patienten dermatologischer Kliniken aus dieser Altersgruppe sind gegenüber Duftstoffen sensibilisiert. Bereits Kinder unter 3 Jahren sind sensibilisiert und tragen das Risiko, bei erneutem Kontakt mit dem entsprechenden Allergen ein allergisches Kontaktekzem zu entwickeln. Zur Vermeidung der Sensibilisierung oder eines allergischen Kontaktekzems müssen präventive Maßnahmen bereits für diese Altersgruppe umgesetzt werden. Dies erfordert, die Exposition gegenüber den im Epikutantest diagnostizierten allergenen Duftstoffen grundsätzlich zu vermeiden oder zumindest zu minimieren. Dazu muss die Allergenkonzentration in den relevanten Produkten abgesenkt bzw. auf die Verwendung des Stoffes ganz verzichtet werden (Schnuch, Uter 2005).

Für allergene Duftstoffe in Spielzeug wurden in der neuen Spielzeugrichtlinie gestufte Festlegungen getroffen (RL 2009/48/EG), die sich an den Regelungen der Kosmetik-Richtlinie

orientieren. Nach der neuen Spielzeug-Richtlinie ist die Verwendung von 55 allergenen Duft- und Duftinhaltsstoffen verboten. Diese wurden aufgrund ihrer dermalen Toxizität und sensibilisierenden Potenz vom SCCNFP als besonders bedenklich eingestuft (SCCNFP 2000, 2006). Jedoch sind in Spielzeug Spurengehalte bis zu 100 mg/kg zulässig, sofern dies auch bei Einhaltung der guten Herstellungspraxis technisch unvermeidbar ist. Quellen für technisch unvermeidbare Spuren sind z.B. Minimalbestandteile in anderen, meist natürlichen Duftstoffen. Nach den dem BfR vorliegenden Informationen trifft dies jedoch auf die große Mehrzahl der in Spielzeug verbotenen Substanzen nicht zu (Nummern 1-40, 52, 54 und 55). Daher sind diese Duft- und Duftinhaltsstoffe nicht als technische Verunreinigungen in Parfümölen zu erwarten. Spurengehalte bis 100 mg/kg entsprechen daher nicht der guten Herstellerpraxis. Aus diesem Grund sowie auch vor dem Hintergrund der synergistischen Effekte bei Kombinationsexposition sind Spurengehalte bis zu 100 mg/kg für diese besonders kritisch bewerteten Allergene nicht akzeptabel.

11 weitere allergene Duftstoffe sind ab einem Gehalt von 100 mg pro kg Spielzeugmaterial deklarationspflichtig, wobei sich dieser Wert an der Deklarationsgrenze der Kosmetik-Richtlinie für Rinse-off-Produkte, die nur kurzzeitigen Hautkontakt haben, und nicht an der strengeren Deklarationsgrenze für Leave-on-Produkte (längerer Hautkontakt) von 10 mg/kg orientiert. Die Forderung, die Exposition von Kindern gegenüber allergenen Duftstoffen aus Spielzeug so weit wie möglich zu minimieren, um Sensibilisierung und allergisches Kontaktekzem zu vermeiden, gilt auch für diese 11 deklarationspflichtigen Duftstoffe. Expositionsszenarien beim Spielen mit mehrstündigem intensivem Hautkontakt gegenüber den nachgewiesenen Duftstoffkombinationen sind realistisch und damit hinsichtlich der Kontaktdauer mit den kosmetischen Leave-on-Produkten vergleichbar. Darüber hinaus erhöht die Verwendung von Duftstoffkombinationen, wie sie in Spielzeug nachgewiesen wurden, aufgrund synergistischer Wirkungen das Risiko und das Ausmaß des allergischen Kontaktekzems für Kinder, die bereits gegenüber diesen Allergenen sensibilisiert sind (Johansen et al. 1998, SCCNFP 1999). Im Sinne des vorbeugenden Gesundheitsschutzes könnte daher für die 11 deklarationspflichtigen Duftstoffe in Spielzeug die Deklarationsgrenze auf mindestens 10 mg/kg gesenkt werden.

Die Regelungen der Spielzeugrichtlinie erfassen nicht alle relevanten Duftstoffe. So fehlen die in der Kosmetik-Richtlinie verbotenen Duftstoffe Methyleugenol, Moschus-Mosken und Moschus-Tibeten als auch Moschus-Xylol und Moschus-Keton. Auch für weitere Duftstoffe, wie z.B. Ylang-Ylang-Extrakt oder Majantol, für die eine allergene Wirkung nachgewiesen wurde, ist Regelungsbedarf absehbar (Schnuch et al. 2007b, IFRA 2009).

Kritisch muss auch die orale Aufnahme der in Spielzeug verwendeten Duftstoffe hinterfragt werden, die besonders bei Kindern unter 3 Jahren mit täglichen „mouthing“-Zeiten bis zu maximal 6 Stunden relevant sein kann. Hierbei sind nicht die dermatotoxischen, sondern die systemischen Effekte für die Bewertung der gesundheitlichen Risiken von Relevanz. Beispielhaft sei hier der Duftstoff Cumarin genannt, der lebertoxisch wirkt. Allerdings beruhen die von SCCNFP, SCCP und IRFA durchgeführten Risikobewertungen der Duft- und Duftinhaltsstoffe nur auf deren dermatotoxischen Eigenschaften, die Risiken der Ingestion bzw. der systemischen Toxizität wurden nicht berücksichtigt (SCCNFP 1999, 2000, SCCP 2006, 2008, IFRA 2009). Daher sind die Regelungen auf Spielzeug, das vorhersehbar in den Mund genommen werden kann, nicht übertragbar. Auch in Spielzeug verwendete nicht-allergene Duftstoffe können aufgrund möglicher systemischer Wirkungen bei oraler Aufnahme zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen. Um diese Risiken auszuschließen, sollte generell auf die Verwendung von Duftstoffen in Spielzeug für Kinder unter 3 Jahren und in Spielzeug, das vorhersehbar in den Mund genommen werden kann, verzichtet werden.

3.4 Weitere Allergene in Spielzeug

Bei Spielzeugen wie z.B. Knet- und Modelliermassen sowie in Fingermalfarben werden Konservierungsstoffe verwendet, um das Keimwachstum zu verhindern. Für eine Vielzahl dieser Konservierungsmittel ist eine sensibilisierende Wirkung belegt. Auch für die genannten Spielzeugmaterialien wurden Fälle von allergischen Kontaktekzemen aufgrund der Exposition gegenüber Konservierungsstoffen berichtet. So wurde u.a. die Auslösung eines Kontaktekzems durch Parabene in „Slimy“ Knetmassen und durch Chlormethylisothiazolinon und 2-Chlor-N-methylacetamid in Plastilin beschrieben (Goossens und Morren 2006). Schnuch berichtet für die Gruppe der bis zu 16 Jahre alten Jungen und Mädchen über Sensibilisierungsraten gegenüber Chlormethylisothiazolinon von bis zu 2,8 % (Schnuch et al. 2004).

Beim Spielen mit Knet- und Modelliermassen sowie Fingermalfarben besteht ein sehr intensiver Hautkontakt, der mit dem Kontakt bei kosmetischen Mitteln durchaus vergleichbar ist. Für Fingermalfarben sind in der Spielzeugnorm EN 71-7 Regelungen zu bestimmten Konservierungsmitteln festgelegt worden, die in Übereinstimmung mit der Positivliste im Anhang VI der Kosmetik-Richtlinie sind (EN 71-7, RL 76/768/EWG). Dagegen sind für andere Spielzeugmaterialien, wie Knet- und Modelliermassen oder für in Spielzeug zugängliche Flüssigkeiten nur wenige Konservierungsmittel geregelt (via EN 71-9). Grundsätzlich sollten alle flüssigen und pastösen Spielzeugmaterialien, bei denen ein intensiver Hautkontakt beim Spielen vorhersehbar ist, den stofflichen Anforderungen an die Sicherheit kosmetischer Mittel entsprechen.

3.5 Handlungsrahmen/Maßnahmen

Ursächliche Therapien zur Behandlung der Kontaktallergie stehen bisher nicht zur Verfügung. Es sind präventive Maßnahmen notwendig, wenn die Sensibilisierung oder bei bereits sensibilisierten Kindern die Auslösung eines allergischen Kontaktekzems vermieden werden soll. Diese bestehen darin, eine Exposition gegenüber Allergenen grundsätzlich zu vermeiden oder zumindest zu minimieren. Dazu muss die Allergenkonzentration in den relevanten Produkten bzw. die Freisetzung aus den Produkten abgesenkt bzw. auf die Verwendung des Stoffes ganz verzichtet werden (Schnuch, Uter 2005).

3.5.1 Nickel

Nickel ist nach wie vor das Kontaktallergen mit der höchsten Sensibilisierungsrate. Bereits bei kleinen Kindern werden Sensibilisierungsraten im zweistelligen Prozentbereich berichtet. Um das Risiko der Auslösung und Chronifizierung des Nickelekzems bei Kindern zu reduzieren, sollten präventive Maßnahmen auch für nickelhaltiges Spielzeug gelten. Das BfR vertritt deshalb die Auffassung, dass der für Produkte mit direktem und längerem Hautkontakt geltende Grenzwert der Nickelfreisetzung der REACH-Verordnung auch auf Spielzeug aus entsprechenden Metalllegierungen anzuwenden ist. Im „Explanatory Guidance Document“ zur Spielzeugrichtlinie hat die EU-Kommission unterstrichen, dass der Grenzwert der REACH-Verordnung auf entsprechendes Spielzeug anzuwenden ist (Europäische Kommission 2012). Darüber hinaus empfiehlt das BfR, dass im Rahmen der amtlichen Kontrolle die Nickelfreisetzung aus Spielzeug verstärkt untersucht werden sollte.

3.5.2 Duftstoffe

Duftstoffe in Spielzeug erfüllen keinen funktionalen Zweck. Darüber hinaus gibt es unter den mehr als 2500 kommerziell genutzten Duftstoffe viele, die kein allergenes Potential aufwei-

sen und damit als Alternativen zur Verfügung stehen. Der Einsatz von allergenen Duft- und Duftinhaltsstoffen in Spielzeug ist daher grundsätzlich vermeidbar.

Um das Risiko der Sensibilisierung und Auslösung eines allergischen Kontaktekzems bei Kindern durch intensiven Hautkontakt mit beduftetem Spielzeug zu minimieren, schlägt das BfR folgende Maßnahmen zur Verminderung der Exposition von Kindern gegenüber allergenen Duftstoffen vor:

- Die Liste der in der Spielzeugrichtlinie geregelten allergenen Duftstoffe sollte dem aktuellen Stand der Kosmetik-Richtlinie und den aktuellen Empfehlungen der IFRA angepasst werden.
- Die 55 in der Spielzeugrichtlinie verbotenen Duftstoffe sind hinsichtlich ihres stark sensibilisierenden Potentials bzw. aufgrund der hohen Sensibilisierungsrate als besonders kritisch bewertet worden. Da nach guter Herstellerpraxis technisch unvermeidbare Rückstände in Parfümölen für die Mehrzahl dieser Substanzen nicht zu erwarten sind, sollten diese in Spielzeug grundsätzlich nicht enthalten sein.
- Spielzeug für Kinder unter 3 Jahren und Spielzeug, das vorhersehbar in den Mund genommen werden kann, sollte generell keine Duftstoffe enthalten, da in diesen Fällen auch eine orale Aufnahme zu erwarten ist.
- Es sollte klargestellt werden, dass die in der Spielzeugrichtlinie festgelegten Grenzwerte nur auf die bedufteten Spielzeugteile zu beziehen sind und nicht auf das Gesamtspielzeug.
- Für die 11 deklarationspflichtigen allergenen Duftstoffe wird empfohlen, die Deklarationsgrenze auf 10 mg/kg zu senken.

3.5.3 Konservierungsstoffe

Für eine Vielzahl von Konservierungsmitteln ist eine sensibilisierende Wirkung durch Untersuchungen bei kosmetischen Mitteln belegt. Grundsätzlich sollten deshalb alle flüssigen und pastösen Spielzeugmaterialien, bei denen ein intensiver Hautkontakt beim Spielen vorhersehbar ist, den Anforderungen an die Verwendung von Konservierungsstoffen in kosmetischen Mitteln entsprechen.

4 Anhang

Tabelle 1: Sensibilisierungsraten gegenüber Nickel bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahre

Land	Zeitraum	Untersuchtes Kollektiv	Alter (Jahre)	Sensibilisierungsrate (%)		Referenz
				Mädchen	Jungen	
Großbritannien	1995-2004	Patienten	0-16	8,8		Clayton, 2006
Spanien	1982-1991	Patienten	< 14	12,1		Sevila, 1994
USA		Population	< 5	12,9		Bruckner, 2000
Österreich		Patienten	0-7	27,5	15,5	Wantke, 1996
			8-14	28,7	8,8	
Österreich	1997-2000	Patienten	1-10	34,2		Wöhrl, 2003
Deutschland	1990-1995	Patienten	6-13	18,3	4,5	Brasch, 1997
			14-15	20,0	7,5	
Deutschland	1995-2001	Patienten	0-10	13,6	9,7	Schnuch, 2004
			11-16	20,0	3,0	
Dänemark	1995-1996	Population	12-16	13,7	2,5	Mortz, 2001
Polen	2007	Patienten	7	27,8	33,3	Czarnobliska, 2009
			16	31,8	6,7	
Italien	1995-2001	Patienten	0,5-12	13,5	7,9	Seidenari, 2005
Niederlande	2003-2008	Patienten	0-18	21,5		de Waard, 2009
Dänemark	1985-1986	Patienten	0-18	24,8		Johansen, 2000
	1997-1998			9,2		
Frankreich	1995-1997	Patienten	< 3	39,0		Roul, 1999
			3-5	33,0		
			6-10	13,6		
			11-15	14,0		
Meta-Analyse	1980-2001	Population	0-18	8,3		Spiewak, 2002
		Patienten		19,2		

Tabelle 2: Sensibilisierungsraten gegenüber allergenen Duftstoffen von Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahre

Land	Zeitraum	Untersuchtes Kollektiv	Alter (Jahre)	Sensibilisierungsrate (%)		Referenz
				Mädchen	Jungen	
Großbritannien	1995-2004	Patienten	0-16	4,8		Clayton, 2006
Polen	2007	Patienten	7	7,4	7,1	Czarnobliska, 2009
Österreich	1997-2000	Patienten	1-10	12,7		Wöhrl, 2003
Deutschland	1990-1995	Patienten	6-13	6,4	11,6	Brasch, 1997
			14-15	6,1	11,3	
Deutschland	1995-2001	Patienten	0-10	10,1	9,7	Schnuch, 2004
			11-16	7,1	7,1	
Dänemark	1995-1996	Population	12-16	1,6	2,1	Mortz et al., 2001
Italien	1995-2001	Patienten	0,5-12	2,9	4,1	Seidenari, 2005
Dänemark	1985-1986	Patienten	0-18	2,1		Johansen, 2000
	1997-1998			5,8		
Frankreich	1995-1997	Patienten	< 3	10,2		Roul, 1999
			3-5	6,0		
			6-10	11,8		
			11-15	7,6		
Meta-Analyse	1980-2001	Population	0-18	1,7		Spiewak, 2002
		Patienten		11,8		

5 Referenzen

BfR 2008, Piercing kann zur Sensibilisierung gegenüber Nickel führen, Stellungnahme Nr. 046/2008 des BfR vom 10. Oktober 2008, http://www.bfr.bund.de/cm/216/piercing_kann_zur_sensibilisierung_gegenueber_nickel_fuehren.pdf

Brasch, J., Geier, J. (1997), Patch test results in schoolchildren. *Contact Dermatitis* 37, 286-293.

Bruckner, A. L., Weston, W. L., Morelli, J. G. (2000), Does sensitization to contact allergens begin in infancy? *Pediatrics* 105, e3.

BVL (2011), Berichte zur Lebensmittelsicherheit 2010, Bundesweiter Überwachungsplan 2010, http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01_Lebensmittel/05_BUEp_dokumente/BUEp_Bericht_2010.pdf?__blob=publicationFile&v=2

Camarasa, J. M., Aspiolea, F., Alomar, A. (1983), Patch tests to metals in childhood. *Contact Dermatitis* 9, 157-158.

Clayton, T.H., Wilkinson, S.M., Rawcliffe, C., Pollock, B., Clark, S.M. (2006), Allergic contact dermatitis in children: should pattern of dermatitis determine referral? A retrospective study of 500 children tested between 1995 and 2004 in one U.K. centre. *British Journal of Dermatology* 154, 114-117.

CLP-Verordnung: Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 (EG)

CUA Hamm (2006), Gemeinsamer Jahresbericht der Chemischen Untersuchungsämter Hagen und Hamm, http://www.hamm.de/dokumente/Jahresbericht_CUA_2006.pdf

Czarnobliska, E., Obtulowicz, K., Dyga, W., Wsolek-Wnek, K., Spiewak, R. (2009), Contact hypersensitivity and allergic contact dermatitis among school children and teenagers with eczema. *Contact Dermatitis* 60, 264-269.

De Waard-van der Spek, F.B., Oranje, A.P. (2009), Patch tests in children with suspected allergic contact dermatitis: a prospective study and review of the literature. *Dermatology* 218, 119-125.

Dotterud, L. K., Falk, E. S. (1994), Metal allergy in north Norwegian schoolchildren and its relationship with ear piercing and atopy. *Contact Dermatitis* 31, 308-313.

Europäische Kommission 2010, Questions and agreed answers concerning the implementation of annex XVII to REACH on the restrictions on the manufacturing, placing on the market, and the use of certain dangerous substances, mixtures and articles, 22.01.2010, http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/chemicals/files/reach/restr_faq_jan_2010_en.pdf

Europäische Kommission 2012, Toy Safety Directive 2009/48/EC - An explanatory guidance document, rev 1.4, 18.01.2012. http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/toys/files/tsd-guidance/tsd_rev_1-4_explanatory_guidance_document_en.pdf

EN 71-7 (2002): Safety of toys - Part 7: Finger paints - Requirements and test methods

Glensvig, D., Ports, J. (2006), Mapping of perfume in toys and children's articles. Survey of Chemical Substances in Consumer Products, No. 68, Danish Ministry of the Environment.

Goossens, A., Morren, M. (2006), Contact Allergy in Children, in: Contact Dermatitis, 4. Auflage, Ed. Frosch, P.J., Menne, T., Lepoittevin, J.P., Verlag Springer 2006, 811-830.

Heine, G., Schnuch, A., Uter, W., Worm, M. (2004), Frequency of contact allergy in German children and adolescents patch tested between 1995 and 2002: Results from the Information Network of Departments of Dermatology and the German Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis* 51, 111-117.

Hindsen, M., Bruze, M. (1998), The significance of previous contact dermatitis for elicitation of contact allergy to nickel, *Acta Derm Venereol* (Stockholm), 78, 367-370.

IFRA (International Fragrance Association) (2009), Code of Practice, <http://www.ifraorg.org/Home/Code,%20Standards%20Compliance/Code-of-Practice/page.aspx/88>

Johansen J., Skov, L., Volund, A., Andersen, K., Menne, T. (1998) Allergens in combination have a synergistic effect on the elicitation response: a study on fragrance-sensitized individuals. *British Journal of Dermatology* 139, 264-270

Johansen, J., Menne, T., Christophersen, J., Kaaber, K., Veien, N. (2000), Changes in the pattern of sensitization to common contact allergens in Denmark between 1985-86 and 1997-98, with a special view to the effect of preventive strategies. *British Journal of Dermatology* 142, 490-495.

LAV SA (2005): Jahresbericht des Landesamtes für Verbraucherschutz des Landes Sachsen-Anhalt, Untersuchungen zur Lebensmittelsicherheit (2005) http://www.sachsen-anhalt.de/LPSA/fileadmin/Elementbibliothek/Bibliothek_Politik_und_Verwaltung/Bibliothek_LAV/Start_LAV/Publikationen/Jahresberichte/jahresbericht2005_lebensmittel.pdf

LGC Report (2003), Risk of sensitisation of humans to nickel by piercing post assemblies, Final Report, 31.03.2003, Contract to ETD/FIF.2001592

Manzini, B.M., Ferdani, G., Simonetti, V., Donini, M., Seidenari, S. (1998), Contact sensitization in children. *Pediatric Dermatology* 15, 12-17.

Masuck, I., Hutzler, C., Luch, A. (2009), Scented toys: Exposure of children to fragrance allergens present in toys. Poster, Eurotox 2009, Dresden, Abstract *Toxicology Letters* 189, S246.

Masuck, I., Hutzler, C., Luch, A. (2010), Investigations on the emission of fragrance allergens from scented toys by means of headspace solid-phase microextraction gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, 1217, 3136-3143

Mortz, C.G., Andersen, K.E. (1999), Allergic contact dermatitis in children and adolescents. *Contact Dermatitis* 41, 121-130.

Mortz, C.G., Lauritsen, J.M., Bindsvlev-Jensen, C., Andersen, K.E. (2001), Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis. *British Journal of Dermatology* 144, 523-532.

Nielsen, N.H., Menne, T., Kristiansen, J., Christensen, J.M., Borg, L., Poulsen, L.K. (1999), Effects of repeated skin exposure to low nickel concentrations: a model for allergic contact dermatitis to nickel on the hands. *British Journal of Dermatology* 141, 676-682.

Rastogi, S.C., Johansen, J.D., Menne, T., Frosch, P., Bruze, M., Andersen, K.E., J.P. Lepoittevin, J.P., Wakelin, S., White, I.R. (1999), Contents of fragrance allergens in children's cosmetics and cosmetic-toys. *Contact Dermatitis* 41, 84-88.

REACH-Verordnung: Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2006 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH) zur Schaffung einer Europäischen Agentur für chemische Stoffe, zur Änderung der Richtlinie 1999/45/EG und zur Aufhebung der Verordnung (EWG) Nr. 793/93 des Rates, der Verordnung (EG) Nr. 1488/94 der Kommission, der Richtlinie 76/769/EWG des Rates sowie der Richtlinien 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/EG und 2000/21/EG der Kommission, Anhang XVII

Richtlinie 2009/48/EG (2009) des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009 über die Sicherheit von Spielzeug.

Richtlinie 76/768/EWG vom 27. Juli 1976 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedsstaaten über kosmetische Mittel

Roul, S., Ducombs, G., Taieb, A. (1999), Usefulness of the european standard series for patch testing in children. A 3-year single-centre study of 337 patients. *Contact Dermatitis* 40, 232-235.

SCCNFP (1999), Opinion concerning fragrance allergy in consumers, SCCNFP/0017/98 Final, December 1999,
http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out150_en.pdf

SCCNFP (2000), An initial list of perfumery materials which must not form part of fragrances compounds used in cosmetic products, SCCNFP/0320/00, May 2000,
http://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/sccp/documents/out116_en.pdf

SCCP (2006), Opinion on peru balsam, SCCP/0988/06, March 2006,
http://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_055.pdf

SCCP (2008), Opinion on Oak moss / Tree moss, SCCP/1131/07, April 2008,
http://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_131.pdf

Schnuch, A., Uter, W. (2003), Decrease in nickel allergy in Germany and regulatory interventions. *Contact Dermatitis* 49, 107-108.

Schnuch, A., Geier, J., Lessmann, H., Uter, W. (2004), Untersuchungen zur Verbreitung umweltbedingter Kontaktallergien mit Schwerpunkt im privaten Bereich. Abschlußbericht, Im Auftrag des Umweltbundesamtes(FKZ 299 61 219), *WABOLU-Hefte* 01/04

Schnuch, A., Uter, W., Geier, J., Brasch, J., Frosch, P.J. (2005), Überwachung der Kontaktallergie: zur Wächterfunktion des IVDK. *Allergo J.* 14, 618-629.

Schnuch, A., Uter, W., Geier, J., Lessmann, H., Frosch, P. (2007a), Sensitization to 26 fragrances to be labelled according to current European regulation. *Contact Dermatitis* 57, 1-10.

Schnuch, A., Geier, J., Uter, W., Frosch, P. (2007b), Majantol – a new important fragrance allergen. *Contact Dermatitis* 57, 48-50.

Seidenari S., Giusti, F., Pepe, P., Mantovani, I. (2005), Contact sensitization in 1094 children undergoing patch testing over a 7-year period. *Pediatric Dermatology* 22, 1-5.

Sevila, A., Romaguera, C., Vilaplana, J., Botella, R. (1994), Contact dermatitis in children. *Contact Dermatitis* 30, 292-294.

Spiewak, R. (2002), Allergische Kontaktdermatitis im Kindesalter. *Allergologie* 25, 374-381.

Stables, G.I., Forsyth A., Lever, R.S. (1996), Patch testing in children. *Contact Dermatitis* 34, 341-344.

Uter, W., Pfahlberg, A., Gefeller, O., Geier, J., Schnuch, A. (2003), Risk factors for contact allergy to nickel – results of a multifactorial analysis. *Contact Dermatitis* 48, 33-38.

Uter, W., Räämsch, Ch., Aberer, W. et al. (2009), The European baseline series in 10 European countries, 2005/2006 – results of the European Surveillance system on contact allergies (ESSCA), *Contact Dermatitis* 61, 31-38.

Wantke, F., Hemmer, W., Jarisch, R., Götz, M., Patch test reactions in children, adults and the elderly. A comparative study in patients with suspected allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 34, 316-319.

Wilkinson, J.D., Shaw, S., Andersen, K.E., Brandao, F.M., Bruynzeel, D.P., Bruze, M., Camarasa, J.M.G., Diepgen, T.L., Ducombis, G., Frosch, P.J., Goosens, A., Lachapelle, J.M., Lahti, A., Menne, T., Seidenari, S., Tosti, A., Wahlberg, J.E. (2002), Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe; a 10-year overview (1991-2000). *Contact Dermatitis* 46, 207-210.

Wöhrl, S., Hemmer, W., Focke, M., Götz, M., Jarisch, R. (2003), Patch testing in children, adults, and the elderly: influence of age and sex on sensitization patterns. *Pediatr. Dermatol.* 20, 119-123.