

Anforderungen an Tätowiermittel

Stellungnahme Nr. 013/2013 des BfR vom 28. August 2012

Für Tätowiermittel und Mittel für Permanent Make-up gelten die Vorschriften des Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuches (LFGB). Danach müssen die Produkte für Verbraucher sicher sein und dürfen nicht die menschliche Gesundheit schädigen. Für die Sicherheit der Mittel ist der Hersteller verantwortlich. Allerdings gibt es bislang keine gesundheitlichen Bewertungen für Einzelstoffe bezüglich ihrer Verwendung in Tätowiermitteln. Dies bedeutet, dass oft nicht bekannt ist, wie über Tätowierungen eingebrachte Stoffe im Körper wirken. Tätowiermittel können neben den Farbmitteln auch andere Stoffe wie z.B. Lösemittel, Verdicker, Konservierungsstoffe sowie diverse Verunreinigungen enthalten. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat empfohlen, die seit 2009 in Deutschland geltende Tätowiermittelverordnung um eine Positivliste für Farbmittel zu ergänzen¹. In dieser Liste sollen alle Farbmittel aufgeführt sein, die in Tätowiermitteln verwendet werden können, ohne die Gesundheit zu beeinträchtigen. Der Nachweis für die gesundheitliche Unbedenklichkeit ist von den Herstellern zu erbringen. Neben der Positivliste für Farbmittel sind auch Listen für die weiteren Inhaltsstoffe in der Diskussion. Das BfR hat Kriterien zusammengetragen, die im Rahmen einer Sicherheitsbewertung von Tätowiermitteln Anwendung finden sollten und die als Entscheidungsgrundlage für die Aufnahme der Einzelstoffe in Positivlisten dienen können.

Die vom BfR vorgelegten Prüfkriterien entsprechen den internationalen Standards und Methoden für eine gängige toxikologische Bewertung von Stoffen. Trotz der eingeschränkten Datenlage sollte zudem eine Expositionsschätzung erfolgen.

Forschungsbedarf besteht aus Sicht des BfR vor allem hinsichtlich der Verteilung, Verstoffwechslung und Ablagerung/Ausscheidung der Farbmittel sowie der weiteren Inhaltsstoffe und möglichen Spaltprodukte von Tätowiermitteln im Körper. Es ist anzunehmen, dass die löslichen Bestandteile der Trägerflüssigkeit systemisch verfügbar sind und sofort verstoffwechselt werden. Die Pigmente sind dagegen meist unlöslich. Sie lagern sich zunächst in der Haut ab. Einige Studien zeigen aber, dass sie nicht vollständig im Tattoo verbleiben, sondern zum Teil in Lymphknoten auswandern.

Damit Farbmittel in eine entsprechende Positivliste aufgenommen werden können, sollten sie aus Sicht des BfR u.a. auf nachfolgende Kriterien geprüft sein: Löslichkeit, Reinheit bzw. Verunreinigung mit Schwermetallen, verwendete Hilfsstoffe sowie Stabilität gegenüber UV- und Laserstrahlung und Hautbakterien. Sie dürfen keine Spaltprodukte, wie krebserzeugende aromatische Amine, die im Körper durch den Stoffwechselprozess sowie durch UV- und Laserstrahlung entstehen könnten, bilden. Weiterhin sind toxikologische Daten dazu erforderlich, ob das Farbmittel erbgutverändernde, krebserzeugende oder fruchtbarkeitsschädigende Wirkungen hat, ob es die Haut und Schleimhäute reizt oder Allergien auslösen kann.

Die Stellungnahme beschreibt generelle Kriterien, nach denen eine Sicherheitsbewertung von Tätowiermitteln erfolgen sollte; zu einigen Punkten, wie z.B. der Biokinetik von Pigmenten, besteht allerdings weiterer Klärungsbedarf.

1 Einleitung

¹ Stellungnahme Nr. 012/2009 des BfR
http://www.bfr.bund.de/cm/343/anforderungen_fuer_eine_sicherheitsbewertung_von_tatowiermitteln.pdf

Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch und auch bei vorhersehbarem Fehlgebrauch sollten Tätowiermittel die Gesundheit und Sicherheit von Personen nicht gefährden. Um dies sicherzustellen, sollte der Hersteller oder die Person, die für das Inverkehrbringen verantwortlich ist, eine Sicherheitsbewertung durchführen. Basis dieser Bewertung sollten toxikologische Daten und Erkenntnisse sein. Die Bewertung sollte in einer Dokumentation zusammengefasst werden, welche jederzeit durch die zuständigen Behörden eingesehen werden kann.

Im Folgenden hat das Bundesinstitut für Risikobewertungen (BfR) Kriterien erarbeitet, die die Grundlage der Sicherheitsbewertung von Tätowiermitteln darstellen. Dabei ist sicherzustellen, dass sich die Sicherheitsbewertungen nicht nur auf die Pigmente, sondern auch auf alle anderen Inhaltsstoffe beziehen. Die Bewertung von Substanzen wurde in einer Arbeitsgruppe des Europarates diskutiert. Die folgenden Vorschläge des BfR zu den relevanten Testmethoden basieren auf den Ergebnissen dieser Diskussionen. Die Dossiers der Hersteller für die Bewertung von Tätowiermitteln sollten sich an den Vorgaben für kosmetische Mittel orientieren (SCCS Notes of Guidance 2010).

2 Notwendige Angaben zu Inhaltsstoffen von Tätowiermitteln

Folgende Spezifikationen sind für Inhaltsstoffe von Tätowiermitteln relevant:

- (1) *Chemische Identität*
Präzise Angabe der chemischen Eigenschaften und der Strukturformeln aller Inhaltsstoffe und sofern möglich auch der Spaltprodukte, CAS-Nummer, CI-Nummer (soweit vorhanden) und EC-Nummer. Kann ein Stoff anhand seiner Strukturformel nicht eindeutig identifiziert werden, sollten ausreichende Informationen zur Methode der Herstellung und zum Ausgangsmaterial bereitgestellt werden, um einen Rückschluss auf die wahrscheinliche Struktur und Aktivität zuzulassen.
- (2) *Physikalische Form*
Beschreibung der physikalischen Form (Pulver, Flüssigkeit, Gel etc.).
- (3) *Molekulargewicht*
Angabe in Dalton; bei Mischungen Angabe für jeden Einzelstoff.
- (4) *Charakterisierung und Reinheit der Chemikalie*
Angabe der experimentellen Bedingungen der Techniken, die für die Charakterisierung des Stoffes verwendet wurden (UV, IR, NMR, MS, Elementaranalyse, etc.) sowie der resultierenden Spektren, Chromatogramme etc., Angabe des Reinheitsgrades, Demonstration der Validität der verwendeten Methode. Die für die Testung verwendete Substanz muss der im kommerziellen Produkt verwendeten entsprechen.
- (5) *Charakterisierung der Verunreinigungen bzw. begleitender Kontaminanten*
Identifikation signifikanter Verunreinigungen, die vorkommen können, sowie deren Konzentrationen. Die Resultate von Sicherheitsstudien zu einer bestimmten Substanz sind nur relevant, wenn sie sich auf die entsprechende Substanz inklusive ihrer spezifischen Reinheits- und Verunreinigungsmuster beziehen. Die wissenschaftliche Validität von Studien an verschiedenen Chargen der Substanz mit unterschiedlichen Verunreinigungen ist zweifelhaft. Der Hersteller sollte sicherstellen, dass unterschiedliche Chargen des kommerziellen Endproduktes keine unterschiedlichen Verunreinigungen bzw. keine unterschiedlichen Konzentrationen einer Verunreinigung enthalten.
- (6) *Löslichkeit*
Angabe der Löslichkeit (EC A.6) der Substanz in Wasser und/oder jeglichem anderen relevanten organischen Lösemittel (in g/l bei °C). Manche Stoffe (z.B. Pigmente) sind in wässriger Lösung schwer löslich.

(7) *Partitionskoeffizient (Log P_{ow})*

Angabe des n-Octanol/Wasser Partitionskoeffizienten [EC A.8] mit Spezifikation von pH und Temperatur. Im Falle einer Berechnung des Koeffizienten Spezifikation der Methode.

➤ *Weitere relevante physikalische und chemische Spezifikationen*

Ein typischer Satz chemischer und physikalischer Daten besteht aus:

- Physikalischer Zustand (fest, flüssig, gasförmig)
- Organoleptische Eigenschaften (Farbe, Geruch, Geschmack (wenn relevant))
- Löslichkeitseigenschaften in Wasser und organischen Lösemitteln (bei ..°C)
- Partitionskoeffizient [EC A.8] (Log P_{ow}, bei ..°C)
- Flammpunkt [EC A.9]
- Physikalische Eigenschaften abhängig vom Aggregatzustand:
(für Flüssigkeiten: Siedepunkt [EC A.2], relative Dichte [EC A.3] (bei ..°C), pKa (bei ..°C), Viskosität (bei ..°C), Dampfdruck [EC A.4] (bei ..°C), für Feststoffe: allgemeine Erscheinungsform (kristallförmig,, amorph, ...), Schmelztemperatur [EC A.1], pKa (bei ..°C), bei UV-absorbierenden Inhaltsstoffen: UV-Absorptionsspektrum)

(9) *Homogenität und Stabilität*

Die Homogenität der Testlösungen in Hinblick auf die Verteilung der Testsubstanz sollte sichergestellt sein. Die Stabilität der Testsubstanz unter unterschiedlichen experimentellen Bedingungen sollte angegeben werden, ebenso die Stabilität unter Lagerungsbedingungen und im typischen Endprodukt. Die Stabilität gegenüber UV- und Laserlicht sollte angegeben werden. Spaltprodukte sollten benannt werden, gegebenenfalls sollte eine Sicherheitsbewertung des/der Spaltprodukte(s) erfolgen.

(10) *Funktion und Verwendungen*

Angabe von Konzentration, Funktion und Wirkungsweise der zu bewertenden Substanz im vermarkteten Endprodukt. Angabe anderer Verwendungsarten und Konzentrationen (z.B. verbrauchernahe Produkte, industrielle Produkte).

3 Notwendige toxikologische Endpunkte für die Sicherheitsbewertung von Tätowiermitteln

Ein toxikologischer Datensatz für die Sicherheitsbewertung von Tätowiermitteln sollte mindestens die nachfolgend genannten Endpunkte berücksichtigen:

- Hautätzung/Hautirritation
- Augenirritation
- Photoirritation
- Sensibilisierung
- Photosensibilisierung
- Genotoxizität
- Kanzerogenität
- Reproduktionstoxizität
- Systemische Toxizität
- Toxikokinetik
- Weiterhin sollten Daten über toxische Abbauprodukte vorliegen.

Die Testmethoden, die zur Generierung der toxikologischen Daten angewandt werden, sollten wenn möglich in Übereinstimmung mit existierenden Richtlinien stehen (z.B. OECD, EU). Tabelle 1 gibt einen Überblick über geeignete Testmethoden für die verschiedenen toxikolo-

gischen Endpunkte. Folgende Methoden werden auf der Basis des derzeitigen Wissensstandes als sinnvoll erachtet:

Tabelle 1: Toxikologische Testmethoden, anwendbar für die Sicherheitsbewertung von Tätowiermittel-Inhaltsstoffen

Toxikologischer Endpunkt	Methode	Resultat	Auswertung
Hautirritation ¹	Intrakutaner Reaktivitätstest (ISO/FDIS 2009)	negativ	+
		positiv	-
	Daten aus anderen validierten Methoden ⁷	negativ	o
Schleimhautirritation	OECD 405: akute Augenirritation/-verätzung	negativ	+
		positiv	-
	Daten aus anderen validierten Methoden ⁷	negativ	o
Phototoxizität ²	OECD 432: In vitro 3T3 NRU Phototoxizitäts-Test	negativ	+
		positiv	-
	Daten aus anderen validierten Methoden ⁷	negativ	o
Sensibilisierung	OECD 406: Meerschweinchen Maximisierungs-Test (GPMT)	negativ	+
		positiv	-
	Daten aus anderen validierten Methoden ⁷	negativ	o
Mutagenizität/Genotoxizität ³	Test-Gruppe: OECD 471, OECD 476, OECD 478	negativ	+
		positiv	-
	Daten aus anderen validierten Methoden ⁷	negativ	o
Kancerogenität ⁴	OECD 451, OECD 453	negativ	+
		positiv	-
	Daten aus anderen validierten Methoden ⁷	negativ	o
Reproduktionstoxizität	OECD 414, OECD 416	negativ	+
		positiv	-
	Daten aus anderen validierten Methoden ⁷	negativ	o
Akute Toxizität ⁵	OECD 420, OECD 423, OECD 425	LC50	
Wiederholte Dosis-Toxizität ⁶	OECD 407		
	OECD 408, OECD 409	NOAEL	

+: keine Bedenken zum Gebrauch in Tätowiermitteln in Bezug auf den getesteten Endpunkt

-: Stoff nicht empfohlen zum Gebrauch in Tätowiermitteln

o: Testen mit der empfohlenen Methode für weitere Evaluierung notwendig

¹: Substanzen mit pH <5 oder >9 für Tätowiermittel nicht empfohlen

²: für Substanzen, die Licht der Wellenlänge 290-700 nm absorbieren

³: Sicherheitsbewertung sollte Tests auf Genmutation, Klastogenität und Aneugenität einschließen. Bei mehrdeutigen oder ergebnislosen Resultaten, die eine Entscheidung bez. Genotoxizität unmöglich machen, sollten weitere Tests gemacht werden (z.B. OECD 473 oder *in-vivo* Mikronukleus-Test, um positive *in vitro*-Ergebnisse abzuklären)

⁴: In bestimmten Fällen können Tests auf Karzinogenität notwendig sein, insbesondere für nicht-genotoxische Kanzerogene

⁵: Stoffe, die gemäß GHS als letal, toxisch oder gesundheitsschädlich klassifiziert sind, sollten in Tätowiermitteln nicht erlaubt sein

⁶: zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine harmonisierten Modelle für die Abschätzung eines MOS in Tätowiermitteln

⁷: auch Testmethoden, die bisher nicht als Alternative akzeptiert sind, können geeignet sein, um unterstützende Daten zu erheben (siehe Text/Notes of Guidance). Zusätzlich können auch Erkenntnisse beim Menschen, epidemiologische Daten oder Informationen aus der GHS-Klassifizierung verwendet werden

Hautätzung/Hautirritation

Generell sind Substanzen, die bei topischer Anwendung irritierend wirken, für Tätowiermittel nicht geeignet. Daher scheiden alle als irritierend oder ätzend identifizierten Stoffe hierfür aus. Da Tätowiermittel unter die Haut gebracht werden, sind an geeignete Substanzen zusätzliche Anforderungen zu stellen.

Zur Untersuchung von Tätowiermitteln auf Hautätzung/-reizung wird der "Intracutaneous Reactivity Test" (Internationaler ISO/FDIS Standard - ISO/FDIS 2009) empfohlen, weil bei diesem Test die Substanz intradermal appliziert wird. Bei allen anderen validierten Testmethoden erfolgt dagegen eine topische Applikation, was der Situation beim Tätowieren nicht entspricht.

Wegen der möglichen ätzenden/hautirritierenden Eigenschaften stark saurer oder stark basischer Substanzen sollte der pH für Tätowiermittel zwischen 5 und 9 liegen. Tätowiermittel mit einem pH < 5 oder >9 sollten grundsätzlich nicht zum Einsatz kommen.

Augenirritation

Für diesen toxikologischen Endpunkt ist es möglich, die „Notes of Guidance“ des Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) der EU-Kommission heranzuziehen. Danach sollte ein Test nach OECD 405 (Acute eye irritation/Corrosion) durchgeführt werden.

Photoirritation

Nur Substanzen, die Licht einer Wellenlänge zwischen 290-700 nm absorbieren, müssen auf Photoirritation getestet werden. Für kosmetische Mittel wird der *in vitro* „3T3 Neutral Red Uptake Phototoxicity Test“ (3T3 NRU PT; EC B.41, OECD 432) empfohlen. Dieser Test kann auch für Tätowiermittel angewendet werden. Zusätzlich sollten auch andere relevante Daten miteinbezogen werden.

Sensibilisierung

Für kosmetische Mittel stehen laut SCCS-Richtlinien drei Tests für Sensibilisierung zur Verfügung: der Local Lymph Node Assay (LLNA; EC B.42, OECD Guideline 429), der Magnusson Kligman Guinea Pig Maximisation Test (GPMT; EC B.6, OECD 406) und der Buehler test (EC B.6, OECD 406).

Relevant für Tätowiermittel ist lediglich der GPMT-Test, weil er mittels Freund's Adjuvans eine Stimulierung des Immunsystems simuliert, wie sie bei Einbringen des Pigments durch die Tätowiernadel ausgelöst werden kann, und diese mit einer intradermalen Injektion verbindet. Dagegen sind die beiden anderen Methoden nicht geeignet, um die Unbedenklichkeit eines Tätowiermittels zu belegen. Deren negative Testergebnisse reichen als Beleg für die Unbedenklichkeit von Stoffen nicht aus.

Photosensibilisierung

Nur wenn eine Substanz Licht der Wellenlänge 290-700 nm absorbiert und im 3T3 NRU PT positiv ist, sollte eine weitere Testung auf Photosensibilisierung erfolgen. Für Tätowiermittel kann eine *in vivo*-Methode an Meerschweinchen verwendet werden (Ichikawa et al. 1981). Dabei wird eine intradermale Applikation von Freund's Adjuvans mit einer nachfolgenden topischen Testung der zu untersuchenden Substanz kombiniert.

Genotoxizität

Genotoxische Substanzen sollen in Tätowiermitteln nicht enthalten sein (siehe auch Punkt 8 dieses Berichtes). Der SCCS legt in seinen „Notes of Guidance“ Anforderungen für die Testung von kosmetischen Mitteln auf Genotoxizität fest (Paragraph 3-4.6 „Mutagenicity/Genotoxicity“). Diese Anforderungen können für die Testung von Tätowiermitteln übernommen werden und schließen Tests nach OECD 471 (Bacterial Reverse Mutation Test), OECD 476 (*In Vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Test) und OECD 487 (*In Vitro* Micronucleus Test) ein. Zusätzlich sollten auch Spaltprodukte der Ausgangsstoffe auf Genotoxizität untersucht werden.

Kanzerogenität

In Ausnahmefällen können die OECD Tests 451 (Carcinogenicity Test) und 453 (Combined chronic toxicity / carcinogenicity Test) für Tätowiermittel angewendet werden.

Reproduktionstoxizität

OECD Tests 414 (Teratogenicity test - rodent and non-rodent) und 416 (Two-generation reproduction toxicity Test) sollen für Tätowiermittel angewendet werden.

Systemische Toxizität

Laut SCCS „Notes of Guidance“ für kosmetische Mittel sollen für die Testung auf Toxizität bei wiederholter Verabreichung (repeated dose toxicity) die Tests OECD 407 (Repeated dose (28 days) toxicity (oral)), OECD 408 (Sub-chronic oral toxicity test: repeated dose 90-day oral toxicity study in rodents), OECD 409 (Sub-chronic oral toxicity test: repeated dose 90-day oral toxicity study in non-rodents) angewendet werden. Dies gilt auch für Tätowiermittel.

Toxikokinetik

Tätowiermittel bestehen im Wesentlichen aus Pigmenten (dieser Begriff wird als Bezeichnung für die farbgebende Substanz im Tätowiermittel verwendet und schließt anorganische und organische Stoffe ein) und einer Trägerflüssigkeit, die zahlreiche weitere Inhaltsstoffe wie z.B. Konservierungsstoffe enthält.

Es ist anzunehmen, dass die löslichen Bestandteile der Trägerflüssigkeit systemisch verfügbar werden sowie verstoffwechselt und ausgeschieden werden. Für die Bewertung von Substanzen, die als Trägerflüssigkeiten dienen, können daher bestehende toxikokinetische Daten verwendet werden, solange es keine Daten/Hinweise auf ein anderes toxikokinetisches Verhalten der Substanz als Bestandteil von Tätowiermitteln gibt.

Anders sieht es für die Pigmente aus. Diese sind meist unlöslich und lagern sich in der Haut ab, wo sie teilweise Anhäufungen (Aggregate) bilden. Ein entscheidender Aspekt ist die Migration, also das Auswandern der Pigmente aus dem Tattoo. Diese Migration kann sofort nach dem Tätowieren, aber auch noch über längere Zeit danach erfolgen. Dies gilt ebenso für eine mögliche Verstoffwechslung der Stoffe. Nach einer Studie von Engel et al. (2010) verschwanden 32 % eines eingebrachten Pigmentes über eine Zeit von 42 Tagen aus einem Tattoo. Diese Vorgänge sind vermutlich stoffspezifisch und können zu systemischer Toxizität führen, wenn die Substanzen ins Blut gelangen. Zurzeit sind Daten zu Migration und Metabolisierung nicht in ausreichendem Maße vorhanden. Daher müssen gegenwärtig für eine Expositionsschätzung mehrere Szenarien herangezogen werden.

Expositionsschätzung und Margin of Safety (MOS)

Für unlösliche Bestandteile wie Pigmente kann eine Expositionsschätzung gegenwärtig aufgrund mangelnder Daten die Realität nicht genau abbilden. Hier besteht Forschungsbedarf zur Kinetik (Verteilung – Metabolismus – Ablagerung/Ausscheidung). Ein geeignetes Tiermodell für diese Untersuchungen ist das Minischwein, weil dessen Hautbeschaffenheit der des Menschen sehr ähnlich ist (Sullivan et al. 2001). Für erste Expositionsschätzungen können Daten von Engel et al. (2008; 2010) herangezogen werden. Dieses Vorgehen hat das BfR in einer Bewertung zu polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) angewendet, wobei mehrere Szenarien herangezogen wurden (Stellungnahme Nr. 044/2011²).

Für lösliche Bestandteile kann eine Bestimmung des Margin of Safety (MOS) nach den „Notes of Guidance“ des SCCS erfolgen. Dazu müssen folgende Parameter bekannt sein:

- (1) **Expositionslevel**
Dieser Wert kann aus Studien von Engel et al. (2008; 2010) grob abgeschätzt werden. Danach beträgt die durchschnittlich eingebrachte Menge Tätowiermittel-Suspension 0,025 ml/cm² Haut. Da das Tätowiermittel die Hautbarriere nicht überwinden muss, ist für lösliche Substanzen von einer systemischen Verfügbarkeit von 100 % auszugehen.
- (2) **NOAEL**
Sowohl ein intravenöser als auch ein oraler NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) können verwendet werden, allerdings muss bei oralen Studien die orale Resorptionsrate sowie ein möglicher First-Pass-Effekt in der Leber berücksichtigt werden.

Toxische Abbauprodukte

Toxische Spaltprodukte, z.B. aromatische Amine aus Azopigmenten, können spontan durch Einwirkung von UV-Licht oder im Zuge einer photolytischen Spaltung durch Laserlicht z.B. bei einer Tattoorentfernung entstehen (Engel et al. 2010; Vasold et al. 2004). Mögliche Spaltprodukte sollten auf Genotoxizität geprüft werden; genotoxische Stoffe und ihre Vorstufen sollten in Tätowiermitteln nicht enthalten sein.

Im Einzelfall wäre zu prüfen, ob auf die Testung bestimmter Endpunkte verzichtet werden kann, wobei Verfahrensweisen nach REACH oder auch das TTC-Konzept herangezogen werden könnten. Ggf. können in Übereinstimmung mit den zuständigen Behörden weitere Daten oder Tests relevant sein.

Über Langzeiteffekte von Tattoos liegen bisher kaum Daten vor. Hier wäre es sinnvoll, systematische Erfahrungswerte beim Menschen zu sammeln.

Das BfR empfiehlt, mittelfristig eine Positivliste von Substanzen zu erstellen, die in Tätowiermitteln eingesetzt werden dürfen. Hierzu sollten die Hersteller die notwendigen Daten bereitstellen. Priorität sollte die Evaluierung von Farbmitteln erhalten.

Mikrobiologische Aspekte bei der Sicherheitsbewertung von Tätowiermitteln

Tätowiermittel sollten steril hergestellt werden. Es ist technisch möglich, Tätowiermittel zu sterilisieren bzw. steril herzustellen und sicherzustellen, dass die Sterilität bei Entnahme des Tätowiermittels erhalten bleibt. Die Erhaltung der Sterilität kann z.B. durch Einmalverpackungen, sterile Entnahme oder durch physikalische Methoden erreicht werden. So wurden z.B. bioaktive Glaswaren beschrieben, die biozide Aktivität gegen Bakterien, bakterielle Endosporen und Pilze aufweisen (Charnock 2006).

² <http://www.bfr.bund.de/cm/343/taetowiermittel-koennen-krebserregende-pak-enthalten.pdf>

Grundsätzlich sollten in Tätowiermitteln keine Keime nachweisbar sein, insbesondere keine pathogenen Mikroorganismen, die Wundinfektionen auslösen können (z.B. *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, hämolysierende Streptokokken, *Clostridium spp*).

4 Expositionsschätzung auf Grundlage des derzeitigen Kenntnisstandes und anhand der bisher publizierten Daten

Die Größe und Anzahl der Tattoos sind von Person zu Person sehr unterschiedlich. Dabei scheint es zwei Hauptgruppen zu geben: Die Gruppe derjenigen, die ein Tattoo von begrenzter Größe haben (ca. 35 % der Befragten; Klügl et al. 2010), oft an einer Stelle, die durch Kleidung verdeckt werden kann, und eine zweite Gruppe, die mehr als 6 Tattoos haben (ca. 14 % der Befragten). Auch die Größe der Tattoos variiert stark: zwischen 25 cm² (ca. 8 % der Befragten) und größer als 900 cm² (ca. 16 % der Befragten; Klügl et al. 2010). Ein zusätzlicher Unsicherheitsfaktor bei der Expositionsschätzung ist dadurch gegeben, dass auch die Menge des eingebrachten Tätowiermittels je nach Erfahrung des Tätowierers stark schwankt (zwischen 0,63 und 2,49 mg/cm² für 10 %ige Testlösungen bzw. zwischen 1,42 und 9,42 mg/cm² für 25 %ige Pigmentlösung (Median 3,5 mg/cm²); Engel et al. 2008).

Dies bedeutet, dass eine Expositionsschätzung die Realität nicht genau abbilden kann, sondern dass man mehrere Szenarien heranziehen muss. Auch eine Verbesserung der Datenglage bezüglich der Kinetik von Tätowiermitteln bzw. deren Inhaltsstoffen würde, obwohl dringend erforderlich, an dieser grundlegenden Problematik nichts ändern.

Das BfR hat deshalb in seiner Stellungnahme zu PAK in Tätowiermitteln (Stellungnahme Nr. 044/2011³) zwei Szenarien zugrunde gelegt: ein worst case Szenario mit 5 Tattoos > 900 cm², bei dem von 14 mg/cm² eingebrachtem Tätowiermittel ausgegangen wurde (bei 25 %iger Lösung und Endkonzentration von 3,5 mg/cm² Tätowiermittel in der Haut), sowie ein Szenario, in dem eine Tattoogröße von 600 cm² und ein Eintrag von 0,6 mg/cm² (entsprechend einem Äquivalent von 2,4 mg/cm² Tätowiermittel) angenommen wurde. Auf dieser Basis ist eine Expositionsschätzung möglich und sinnvoll.

5 Gesundheitliche Risiken bei Tätowierungen

Die Anzahl tätowierter Menschen ist in den vergangenen Jahren signifikant gestiegen (Drews et al. 2000; Laumann und Derick 2006). In den Vereinigten Staaten von Amerika sind 24 % der Bevölkerung tätowiert, in Deutschland 9 % (23 % bei den 16-29-Jährigen; Allensbacher Berichte 2003; Laumann und Derick 2006; Klügl et al. 2010). Laut einer Deutschland-weiten Studie aus dem Jahr 2010 zu gesundheitlichen Problemen, die im Zusammenhang mit Tätowierungen auftreten, berichteten 67 % der Befragten über Hautprobleme, 6,6 % über systemische Reaktionen unmittelbar nach Einbringen des Tätowiermittels. Vier Wochen später hatten 8 % noch gesundheitliche Probleme. Bei 6 % traten permanente, nicht heilende Hautprobleme im Bereich der Tätowierung auf, 3 % berichteten im Zusammenhang mit der Tätowierung über andere gesundheitliche Probleme (z.B. psychische Probleme oder erhöhte Lichtempfindlichkeit; Klügl et al. 2010).

(1) Entzündliche Sofortreaktionen

Beim Tätowieren wird das Tätowiermittel mit einer Nadel in die Haut eingebracht. Dabei kommt es zu multiplen Verletzungen der Haut, die die Freisetzung von Entzündungs-

³ <http://www.bfr.bund.de/cm/343/taetowiermittel-koennen-krebserregende-pak-enthalten.pdf>

mediatoren auslösen (Gopee et al. 2005). Entzündungen setzen typischerweise etwa 1-2 Stunden nach dem Tätowieren ein und können bis zu 1-2 Wochen anhalten. Eine kürzlich veröffentlichte dänische Studie beziffert den Anteil von Individuen, die während der ersten drei Monate Hautprobleme als Folge des Tätowierens haben, auf 15 %. Symptome schlossen starken Juckreiz, Bildung von Geschwüren, Rötungen und Schwellungen, verzögerte Heilung, Fieber und Unwohlsein sowie lokale Infektionen ein (Høgsberg et al. 2012). Teilnehmer einer deutschen Studie berichteten zusätzlich von Schorfbildung, Schmerzen, Ödemen, Blutungen, Brennen und Blasenbildung direkt nach dem Tätowieren (Klügl et al. 2010). Es wurde aber auch über systemische Reaktionen wie Schwindel, Kopfschmerz, Brechreiz, Fieber, Schüttelfrost und Müdigkeit berichtet (Klügl et al. 2010).

(2) Infektionen

Es ist schwierig, die Anzahl Tattoo-assoziiertes Infektionen zu bestimmen, da die meisten Patienten keinen Arzt aufsuchen, sondern sich Rat im Tätowierstudio holen (Mataix und Silvestre 2009). Obwohl es sich bei Berichten zu Infektionen nach Tätowierung häufig um Einzelfallbeschreibungen handelt, wird durch das gehäufte Auftreten bestimmter schwerer Infektionen wie z.B. Leberentzündungen sowie durch die große Variationsbreite des Erregerspektrums deutlich, dass das Tätowieren mit einem nicht geringen Infektionsrisiko behaftet ist.

Bakterielle Infektionen

Oberflächliche Hautinfektionen treten häufig innerhalb der ersten Tage nach dem Tätowieren auf und werden häufig durch Streptokokken der Gruppe A oder Staphylokokken verursacht. Erscheinungsformen sind Impetigo contagiosa (Grindflechte), Ecthyma oder Acne varioliformis (Kazandjewa und Tsankov 2009). Es kann aber auch zu tiefen Hautinfektionen wie z.B. Erysipeln (Wundrose), Zellgewebsentzündungen oder Wundbrand (Gangren) bis hin zur Sepsis (*Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*) kommen (Übersicht bei Kazandjewa und Tsankov 2007; Mataix and Silvestre 2009).

Tattoo-assoziierte Infektionen mit dem Syphilis-Erreger (*Treponema pallidum*) wurden berichtet, haben aber durch den generellen Rückgang von Syphilis-Erkrankungen an Bedeutung verloren. Allerdings steigt die Anzahl gemeldeter Syphilis-Erkrankungen seit Mitte der 1990er Jahre wieder an, und damit auch das Risiko, während des Tätowiervorganges infiziert zu werden. Berichte über Tattoo-assoziierten weichen Schanker und Tetanus liegen vor (Kazandjewa und Tsankov 2007).

Bakterielle Endokarditis, ausgelöst durch Infektionen mit *Staphylococcus lugdunensis* bzw. *Staphylococcus aureus*, wurde mehrfach im Zusammenhang mit Tattoos beschrieben (Armstrong et al. 2008; Mataix and Silvestre 2009).

Mycobakterien: der Tätowiervorgang ist mit dem Risiko einer Infektion mit typischen oder atypischen Mycobakterien assoziiert. Berichtet wurde über Tuberculosis cutis (*Mycobacterium tuberculosis*) und selten über Lepra (*M. leprae*; Übersicht bei Kaatz et al. 2008; Kazandjewa und Tsankov 2007; Messahel and Musgrove 2009). Atypische Mycobakterien, die im Zusammenhang mit Tätowierungen diagnostiziert wurden, schließen *M. chelonae*, *M. abscessus* und *M. haemophilus* ein (Kazandjewa und Tsankov 2007; Kaatz et al. 2008; Messahel and Musgrove 2009).

Virale Infektionen

Papilloma-Viren, *Molluscum contagiosum*-Viren (MCV): Das Auftreten von Warzen in Tätowierungen infolge einer viralen Infektion wurde mehrfach beschrieben (Überblick bei Kazandjewa and Tsankov 2007; Mataix and Silvestre 2009; Messahel and Musgrove 2009).

Herpesviridae: es gibt Berichte über die Übertragung von Herpesviren (zoster und simplex) durch das Tätowieren (Goldstein 1979 in: Health Canada Report 1999).

Hepatoviridae: Hepatitis B und C sind die am besten dokumentierten Infektionen, die im Verlauf des Tätowiervorganges übertragen werden können (Überblick bei Kazandjewa and Tsankov 2007; Mataix and Sylvestre 2009; Messahel and Musgrove 2009). Die Assoziation von Hepatitiden mit Tattoos ist bekannt, deshalb gelten frisch tätowierte Personen als nicht geeignet für Blutspenden (Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie, Bundesärztekammer 2010).

Retroviridae: es gibt Berichte über Infektionen mit Humanem Immundefizienz-Virus (HIV) in Folge eines Tätowiervorganges (Überblick bei Kazandjewa and Tsankov 2007; Mataix and Silvestre 2009; Messahel and Musgrove 2009).

Mykosen

Auch das Auftreten von Pilzkrankungen (Mykosen) im Zusammenhang mit Tätowierungen wurde mehrfach beschrieben, darunter eine Zygomycose durch *Saksenaea vasiformis* sowie Infektionen durch *Candida albicans*, *Trichophyton rubrum* und *Epidermophyton floccosum* (Überblick bei Kazandjewa and Tsankov 2007; Mataix and Silvestre 2009).

(3) Hypersensibilitätsreaktionen

Tätowiermittel können eine Reihe von Inhaltsstoffen und deren Degradationsprodukte enthalten, die sensibilisierend wirken. Dazu zählen anorganische Pigmente (z.B. Chrom-, Kobalt-, Cadmium-, Quecksilber-, Nickelsalze), aber auch organische Pigmente wie z.B. Quinacridon (CI 73900) oder Azo-Farbstoffe, oder andere organische Stoffe, die teilweise als Hilfsmittel beigemischt werden (Kaatz et al. 2008). Die klinischen Erscheinungsformen dieser verzögerten Hypersensibilitätsreaktionen sind heterogen und treten üblicherweise nach Wochen, Monaten oder Jahren auf. Beschrieben werden Ekzeme, Pseudolymphome, Hautflechten und Kontakturtikaria (Übersicht bei Kaur et al. 2009; Mataix and Silvestre 2009). Eine weitere Erscheinungsform können Granulome darstellen. Neben den allergisch bedingten Granulomen wurden als Reaktion auf Tattoos auch Fremdkörper-Granulome, z.B. als Reaktion auf das als körperfremd erkannte Pigment oder auf den Hilfsstoff Glycerin, und sarkoide Granulome beschrieben. Sarkoide Granulome zeigen sich in Tattoos oft als frühe klinische Manifestationen einer systemischen Sarkoidose, bei der dann auch die Lunge und andere Organe betroffen sein können. Die Pathogenese ist weitgehend unbekannt (Kazandjewa and Tsankov 2007; Mataix and Silvestre 2009).

(4) Andere Hauterkrankungen

Als weitere Erkrankungen in Assoziation mit Tattoos wurden Granuloma annulare, multiple epidermale Zysten und pseudoepitheliomatöse Hyperplasie beschrieben (Kluger et al. 2011; Koh et al. 2009; Cui et al. 2007).

Insbesondere als Reaktion auf gelbe Pigmente in Tätowiermitteln sind wiederholt Photodermatosen aufgetreten. Diese sind häufig eine Reaktion auf Cadmiumsulfid, welches eine schwere Photosensibilisierung hervorruft. Obwohl Cadmium und seine Salze laut deutscher Tätowiermittelverordnung in Tätowiermitteln nicht enthalten sein sollen, werden weiterhin Photodermatosen auf gelbe Pigmente berichtet, und es kann davon ausgegangen werden, dass entsprechende Tätowiermittel über das Internet auch auf den deutschen Markt gelangen können (Cruz et al. 2010; Kazandjewa und Tsankov 2007).

Es gibt mehrere Berichte über Tattoo-assoziierte Entzündungen der Haut und der Netzhaut des Auges (kutane oder retinale Vaskulitis) (Moschos und Guex-Crosier 2003; Jolly und Danila 2007; Hermida et al 2007; Hessert und Devlin 2010).

Begleiterkrankungen wie Schuppenflechte (Psoriasis) oder andere Hautflechten (Lichen planus) können sich ebenfalls in Tattoos manifestieren: durch Tätowieren entstandene Hautverletzungen (Läsionen) wandeln sich spontan in psoriatische Läsionen um, ein sogenannter isomorpher Reizeffekt, auch Koebner-Phänomen genannt. Der Tätowiervorgang kann Herpes simplex- oder Herpes zoster-Infektionen reaktivieren, ebenso weitere Hautkrankheiten (chronisch diskoiden Lupus erythematosus) (Kazandjewa and Tsankov 2007; Kaatz et al 2008). Es wurde ein Fall von toxischem Schock-Syndrom infolge eines Tattoos beschrieben (Cowan und Martens 1993).

(5) Tumore

Das Auftreten von Tumoren in Tattoos wurde kürzlich von Kluger und Koljonen (2012) diskutiert. Danach wurde in der Englisch- und Französisch-sprachigen Literatur in den letzten 40 Jahren über 50 Fälle berichtet, davon 23 Fälle von Krebserkrankungen im Gewebe (Plattenepithelkarzinomen) und gutartigen Hauttumoren (Keratoakanthomen), 16 Fälle von Melanomen und 11 Fälle von Basalzellkarzinomen. Dabei wurden Melanome und Hautkrebserkrankung (Basalzellkarzinome) in der Mehrzahl der Fälle in schwarzen, dunkelblauen oder dunklen Tattoos gefunden, während Plattenepithelkarzinome, Keratoakanthome und gutartige pseudoepitheliomatöse Hyperplasien meist mit roten Tattoos assoziiert waren. Schwarz und rot sind die am häufigsten verwendeten Farben in Tätowiermitteln; das häufige Auftreten von Tumoren in diesen Tattoos könnte darauf zurückzuführen sein (Klügl et al. 2010). Im Falle schwarzer Tattoos könnten polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) das Entstehen von Tumoren begünstigen. Rote Tätowiermittel sind dagegen hauptsächlich mit dem Auftreten von allergischen Reaktionen assoziiert (Kluger et al. 2010).

Die klinische Relevanz von Tumoren in Tattoos ist unklar, und Daten z.B. zur Zusammensetzung der Tätowiermittel fehlen in den meisten Fallberichten. Da Millionen Menschen tätowiert sind, muss die Anzahl von 50 berichteten Fällen über 40 Jahre als Koinzidenz betrachtet werden (Kluger und Koljonen 2012; Mataix und Silvestre 2009). Allerdings hat sich die Zusammensetzung von Tätowiermitteln in den letzten 20 Jahren verändert. Anorganische Salze, die Quecksilber, Cadmium oder Kobalt enthalten, werden weniger eingesetzt. Aluminium, Titan und Kohlenstoff sind dagegen häufige Inhaltsstoffe. Vielfach werden anorganische Salze heute durch organische Farbstoffe ersetzt, davon ungefähr 60 % Azo-Farbstoffe, von denen manche Karzinogene freisetzen können (Bäumler et al. 2003).

6 Entfernung von Tattoos und damit verbundene gesundheitliche Risiken

Methoden, Tattoos zu entfernen, schließen Hautabschleifungen (Dermabrasion), operatives Entfernen von Gewebe (Exzision), Anwendung hochkonzentrierter Milchsäure und Laser-Behandlung ein. Allerdings ist die vollständige Entfernung der Tätowierung häufig nicht möglich.

Bei der **Dermabrasion** wird die Haut abgeschliffen, bis das Tattoo abgetragen ist. Durch die entstehende großflächige Wunde besteht ein hohes Infektionsrisiko. Weiterhin ist die Gefahr der Narbenbildung und Depigmentierung hoch (Kent und Garber 2011).

Die operative Entfernung (**operative Exzision**) von Tattoos führt ebenfalls zur Narbenbildung und ist mit dem Risiko einer Infektion behaftet. An den Extremitäten ist oft wenig Gewebe vorhanden, so dass großflächiger Tattoos nicht auf einmal entfernt werden können, ohne die Wundheilung zu gefährden. Durch wiederholte Eingriffe steigt die Infektionsgefahr (Kent und Garber 2011).

Zur Tattoo-Entfernung wird auch **konzentrierte Milchsäure** eingesetzt. Das BfR hat zu dieser Methode der Tattoo-Entfernung ausführlich Stellung genommen. Der Einsatz solcher Tattoo-Entfernungsmittel ist aufgrund der Reizwirkung von Milchsäure hoher Konzentration (40 %) mit gesundheitlichen Risiken verbunden. Bereits bei einer Konzentration von 20 % Milchsäure treten Reizwirkungen an Haut und Schleimhaut auf. Am Auge ist dies schon bei einer Konzentration von 10 % Milchsäure möglich. Durch die Anwendung hochkonzentrierter Milchsäure kann es zu teils schweren Entzündungsreaktionen mit Narbenbildung kommen (BfR-Stellungnahme Nr. 033/2011⁴).

Zur Tattoo-Entfernung werden auch sogenannte Quality-switched-Laser angewendet (**Laser-Tattoo-Entfernung**). Dabei wird ein hochenergetischer Lichtimpuls von extrem kurzer Dauer, im Nanosekunden-Bereich, freigesetzt. Im Idealfall wird nur das Zielobjekt aufgeheizt und fragmentiert, das umgebende Gewebe bleibt unverletzt. Es gibt drei Arten Q-Switched-Laser (QS Rubin-, QS Alexandrit- und QS Neodymium:Yttrium-Aluminium-Granat (Nd:YAG)-Laser), die Licht unterschiedlicher Wellenlänge emittieren und demzufolge auch nur bestimmte Chromophore zerstören können. Am Besten sprechen schwarze und dunkelblaue Pigmente auf die Laserimpulse an, gefolgt von grünen Pigmenten. Bei roten Pigmenten ist die Wirksamkeit abhängig von der chemischen Struktur, weiße, gelbe, orange, pink- und fleischfarbene Pigmente sind durch Laser häufig schlecht fragmentierbar. Bei manchen Pigmenten kommt es durch die Laserbehandlung nicht zum Abbau, sondern zur Abdunklung bzw. Schwärzung; dies kann z.B. bei eisenhaltigen Tätowiermitteln durch die Umwandlung von Eisen (III)-Oxid zu Eisen (II)-Oxid bedingt sein (Überblick bei Bernstein 2006; Kent und Garber 2011). Die Anwesenheit von Titandioxid kann dazu führen, dass ein Tattoo nicht auf die Laserbehandlung anspricht (Ross et al. 2010).

Ein unerwünschter Effekt der Laser-Behandlung ist die mögliche Zerstörung von Melanozyten, deren Chromophor Melanin ebenfalls Licht bestimmter Wellenlänge absorbiert; dies kann in Hypopigmentierung resultieren (Überblick bei Bernstein 2006; Kent und Garber 2011).

Direkt nach Anwendung des Lasers sind Rötungen, Blasenbildung, Verkrustungen und Abschuppungen möglich (Bernstein 1991). Außerdem kann es zur Narbenbildung infolge der Laserbehandlung kommen, dies ist aber selten (Ferguson et al. 1997). Bei unhygienischer Arbeit können durch die entstehende Wunde Infektionskeime eindringen.

Durch die Zerstörung des Pigmentes infolge der Laserbehandlung können genotoxische Spaltprodukte entstehen; dies wurde z.B. für Azo-Farbstoffe beschrieben (Taylor et al. 1991; Ferguson et al. 1997; Vasold et al. 2004). Auch die Pigment-enthaltenden Zellen werden durch die Laser-Behandlung zerstört; das führt dazu, dass Spaltprodukte in den Extrazellulärraum freigesetzt werden, soweit das Pigment nicht sowieso extrazellulär lokalisiert war. Es kommt zu einer entzündlichen Infiltration mit Makrophagen, und ein Teil der Abbauprodukte wird über Makrophagen abtransportiert. Auch in Lymphknoten wurde Pigment lokalisiert, über das lymphatische System können das Pigment und seine möglicherweise giftigen Abbauprodukte im Körper verteilt werden (Kent und Garber 2011).

Ein weiteres Problem bei der Laserbehandlung ist das Entstehen allergischer Reaktionen auf das Pigment oder seine Abbauprodukte, die bis zum anaphylaktischen Schock gehen können (Ashinoff et al. 1995; Kuperman-Beade et al. 2001; England et al. 2002). Durch die Zerstörung der Zellen und Freisetzung der Pigmente bzw. Spaltprodukte wird das Immunsystem

⁴

http://www.bfr.bund.de/cm/343/tattoo_entfernung_einsatz_waessriger_milchsaeure_ist_mit_gesundheitlichen_risiken_verbunden.pdf

aktiv (Kaur et al. 2009). Diese Reaktionen können unmittelbar nach der Behandlung, aber auch nach einer Stunde auftreten (Bernstein 1991). Ärzte empfehlen, Patienten vor der Laserbehandlung mit oralen Kortikosteroiden und Antihistaminen zu behandeln, um diesen Reaktionen vorzubeugen; einige Ärzte lehnen eine Tattoo-Entfernung mittels Laser bei bekannter Allergie gegen Tätowiermittel ab (Bernstein 1991).

7 Handlungsrahmen/Empfehlungen von Maßnahmen

Diese Stellungnahme beschreibt generelle Kriterien, nach denen eine Sicherheitsbewertung von Tätowiermitteln erfolgen sollte; zu einigen Punkten, wie z.B. der Biokinetik von Pigmenten, besteht allerdings weiterer Klärungsbedarf.

8 Referenzen

Armstrong ML, DeBoer S, Cetta F (2008) Infective endocarditis after body art: a review of the literature and concerns. *J Adolesc Health* 43, 217-225.

Ashinoff R, Levin VJ, Soter NA (1995) Allergic reactions to a tattoo pigment after laser treatment. *Dermatol Surg* 21, 291-294.

Bäumler W, Vasold R, Lundsgaard J, Talberg HJ (2003) Chemicals use in tattooing and permanent make up products. In: Papameletiou D, Schwela D, Zenie A, eds. *Workshop on Technical/Scientific and Regulatory Issues on the Safety of Tattoos, Body Piercing and of Related Practices*. Ispra, VA: European Commission, 2003: 21–36.

Bernstein EF (2006) Laser treatment of tattoos. *Clin in Dermatol* 24, 43-55.

BfR-Stellungnahme Nr. 012/2009

http://www.bfr.bund.de/cm/343/anforderungen_fuer_eine_sicherheitsbewertung_von_taetowiermitteln.pdf

BfR-Stellungnahme Nr. 033/2011 Tattoo-Entfernung: Einsatz wässriger Milchsäure ist mit gesundheitlichen Risiken verbunden.

http://www.bfr.bund.de/cm/343/tattoo_entfernung_einsatz_waessriger_milchsaeure_ist_mit_gesundheitlichen_risiken_verbunden.pdf

BfR-Stellungnahme Nr. 044/2011 vom 1. Juli 2011, Tätowiermittel können krebserregende PAK enthalten.

<http://www.bfr.bund.de/cm/343/taetowiermittel-koennen-krebserregende-pak-enthalten.pdf>

1. Sitzung des adhoc Ausschusses „Tätowiermittel“ der BfR-Kommission für Kosmetische Mittel

http://www.bfr.bund.de/cm/343/1_sitzung_des_adhoc_ausschusses_taetowiermittel_der_bfr_kommission_fuer_kosmetische_mittel.pdf

Bundesärztekammer: Richtlinien für die Hämotherapie.

<http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/rilihaemotherapie2010.pdf>

Charnock C (2006) biocidal activity of a bioactive glass-protected, preservative-free tattooing solution. *Am J Infect Control* 34, 290-295.

Cowan K, Martens MG (1993) Toxic shock syndrome mimicking pelvic inflammatory disease presumably resulting from tattoo. *South Med J* 86, 1427-1431

Cui W, McGregor DH, Stark SP, Ulusurac O, Mathur SC (2007) Pseudoepitheliomatous hyperplasia – an unusual reaction following tattoo: report of a case and review of the literature. *Int J Dermatol* 46, 743-745.

Cruz FAM, Lage D, Frigerio RM, Zaniboni MC, Arruda LHF (2010) Reactions to the different pigments in tattoos: a report of two cases. *An Bras Dermatol* 85, 708-711.

Draws DR, Allison CK, Probst JR (2000) Behavioral and self-concept differences in tattooed and nontattooed college students. *Psychol Rep* 83, 24-27.

Engel E, Santarelli F, Vasold R, Maisch T, Ulrich H, Prantl L, König B, Landthaler M, Bäuml W (2008) Modern tattoos cause high concentrations of hazardous pigments in skin. *Contact Dermatitis* 58, 228-233.

Engel E, R Vasold, F Santarelli, T Maisch, NV Gopee, PC Howard, M Landthaler, Bäuml W (2010) Tattooing of skin results in transportation and light-induced decomposition of tattoo pigments – a first quantification *in vivo* using a mouse model. *Experimental Dermatology* 19, 54–60.

England RW, Vogel P, Hagan L (2002) Immediate cutaneous hypersensitivity after treatment of tattoo with Nd:YAG laser: a case report and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 89, 215-217.

Ferguson J, Andrew S, Jones C, August P (1997) The q-switched neodymium:YAG laser and tattoos: a microscopic analysis of laser-tattoo interactions. *Br j Dermatol* 137, 405-410.

Gopee NV, Cui Y, Olson G, Warbriton AR, Miller BJ, Couch L, Wamer WG, Howard PC (2005) Response of mouse skin to tattooing: use of SKH-1 mice as a surrogate model for human tattooing. *Toxicol Appl Pharmacol* 209, 145-158.

Hermida MD, Otero M, Della Giovanna P, Garcia S, Cabrera HN (2007) Cutaneous vasculitis following an intradermal tattoo. *JEADV* 21, 1253-1202.

Hessert MJ, Devlin J (2011) Ink sick: Tattoo ink hypersensitivity vasculitis. *Am J Emerg med* 29, 1237.e3-1237.e4.

Høgsberg T, Hutton Carlsen K, Serup J (2012) High prevalence of minor symptoms in tattoos among a young population tattooed with carbon black and organic pigments. *JEADV* DOI: 10.1111/j1468-3083.2012.04590.x

Ichikawa H, Armstrong RB, Harber LC (1981). Photoallergic contact dermatitis in guinea pigs: Improved induction technique using Freund's complete adjuvant. *Journal of Investigative Dermatology* 76, 498-501.

Institut für Demoskopie Allensbach (2003) Körperkult bei Jüngeren: Tattoos und Piercings. Allensbacher Berichte Nr. 24

ISO/FDIS (2009) Biological evaluation of medical devices – Part 10: Tests for irritation and skin sensitization. International Standard ISO/FDIS 10993-10. [Final Draft](#) 2009.

Jolly M, Danila MI (2003) Tattoo: inflicted vasculitis? *J Clin Rheumatol* 13, 49.

Kaatz M, Elsner P, Bauer A (2008) Body-modifying concepts and dermatologic problems: tattooing and piercing. *Clin in Dermatol* 26, 35-44.

Kaur RR, Kirby W, Maibach H (2009) Cutaneous allergic reactions to tattoo ink. *J Cosmet Dermatol* 8, 295-300.

Kazandjieva J, Tsankov N (2007) Tattoos: dermatological complications. *Clin in Dermatol* 25, 375-382.

Kent KM, Garber EM (2011) Laser tattoo removal: a review. *Dermatol Surg* 38, 1-13.

Kluger N. (2010) Cutaneous complications related to permanent decorative tattooing. *Expert Rev Clin Immunol* 6, 363–71.

Kluger N, Godeneche J, Vermeulen C (2011) Granuloma annulare within the red dye of a tattoo. *J Dermatol* , 191-193.

Kluger N, Koljonen V (2012) Tattoos, inks and cancer. *Lancet Oncol* 13, e161-e168.

Klügl I, Hiller K, Landthaler M, Bäuml W (2010) Incidence of health problems associated with tattooed skin: a nation-wide survey in German-speaking countries. *Dermatology* 221, 43-50.

Koh MJA, Teo RYL, Liu TT (2009) Multiple epidermal cysts occurring in a tattoo. *Singapore Med J* 50, e376-e377.

Kuperman-Beade M, Levine VJ, Ashinoff R (2001) Laser removal of tattoos. *Am J Clin Dermatol* 2, 21-25.

Laumann AE, Derick AJ (2006) Tattoos and body piercings in the United States: a national data set. *J Am Acad Dermatol* 55, 413-421.

Mataix J, Silvestre JF (2009) Cutaneous adverse reactions to tattoos and piercings. *Acta Dermosifiliogr* 100, 643-656.

Messahel A, Musgrove B (2009) Infective complications of tattooing and skin piercing. *J Infect Publ Health* 2, 7-13.

Moschos MM, Guex-Crosier Y (2004) Retinal Vasculitis and cystoid macular edema after body tattooing: a case report. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 221, 424-426.

ResAP(2008)1 on requirements and criteria for the safety of tattoos and permanent make-up (superseding Resolution ResAP(2003)2 on tattoos and permanent make-up)
http://www.coe.int/t/e/social_cohesion/soc-sp/ResAP_2008_1%20E.pdf

Ross EV, Yashar S, Michaud N, Fitzpatrick R, Geronemus R, Tope WD, Anderson RR (2001) Tattoo darkening and nonresponse after laser treatment. *Arch Dermatol* 137, 33-37.

SCCS (2010) the SCCS's Notes of Guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation, 7th revision, Adopted by the SCCS during the 9th plenary meeting of 14 December 2010.
http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_004.pdf

Sullivan TP, WH Eaglstein, SC Davis, P Mertz (2001) The pig as a model for human wound healing. *Wound Repair and Regeneration. The International Journal of Tissue Repair and Regeneration* 9 (2), 66-76.

Taylor CR, Anderson RR, Gange RW, Michaud NA, Flotte TJ (1991) Light and electron microscopic analysis of tattoos treated by Q-switched ruby laser. *J Invest Dermatol* 97, 131-136.

Vasold R, Naarmann N, Ulrich H, Fischer D, König B, Landthaler M, Bäuml W (2004) Tattoo pigments are cleaved by laser light -The chemical analysis *in vitro* provides evidence for hazardous compounds. *Photochem Photobiol* 80, 185-190.