

Marta Kieć-Świerczyńska¹Beata Kręcisz¹Dominika Świerczyńska-Machura²

UCZULENIE KONTAKTOWE NA ŚRODKI KONSERWUJĄCE ZAWARTE W KOSMETYKACH

CONTACT ALLERGY TO PRESERVATIVES CONTAINED IN COSMETICS

¹ Z Przychodni Chorób Zawodowych² Z Ośrodka Alergii Zawodowej i Środowiskowej

Instytutu Medycyny Pracy im. prof. dra med. J. Nofera w Łodzi

STRESZCZENIE

Wstęp. Celem pracy była ocena rodzaju alergii na środki konserwujące wchodzące w skład kosmetyków oraz ocena przydatności dotychczas stosowanego składu alergenów zestawu standardowego przeznaczonego do diagnostyki alergii kontaktowej pochodzenia zawodowego. **Materiał i metody.** Oceniano częstość alergii kontaktowej na środki konserwujące zestawu standardowego (timerosal, Euxyl K 400, formaldehyd, Katon CG, Quaternium 15, parabeny) w grupie 1937 kolejnych pacjentów Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi, badanych w latach 2000–2005. Ponadto analizowano częstość i rodzaj uczulenia na konserwanty zestawu kosmetycznego w grupie 113 chorych źle tolerujących kosmetyki. **Wyniki.** Uczulenie na timerosal stwierdzono u 11,8% kolejnych badanych testowanych zestawem standardowym, na formaldehyd u 4,9%, na Euxyl K 400 u 3,7%. Quaternium i parabeny alergizowały rzadziej (0,8 i 0,3%). W grupie 113 chorych, u których wykonano testy płatkowe z zestawem kosmetycznym uczulenie, a więc przynajmniej 1 dodatni wynik testu naskórkowego stwierdzono u 49 badanych (43,4%). Spośród 27 konserwantów kosmetyków dodatnią reakcję spowodowało 16 związków chemicznych. Euxyl K 400 był podstawowym uczulającym konserwantem tego zestawu. Alergię na ten biocyd stwierdzono u 21 (18,6%) pacjentów. Na timerosal reagowało 17,7% badanych. Jednoważna alergja na timerosal dotyczyła 8 osób, 7 z nich miało zmiany zapalne wyłącznie na skórze twarzy. Rzadziej uczulały betaina kokamidopropylu (7,1%), Katon CG (7,1%), Bronopol (5,3%), Germall II (4,4%), trietanolamina (3,5%), Germal 115 (2,6%), DMDM hydantoina (2,6%), Grotan BK (1,8%), tlenek sodowy 2-pyridinietiolu (1,8%), klio chinon (0,9%), Quaternium 15 (0,9%), dimetyloaminopropylamina (0,9%). **Wnioski.** Wyniki naszych badań potwierdziły obserwacje innych autorów o wzrastającym problemie alergii na konserwanty obecne w wielu produktach przemysłowych, zwłaszcza na Euxyl K 400. A zatem, podobnie jak inni autorzy, jesteśmy zdania, iż alergen ten należy dołączyć do zestawu standardowego, przeznaczonego do diagnostyki wszystkich pacjentów z podejrzeniem alergicznego zapalenia skóry, w tym i pochodzenia zawodowego. Med. Pr., 2006;57(3):245–249

Słowa kluczowe: kosmetyki, środki konserwujące, uczulenie kontaktowe, alergiczne zapalenie skóry

ABSTRACT

Background: The aim of this study was to assay the type of allergy to preservatives contained in cosmetics and to assess the usefulness of the composition of allergens included in a standard series for the diagnosis of occupational contact allergy used to date. **Materials and Methods:** The frequency of contact allergy to the standard series of preservatives (thimerosal, Euxyl K 400, formaldehyde, Kathon CG, Quaternium 15, parabens) was assayed in a group of 1937 subsequent patients referred to the Nofer Institute of Occupational Medicine in Łódź and examined in the years 2000–2005. The frequency and type of allergy to preservatives of a cosmetic series in a group of 113 patients with poor tolerance of cosmetics were also investigated. **Results:** Allergy to thimerosal was found in 11.8% of patients tested with a standard series; to formaldehyde in 4.9%; and to Euxyl K 400 in 3.7%. Quaternium and parabens were less allergenic (0.8 and 0.3%, respectively). In the group of 113 patients subjected to patch test with a cosmetic series, allergy, i.e. at least one positive patch test, was observed in 49 (43.4%) patients. Of the 27 preservatives contained in cosmetics, 16 induced positive reaction to chemical compounds. Euxyl K 400 proved to be the basic allergenic preservative of this series, and induced allergy in 21 (18.6%) patients, whereas 17.7% of patients reacted to thimerosal. Only allergy to thimerosal applied to 8 persons, and 7 of them showed inflammatory lesions only on the face. Less allergic biocides were cocamidopropyl betaine (7.1%), Kathon CG (7.1%), Bronopol (5.3%), Germall II (4.4%), triethanolamine (3.5%), Germal 115 (2.6%), DMDM hydantoin (2.6%), Grotan BK (1.8%), sodium-2-pyridinethiol-1-oxide (1.8%), clioquinol (0.9%), Quaternium 15 (0.9%), and dimethylaminopropylamine (0.9%). **Conclusions:** The results of our study confirmed observations of other authors that allergy to preservatives present in numerous industrial products, especially Euxyl K 400, is still a growing problem. Like many other researchers, we are of the opinion that this allergen should be included in a standard series for the diagnosis of all patients with suspected allergic dermatitis, including that of occupational origin. Med Pr 2006;57(3):245–9

Key words: cosmetics, preservatives, contact allergy, allergic contact dermatitis

Adres autorów: św. Teresy 8, 91-348 Łódź, e-mail: marswier@imp.lodz.pl

Nadesłano: 25.04.2006

Zatwierdzono: 16.05.2006



WSTĘP

Częstość uczulenia na składowe kosmetyków w wielu krajach rośnie (1,2). Alergeny zawarte w kosmetykach i produktach chemii gospodarczej, zwłaszcza środki konserwujące, mogą być przyczyną uczulenia i zmian zapalnych skóry, zwykle pochodzenia pozazawodowego (3). Nie rzadko jednak te same konserwanty obecne są również w niektórych produktach przemysłowych i wówczas powodują zmiany skórne w czasie pracy. A więc w celu ustalenia ewentualnej etiologii zawodowej zmian skórnych niezbędne jest również wykluczenie pozazawodowej przyczyny choroby.

W kosmetykach zwykle wykorzystuje się odkażające własności estrów kwasu paraaminobenzoowego (parabeny, nipaginy, aseptyny), związków chemicznych uwalniających formaldehyd (Bronopol, Quaternium 15, Germall 115, Germall II, DMDM hydantoina), izotiazolinonów (Katon CG), organicznych połączeń rtęci (timerosal, mertiolat) i innych. Osoby uczulone na donory formaldehydu reagują tylko na same konserwanty lub dodatkowo również na formaldehyd.

Celem naszej pracy była ocena rodzaju alergii na środki konserwujące wchodzące w skład kosmetyków oraz ocena przydatności dotychczas stosowanego składu alergenów zestawu standardowego, przeznaczonego do diagnostyki alergii kontaktowej pochodzenia zawodowego.

MATERIAŁ I METODY

Analiza wyników testów naskórkowych dotyczyła 1937 pacjentów Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi (1307 kobiet, 630 mężczyzn) badanych w latach 2000–2005. U wszystkich zakładano europejski zestaw standardowy alergenów kontaktowych firmy Chemotechnique Diagnostics (Malmö, Szwecja), poszerzony o nadtlenek terpentyny, timerosal, siarczan miedzi, chlorek palladu, a od 01.05.2003 r. również o Euksyl K 400. Włączenie Euksylu K 400 do zestawu standardowego podyktowane było licznymi informacjami literaturowymi o jego działaniu uczulającym. Ponadto w grupie 113 badanych, którzy zgłaszali złą tolerancję kosmetyków, wykonano testy płatkowe z zestawem kosmetycznym tego samego producenta. Zestaw ten obejmował początkowo 44 alergeny, a od 24.11.2003 r. – 48 związków chemicznych (dodano metylodibromoglutaronitryl, olejek drzewa herbacianego, butylkarbaminian jodopropyny, dime-tyloaminopropylaminę) (4). Zestawem poszerzonym o 4 alergeny przetestowano 68 spośród 113 osób (63 kobiety i 5 mężczyzn). Panel kosmetyczny zawierał głów-

nie związki chemiczne o działaniu konserwującym, ale również zmiękczającym, emulgującym, przeciwutleniającym itp. Konserwanty użyte do prób płatkowych z tego zestawu, to: Triklosan (Irgasan DP 300), trietanolamina, kwas sorbitowy, chlorokrezol, chloroksylenol, timerosal, Germall 115, diglukonian chlorohexydy, parabeny, octan fenylortęciowy, heksametylenotetraamina, chloroacetamid, Grotan BK, klioichinon, Bronopol, tlenek sodowy 2-pirydinetiolu (Sodiumomadine), betaina kokamidopropylu, Katon CG, Quaternium 15 (Dowicil 200), 2-fenoksyetanol, Germall II, Euksyl K 400, DMDM hydantoina, 1,2-dibromo-2,4-dicyjanobutan (metylodibromoglutaronitryl), olejek drzewa herbacianego, butylkarbaminian jodopropyny, dime-tyloaminopropylamina. Testy skórne wykonywano i odczytywano wyniki zgodnie z rekomendacją Międzynarodowej Grupy Badającej Wyprysk Kontaktowy (5).

WYNIKI

Wyniki testów naskórkowych ze środkami konserwującymi wchodzącymi w skład zestawu standardowego podano w tabeli 1. Najczęściej alergizowały timerosal (11,8%) i formaldehyd (4,9%), następnie Euksyl K 400 (3,7%) i Katon CG (1,1%). Najmniej dodatnich reakcji powodowały parabeny (0,3%). Czternastu uczulonych na Quaternium 15 reagowało dodatkowo na formaldehyd.

W grupie 113 chorych testowanych zestawem kosmetycznym uczulenie, a więc przynajmniej 1 dodatni wynik testu naskórkowego, stwierdzono u 49 badanych (43,4%). Trzy kobiety reagowały na antyutleniacze i filtry przeciwsłoneczne, natomiast pozostali pacjenci na środki konserwujące (tab. 2). Spośród 27 konserwantów kosmetyków dodatnią reakcję spowodowało 16 związków chemicznych. Wyniki tych testów zawarto w tabeli 3. Najwyższą liczbę dodatnich wyników testów płatkowych uzyskaliśmy z Euksylem K 400 i timerosalem. Jednoważną alergię na timerosal w tej grupie stwierdziliśmy u 8 osób, 7 z nich miało zmiany zapalne wyłącznie na skórze twarzy, u jednej zaś rozpoznaliśmy wyprysk rąk i stóp. Na metylodibromoglutaronitryl reagowało 11,8% badanych. Rzadziej uczuły betaina kokamidopropylu, Katon CG, Bronopol, Germall II, trietanolamina, Germal 115, DMDM hydantoina.

Analizowano rodzaj i umiejscowienie zmian skórnych u badanych, testowanych zestawem kosmetycznym. I tak: spośród 46 chorych z alergią na konserwanty kosmetyków u 36 obserwowano zmiany zapalne



Tabela 1. Wyniki testów naskórkowych ze środkami konserwującymi wchodzącymi w skład zestawu standardowego
Table 1. Results of patch test with preservatives in the standard series

Lp. No.	Alergeny Allergens	Kobiety Females n = 1307		Mężczyźni Males n = 630		Ogółem Total n = 1937	
		n	%	n	%	n	%
1	Timerosal Thimerosal	152	29,1	76	12,1	228	11,8
2	Formaldehyd Formaldehyde	68	5,2	28	4,4	96	4,9
3	Euksyl K 400 [*] Euxyl K 400	28	4,2	7	2,4	35	3,7
4	Izotiazolinony (Katon CG) Isothiazolinones (Kathon CG)	14	1,1	7	1,1	21	1,1
5	Quaternium 15 (Dowicil 200)	12	0,9	3	0,5	15	0,8
6	Paraben mix	4	0,3	1	0,2	5	0,3

* Odsetki obliczono w stosunku do 660 kobiet, 292 mężczyzn, 952 badanych ogółem.
 Proportions calculated respective to 660 females; 292 males; and total 952 persons examined.

Tabela 2. Wyniki testów płatkowych z konserwantami zestawu kosmetycznego
Table 2. Results of patch tests with preservatives in the cosmetics series

Badani Patients	Kobiety Females		Mężczyźni Males		Ogółem Total	
	n	%	n	%	n	%
Przynajmniej 1 dodatni wynik testu płatkowego At least positive response to 1 or more allergens	41	38,7	5	71,4	46	40,7
Ujemne wyniki testów płatkowych Negative results of patch tests	65	61,3	2	28,6	67	59,3
Razem Total	106	100,0	7	100,0	113	100,0

skóry twarzy, u 4 z nich towarzyszyły im rozszniewane płamy rumieniowe oraz grudki, zlokalizowane na tułowiu i kończynach. Ponadto u 8 badanych rozpoznano wyprysk rąk, a u 2 aktualnie nie stwierdzono zmian skórnych.

OMÓWIENIE

Jakkolwiek od 60. lat ubiegłego wieku znane było niepożądane działanie estrów kwasu paraaminobenzoesowego, to późniejsze badania dowiodły, że szkodliwość ich jest nieznaczna (6). Zaakceptowano zatem stosowanie metylo-, etylo-, propylo- i butyloparabenów do konser-

Tabela 3. Wyniki testów naskórkowych z poszczególnymi konserwantami wchodzącymi w skład zestawu kosmetycznego
Table 3. The frequency of positive reactions with preservatives in the cosmetics series

Lp. No.	Alergeny Allergens	Kobiety Females n = 106		Mężczyźni Males n = 7		Ogółem Total n = 113	
		n	%	n	%	n	%
1	Euksyl K 400 Euxyl K 400	18	17,0	3	42,8	21	18,6
2	Timerosal Thimerosal	19	17,9	1	14,3	20	17,7
3	Metylodibromoglutaronitryl [*] Methylidibromo glutaronitrile	6	9,5	2	40,0	8	11,8
4	Betaina kokamidopropylu Cocamidopropyl betaine	6	5,7	2	28,6	8	7,1
5	Metylo-chloro-izotiazolinon (Katon CG) Cl+Me-isothiazolinone (Kathon CG)	5	4,7	1	14,3	6	5,3
6	2-Bromo-2-nitropropano-1,3- diol (Bronopol) 2-Bromo-2-nitropropane- 1,3-diol (Bronopol)	5	4,7	1	14,3	6	5,3
7	Diazolidynyl mocznika (Germall II) Diazolidinylurea (Germall II)	5	4,7			5	4,4
8	Trietanolamina Triethanolamine	3	2,8	1	14,3	4	3,5
9	Imidazolidynyl mocznika (Germal 115) Imidazolidinylurea (Germal 115)	2	1,9	1	14,3	3	2,6
10	DMDM Hydantoina DMDM Hydantoin	3	2,8			3	2,6
11	Heksahydro-1,3,5- tris(hydroksyetylo) triazyna (Grotan BK) Hexahydro-1,3,5-tris(hydroxy ethyl)triazine (Grotan BK)	2	1,9			2	1,8
12	Tlenek sodowy 2-pirydinetiolu (Sodiumomadine) Sodium-2-pyridinethiol-1- oxide	1	0,5	1	14,3	2	1,8
13	Kliochinon Clioquinol	1	0,5			1	0,9
14	Quaternium 15 (Dowicil 200)	1	0,5			1	0,9
15	2-fenoksyetanol 2-Phenoxyethanol	1	0,5			1	0,9
16	Dimetyloaminopropyl- amina [*] Dimethylaminopropylamine	1	1,6			1	1,5

* Odsetki obliczono w stosunku do 63 kobiet, 5 mężczyzn, 68 badanych ogółem.
 Proportions calculated respective to 63 females; 5 males; and total 68 persons examined.



wacji kosmetyków. Obecnie większość produktów zmywalnych i pozostawianych na skórze zawiera te związki (7). Częstość alergii na parabeny ocenia się na ok. 0,2–1,2% kolejnych testowanych (8,9). Wyniki naszych badań odpowiadają tym wartością, natomiast są niższe od wyników badań innych polskich autorów. Reduta i Lauńska (10) stwierdziły takie uczulenie u 4,3% chorych, my u 0,3% kolejnych pacjentów.

Częstość nadwrażliwości na Quaternium 15 i Katon CG obecnie jest niska. Na podstawie analizy wyników testów płatkowych pochodzących z wielu ośrodków w Finlandii alergię na Katon CG stwierdzono u 1,3% badanych, na Quaternium 15 zaś u 0,8% (8). Analogiczne odsetki w naszym materiale wynosiły 1,1 i 0,8. W latach 80. ubiegłego wieku uczulenie takie było znacznie częstsze (11). Quaternium 15 zwykle reaguje krzyżowo z formaldehydem. Spośród 15 osób z alergią na ten związek tylko 1 pacjentka miała ujemne testy z formaldehydem. Bronopol, DMDM hydantoina, Germall II i Germal 115 – inne donory formaldehydu – różnie często dają reakcje krzyżowe. Dwie osoby z 6 uczulonych na Bronopol, 1 z 3 uczulonych na Germall 115, 2 z 5 z nadwrażliwością na Germall II i 2 z 3 z alergią na DMDM hydantoinę reagowały dodatkowo na formaldehyd.

Timerosal jest środkiem konserwującym preparatów farmaceutycznych, przeznaczonych do leczenia miejscowego, kosmetyków, a także szczepionek odpornościowych. Zwykle uczulenie następuje w wyniku szczepień ochronnych, ale u tych osób bardzo rzadko obserwuje się zmiany skórne. Dyskutowano nawet celowość rutynowego wykonywania testów naskórkowych z mertiolatem. Jednak w ostatnim czasie pojawiają się informacje o znaczeniu klinicznym tej alergii, część dodatknych wyników ma odpowiednik kliniczny pod postacią zmian zapalnych skóry (12,13). Wyniki naszych badań potwierdzają to spostrzeżenie. U 7 chorych z zapaleniem skóry twarzy, uczulonych jedynie na mertiolat, przyczyną dolegliwości był kontakt z kosmetykami zawierającymi timerosal. Stosuje się go w preparatach do makijażu i demakijażu oczu.

Euksyl K 400 został szeroko wprowadzony na rynek europejski od 1985 r. Jest konserwantem zawierającym 2 aktywne składniki: metylobromoglutaronitryl (MDBGN) (1,2-dibromo-2,4-dicyjanobutan) i 2-fenoksyetanol, w ilości 1:4. Miał być biocydem alternatywnym, teoretycznie o mniejszym potencjale alergizującym, w stosunku do wcześniejszych, silnie uczulających. Ponieważ o uczuleniu na 1 ze składników Euksylu – MDBGN obecnego w kleju – donoszono już w 1983 r., Komitet Naukowy Kosmetologii Unii

Europejskiej zaaprobował w 1986 r. maksymalnie 0,1% stężenie tego preparatu w produktach kosmetycznych. Mimo to alergia na MDBGN zaczęła dramatycznie rosnąć (14,15).

Wieloośrodkowe badania z 11 europejskich krajów wykazały wzrost nadwrażliwości z 0,7% w 1991 r. do 3,5% w 2000 r. (14), a z 7 fińskich ośrodków dermatologicznych – z 1,0% w latach 1995–1997 do 1,5% w latach 2000–2002 (16). W 2003 r. w Danii uczulenie na Euksyl K 400 wynosiło już blisko 5% i MDBGN stanowił trzeci alergen pod względem częstości występowania dodatknych prób, po środkach zapachowych i niklu (17). Autorzy duńscy, badając ryzyko uczulenia na metylobromoglutaronitryl ustalili, że spośród 24 pacjentów reagujących na MDBGN 17 miało zmiany na rękach, a źródłem uczulenia były lotiony do rąk i ciała, a także mydła w płynie do mycia rąk. Szczególnie niepokojącą była obserwacja o alergizującym działaniu konserwantu w produktach zmywalnych, zwłaszcza w mydłach, których kontakt ze skórą jest krótki (18). Płynne mydła używane są wielokrotnie w ciągu dnia, nie tylko w warunkach domowych, ale i w pracy. Podkreślano zatem udział tego alergenu w zawodowej etiologii wyprysku kontaktowego, w tym u pracowników służby zdrowia. Oceniono, iż 14% przypadków alergii na MDBGN ma pochodzenie zawodowe (19). Ponadto MDBGN wchodzi w skład kremów ochronnych, preparatów do oczyszczania skóry po pracy w przemyśle, detergentów, klejów, a także żelów do ultrasonografii (20–22). Ze względu na liczne informacje o uczulającym działaniu Euksylu Komisja UE w 2003 r. zaleciła usunięcie go z produktów kosmetycznych pozostawianych na skórze, a w marcu 2005 r. Europejski Komitet Naukowy dla Produktów Kosmetycznych zalecił nawet produkcję kosmetyków zmywalnych, pozbawionych tego biocydu (23).

W naszym materiale na Euksyl reagowało blisko 4% kolejnych pacjentów, a wśród testowanych zestawem kosmetycznym prawie 19%. Stanowił on najczęściej uczulający konserwant kosmetyków. Większość chorych reagowała na jego podstawowy uczulający składnik, jakim jest MDBGN.

WNIOSKI

Wyniki badań prowadzonych w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi potwierdzają obserwacje innych autorów o wzrastającym problemie alergii zawodowej i pozazawodowej na konserwanty obecne w wielu produktach przemysłowych, zwłaszcza na Euksyl K 400. A zatem, podobnie jak inni autorzy, jesteśmy zdania, iż alergen



ten należy dołączyć do zestawu standardowego przeznaczonego do diagnostyki wszystkich pacjentów z podejrzeniem alergicznego zapalenia skóry, w tym i pochodzenia zawodowego (24).

PIŚMIENNICTWO

1. Wolf R., Wolf D., Tüzün B., Tüzün Y.: Cosmetics and contact dermatitis. *Dermatol. Therapy*, 2001;14:181–187
2. Lunder T., Kansky A.: Increase in contact allergy to fragrances: patch-test results 1989–1998. *Contact Dermatitis*, 2000;43:107–109
3. Perrenoud D., Bircher A., Hunziker T., Suter H., Bruckner-Tuderman L., Stäger J. i wsp.: Frequency of sensitization to 13 common preservatives in Switzerland. *Contact Dermatitis*, 1994;30:276–279
4. Kieć-Świerczyńska M., Kręcisz B., Świerczyńska-Machura D.: Uczulenie na kosmetyki. II. Środki konserwujące. *Med. Pr.*, 2004;55:289–292
5. Fregert S.: Manual of contact dermatitis. Munksgaard, Copenhagen 1981
6. Hjorth N., Trolle-Larsen C.: Skin reactions caused by preservatives, especially paraben esters and sorbit acid. *Arch. Pharm. Chem.*, 1962;169:9–16
7. Rastogi S.C., Schouten A., de Kruijf N., Weijland J.W.: Contents of methyl-, ethyl-, propyl-, butyl- and benzylparaben in cosmetic products. *Contact Dermatitis*, 1995;32:28–30
8. Hasan T., Rantanen T., Alanko K., Harvima R. J., Jolanki R., Kalimo K. i wsp.: Patch test reactions to cosmetic allergens in 1995–1997 and 2000–2002 in Finland – a multicentre study. *Contact Dermatitis*, 2005;53:40–45
9. Uter W., Hegewald J., Aberer W., Ayala F., Bircher A. J., Brasch J. i wsp.: The European standard series in 9 European countries, 2000/2000 – First results of the European Surveillance System on Contact Allergies. *Contact Dermatitis*, 2005;53:136–145
10. Reduta T., Laudańska H.: Ocena częstości występowania uczulenia kontaktowego na składniki kosmetyków u chorych z alergicznym wypryskiem kontaktowym. *Przegl. Dermatol.*, 2005;92:429–435
11. Jacobs M.C., White I.R., Rycroft R.J., Taub N.: Patch testing with preservatives at St. John's from 1982 to 1993. *Contact Dermatitis*, 1995;33:247–254
12. Słodownik D, Ingber A. Thimerosal – is it really irrelevant? *Contact Dermatitis*, 2005;53:324–326
13. Kieć-Świerczyńska M., Kręcisz B., Świerczyńska-Machura D.: Occupational allergic contact dermatitis due to thimerosal. *Contact Dermatitis*, 2003;48:337–338
14. Wilkinson J.D., Shaw S., Andersen K.E., Brandão F.M., Bruynzeel D.P., Bruze M. i wsp.: Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe. 10-year overview (1991–2000). *Contact Dermatitis*, 2002;46:207–210
15. Gruvberger B., Andersen K.E., Brandão F.M., Bruynzeel D.P., Bruze M., Frosch P.J. i wsp.: Patch testing with methyl-dibromoglutaronitrile, a multicentre study within the EEC DRG. *Contact Dermatitis* 2005;52:14–18
16. Hasan T., Rantanen T., Alanko K., Harvima R.J., Jolanki R., Kalimo K. i wsp.: Patch test reactions to cosmetic allergens in 1995–1997 and 2000–2002 in Finland – a multicentre study. *Contact Dermatitis*, 2005;53:40–45
17. Zachariae C., Johansen J.D., Rastogi S.C., Menné T.: Allergic contact dermatitis from methyl-dibromoglutaronitrile – clinical cases from 2003. *Contact Dermatitis*, 2005;52:6–8
18. Zachariae C., Rastogi S., Devantier C., Menné T., Johansen J.D.: Methyl-dibromoglutaronitrile: clinical experience and exposure-based risk assessment. *Contact Dermatitis*, 2003;48:150–154
19. Johansen J., Veien N.K., Laurberg G., Kaaber K., Thormann J., Lauritzen M. i wsp.: Contact allergy to methyl-dibromoglutaronitrile – data from a “front line” network. *Contact Dermatitis*, 2005;52:138–141
20. Kelterer D., Kaatz M., Bauer H.I., Thiele J., Elsner P.: Contact allergy to methyl-dibromoglutaronitrile in Euxyl K 400 in a cosmetic cream for protection against a permanent wave solution. *Contact Dermatitis*, 2002;46:250
21. Wong C.S.M., Beck M.H.: Occupational contact allergy to methyl-dibromoglutaronitrile in abrasive cleansers and work creams. *Contact Dermatitis*, 2001;44:311–312
22. Erdmann S.M., Sachs B., Merck H.F.: Allergic contact dermatitis due to methyl-dibromoglutaronitrile in Euxyl K 400 in an ultrasonic gel. *Contact Dermatitis*, 2001;44:39–40
23. Jong C.T., Statham B.N.: Methyl-dibromoglutaronitrile contact allergy – the beginning of the end? *Contact Dermatitis*, 2006;54:229
24. Bruze M., Goossens A., Gruvberger B.: Recommendation to include methyl-dibromoglutaronitrile in the European standard patch test series. *Contact Dermatitis*, 2005;52:24–28

