



Allergien – Ein wichtiges Thema in der Risikobewertung und Forschung am BfR

Allergies – An important topic for risk assessment and research at BfR

Katherina Siewert, Caterina Curato, Annekatrin Aue, Anna Giusti, Michael Giulbudagian, Ines Schreiver, Anna Sonnenburg, Valérie Trendelenburg, Matthias Peiser, Sebastian Wolf, Hermann-Josef Thierse

Kontakt

Dr. Katherina Siewert | Bundesinstitut für Risikobewertung | Abteilung Chemikalien- und Produktsicherheit |

Max-Dohrn-Str. 8–10 | 10589 Berlin | E-Mail: katherina.siewert@bfr.bund.de

PD Dr. Hermann-Josef Thierse | Bundesinstitut für Risikobewertung | Abteilung Chemikalien- und Produktsicherheit |

Max-Dohrn-Str. 8–10 | 10589 Berlin | E-Mail: hermann-josef.thierse@bfr.bund.de

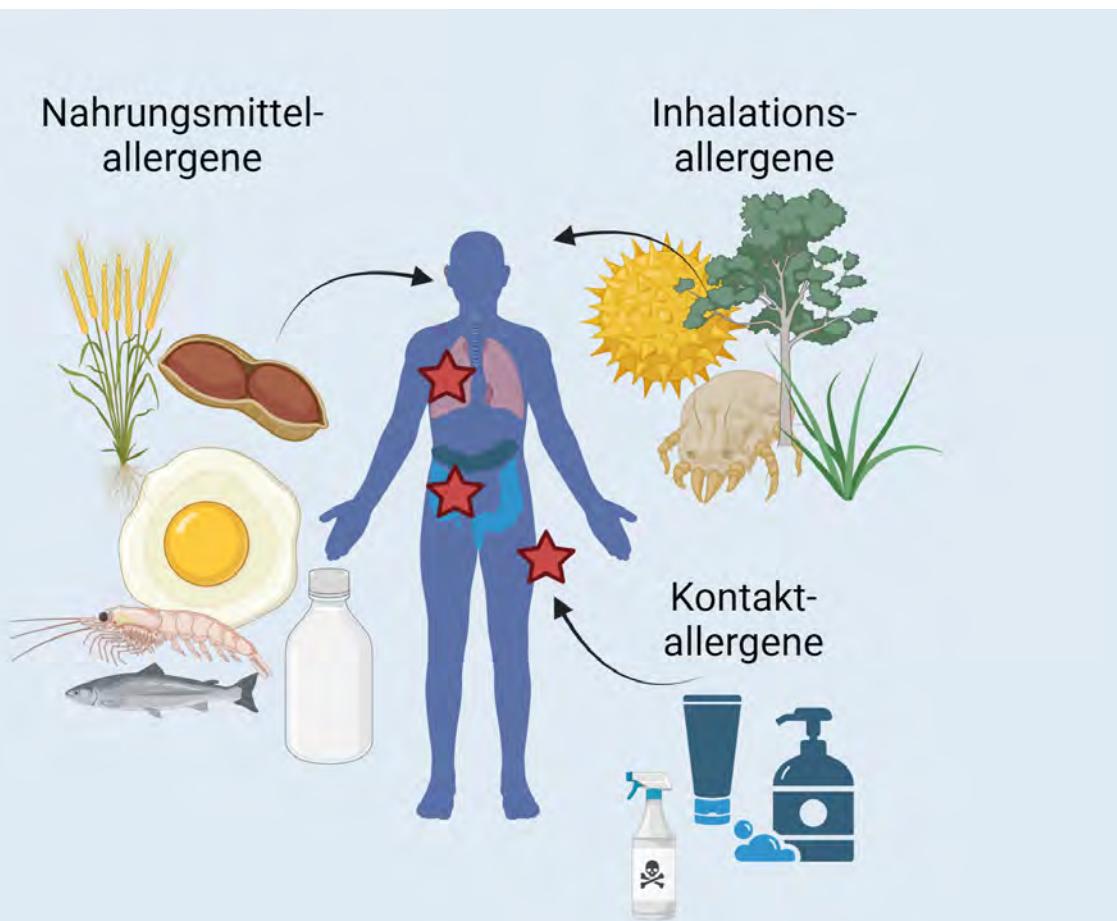
Zusammenfassung

Allergische Reaktionen und die ihnen zugrundeliegenden Allergene sind sehr vielfältig. Häufig erfolgt der Allergenkontakt über den Verdauungstrakt (Nahrungsmittelallergene), die Atemwege (Inhalationsallergene) oder die Haut (Kontaktallergene). Allergene können vereinfacht in Eiweiße (Proteine) oder Chemikalien unterteilt werden. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) beschäftigt sich umfassend mit dem komplexen Thema Allergien, unter anderem durch die Bewertung sensibilisierender Eigenschaften, Erstellung von Dossiers, Gremientätigkeiten oder Beantwortung von Bürgeranfragen. Zudem forscht das BfR selbst – am Studienzentrum Dermatotoxikologie sowie in anderen Fachgruppen. In diesem Artikel teilen wir Informationen zu Allergien und stellen BfR-Arbeitsgebiete vor, die dazu beitragen, die Bevölkerung vor Allergien zu schützen. Dabei betrachten wir auch offene Forschungsfelder, zum Beispiel in der Entwicklung alternativer Testmethoden oder der Identifikation unbekannter Allergene in Tätowierfarben.

Abstract

Allergic reactions and the allergens that cause them are highly diverse. Contact with allergens often occurs via the digestive tract (food allergens), the respiratory tract (inhalation allergens) or the skin (contact allergens). Roughly, allergens can be categorised as proteins or chemicals. The German Federal Institute for Risk Assessment (BfR) comprehensively addresses the complex allergy topic, for instance by the assessment of sensitising properties, the preparation of dossiers, committee activities, or answering requests of citizens. In addition, the BfR itself conducts research – at the Dermatotoxicology Study Centre and in other units. Here, we provide information on allergies and give insights into the BfR activities that contribute to protecting the population from allergies. We also identify open fields of research, e.g., in the development of alternative test methods or the identification of unknown allergens in tattoo inks.





Quelle: Created in BioRender. Siewert, K. (2024) <https://BioRender.com/d49z799>

Allergien – ein Überblick

Eine Allergie ist eine Überempfindlichkeit des Immunsystems auf körperfremde Stoffe, genannt Allergene. Häufig sind Allergene Eiweiße (Proteine), die zum Beispiel in Nahrungsmitteln, Pflanzenpollen, Schimmelpilzsporen oder Tierhaaren enthalten sind. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) listet aktuell mehr als [↗ 1.100 Eiweißallergene](#), weitere dürften künftig dazukommen. Neben Eiweißen können auch Chemikalien wie Metalle oder organische Verbindungen Allergien auslösen. Im Rahmen der Verordnung zur Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Chemikalien (CLP-Verordnung, VO (EG) Nr. 1272/2008) sind derzeit mehr als [↗ 1.200 Substanzen](#) auf EU-Ebene als potenziell hautsensibilisierend eingestuft. Zusätzlich stufen Hersteller, Importeure oder nachgeschaltete Anwender Substanzen und Gemische (Produkte) selbst ein.

Je nach Aufnahmepfad und Allergen können die Symptome von allergischen Reaktionen sehr verschieden sein. Häufig sind Beschwerden wie Heuschnupfen, Magen-Darm-Probleme oder Hautekzeme. In sehr seltenen Fällen kann es zu einem lebensbedrohlichen allergischen Schock kommen. Die Allergenmenge, die bei Allergikern eine Reaktion auslöst, ist dabei individuell sehr verschieden. Allgemein werden zwei Phasen unterschieden,

eine klinisch nicht sichtbare Sensibilisierungsphase, bei der sich die Immunantwort ausbildet, sowie eine Auslösephase, bei der der Kontakt mit dem Allergen zu klinisch sichtbaren Symptomen führt (Jutel et al., 2023; Scheinman et al., 2021). Die immunologischen Mechanismen dazu sind Gegenstand aktueller Forschung. Am häufigsten sind sogenannte Typ-1-Reaktionen. Hier bilden sich IgE-Antikörper, die, gebunden auf der Oberfläche von Zellen des Immunsystems (Mastzellen und basophilen Granulozyten) bei wiederholtem Allergenkontakt (z.B. durch IgE-gebundene Polleneiweiße) quervernetzt werden. Innerhalb von Sekunden bis Minuten werden die Immunzellen aktiviert und Botenstoffe wie zum Beispiel Histamin freigesetzt. Häufig lösen Lebensmittel- und Inhalationsallergene Typ-1-Allergien aus. Anders verhält es sich bei Typ-4-Reaktionen, die von sogenannten T-Zellen vermittelt werden und hauptsächlich Reaktionen auf Kontaktallergene betreffen (BfR, 2021). T-Zellen sind, neben Antikörpern, die wichtigsten Effektoren des erworbenen Immunsystems, wirken aber langsamer, sodass Symptome erst nach Stunden bis Tagen (verzögert) auftreten.

Von Kreuzallergien spricht man, wenn eine Person gegen ein Allergen sensibilisiert wurde, zum Beispiel gegen Birkenpollen, und im Anschluss auf ein (strukturell) verwandtes Allergen ebenfalls reagiert, zum Beispiel auf Allergene in Äpfeln. Bei Kreuzallergien sind also die gleichen Antikörper oder T-Zellen beteiligt, wobei dies gar nicht so leicht nachzuweisen und von einer zusätzlich unabhängigen Sensibilisierung auf das zweite Allergen zu unterscheiden ist. Forschungsansätze hierzu werden in den nächsten Abschnitten vorgestellt.

Die Häufigkeiten vieler Allergien sind dem Wandel der Zeit unterworfen. Änderungen im Lebensstil, der Landwirtschaft, der Umwelt (Klimawandel) und beim Kontakt mit Fremdstoffen und Chemikalien tragen zu einer veränderten Allergenexposition bei (Burbank et al., 2017; Pfefferle et al., 2021; Weiland et al., 1999). Eine aktuelle Hypothese besagt, dass Schädigungen der epithelialen Körperbarrieren (Haut, Lunge, Verdauungstrakt) durch zum Beispiel Waschdetergenzien (Haut), verkehrsbedingte Luftverschmutzung (Lunge) oder eingesetzte Enzyme in industriell verarbeiteter Nahrung (Verdauungstrakt) die Allergieentwicklung eher begünstigen (Akdis, 2022; Celebi Sozener et al., 2022). Bedeutsam ist auch, dass durch bestimmte Maßnahmen, zum Beispiel im Rahmen der europäischen Chemikalienregulation und der Verordnung für Kosmetische Mittel (Verordnung (EG) 1169/2011) unter Mitwirkung des SCCS¹ das Vorkommen von Nickelallergien oder Allergien auf das Konservierungsmittel Methylisothiazolinon (MI) reduziert werden konnten (Ahlstrom et al., 2017; Johansen et al., 2022). Diese und weitere interessante Aspekte, die hier nicht alle wiedergegeben werden können, hat die abteilungsübergreifende AG Allergie am BfR in einem kürzlich erschienenen [Wissenschaftsbericht](#) zusammengetragen.

¹ Scientific Committee on Consumer Safety, Wissenschaftlicher Ausschuss für Verbrauchersicherheit der EU-Kommission

Nahrungsmittelallergene

Um Verbraucherinnen und Verbraucher mit einer Nahrungsmittelallergie eine sichere Lebensmittelauswahl zu ermöglichen, müssen in der Europäischen Union (EU) gemäß der Lebensmittel-Informationsverordnung (LMIV) die 14 häufigsten Auslöser von Allergien und Unverträglichkeiten gekennzeichnet werden, wenn sie als Zutat verwendet werden. Dies gilt unabhängig von ihrer Menge im Endprodukt, also auch, wenn nur kleinste Mengen als Zutat zugesetzt werden. Folgende Stoffe sowie daraus hergestellte Erzeugnisse sind demnach verpflichtend auf der Verpackung von Lebensmitteln – optisch hervorgehoben im Zutatenverzeichnis – zu kennzeichnen: glutenhaltiges Getreide (namentlich Weizenarten (wie Dinkel), Roggen, Gerste, Hafer oder Mischstämme davon), Krebstiere, Eier, Fische, Erdnüsse, Sojabohnen, Milch, Schalenfrüchte (namentlich Mandeln, Haselnüsse, Walnüsse, Cashewnüsse, Pekannüsse, Paranüsse, Pistazien, Macadamia- oder Queenslandnüsse), Sellerie, Senf, Sesamsamen, Schwefeldioxid und Sulfite (ab 10 Milligramm pro Kilogramm oder pro Liter), Lupinen und Weichtiere (EU, 2011). Ein Beispiel für eine solche Kennzeichnung ist in □ Abbildung 1 zu finden. Falls bestimmte Lebensmittelbestandteile durch industrielle Verarbeitungsprozesse derart verändert werden, dass eine allergene Wirkung nicht länger zu erwarten ist, besteht die Möglichkeit einer Befreiung von der Allergenkennzeichnungspflicht (z.B. Glukosesirup auf Weizenbasis). Diesbezüglich ist eine individuelle Prüfung und Bestätigung durch die europäische Lebensmittelbehörde (EFSA) erforderlich.

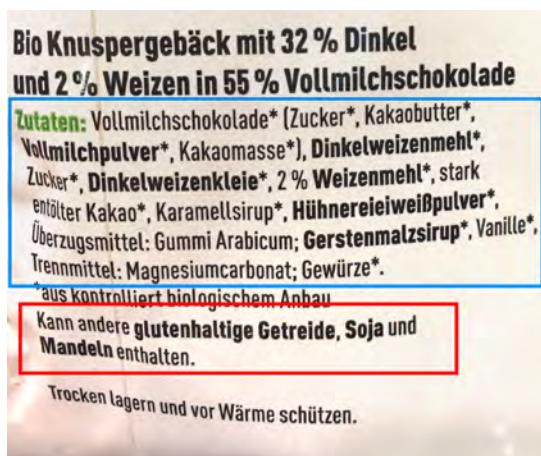
Zudem gelten für bestimmte neuartige Lebensmittel („Novel Foods“) neben Kennzeichnungsvorgaben der LMIV spezifische verpflichtende Allergiehinweise insbesondere aufgrund möglicher Kreuzreaktionen. Hierzu gehören auch für den Verzehr vorgesehene Insekten. Aktuell sind nach erfolgter Risikobewertung durch die EFSA in der EU vier Insektenarten in unterschiedlichen Darreichungsformen in Lebensmitteln zugelassen: die Larven des gelben Mehlwurms (*Tenebrio molitor*), die europäische Wanderheuschrecke (*Locusta migratoria*), das Heimchen (*Acheta domesticus*) und die Larven des glänzend-schwarzen Getreideschimmelkäfers (*Alphitobius diaperinus*). Es besteht die Möglichkeit, dass es zu allergischen Reaktionen aufgrund von Kreuzallergien mit Hausstaubmilben und Schalentieren kommt (de Gier et al., 2018). Das BfR forscht zum Vorkommen möglicher Allergene in neuartigen Lebensmitteln, wie zum Beispiel Insekten, den biologischen Grundlagen, auch in Bezug auf potenzielle Primärsensibilisierungen und Kreuzallergien. Zudem werden in Zusammenarbeit mit der Allergologie der Charité Berlin *In-vitro*-Nachweisverfahren für Insektenallergene wie Tropomyosin entwickelt.

Im Gegensatz zur Deklaration von allergenen Zutaten in Lebensmitteln stellt die bislang fehlende gesetzliche Kennzeichnungsregelung von unbeabsichtigten Allergeneinträgen für Verbraucherinnen und Verbraucher ein Problem dar. Die Ursachen sind vielfältig: So können allergene Stoffe durch die Verwendung von Zutaten oder Rohstoffen, die bereits Allergeneinträge enthalten, in das Lebensmittel gelangen, ohne dass dies dem Hersteller bekannt ist. Des Weiteren kann eine Verschleppung allergener Stoffe zum Beispiel bei der Herstellung oder Verpackung der Ware erfolgen. Entsprechende Hinweise auf Verpackungen, beispielsweise „Kann Spuren von ... enthalten“, sind freiwillig. Zahlreiche Hersteller verwenden sie jedoch vorsorglich, auch aus haftungsrechtlichen Gründen. Bislang ist es Verbraucherinnen und Verbrauchern nicht möglich, anhand eines vorhandenen beziehungsweise fehlenden Hinweises zu erkennen, ob und in welcher Menge ein Allergen im

Lebensmittel tatsächlich enthalten ist und auf welcher Grundlage der Hinweis des Herstellers basiert.

Die Diskussion um ein standardisiertes Vorgehen zur Deklaration von unbeabsichtigten Allergeneinträgen in Lebensmitteln auf Basis von Schwellenwerten für maximal zu tolerierende Allergenmengen wird bereits seit mehreren Jahren geführt (BfR, 2020). Ziel dabei ist der einheitliche Verzicht auf eine vorsorgliche Kennzeichnung unbeabsichtigter Einträge, falls entsprechende Schwellenwerte nicht überschritten werden, sowie eine Kennzeichnung bei Überschreitung der Schwellenwerte. Im Jahr 2022 wurden von einem internationalen Expertengremium vorgeschlagene Referenzdosen unter Verwendung von klinischen Daten und mathematischen Modellrechnungen neu ermittelt (WHO, 2023). Derzeit wird bei der WHO und der EU-Kommission, unter Beteiligung des BfR, eine Kennzeichnungsregelung für unbeabsichtigte Allergeneinträge auf Basis von Empfehlungen zu Referenzdosen diskutiert.

Abbildung 1



Beispiel für Kennzeichnung von Nahrungsmittelallergenen auf vorverpackter Ware. Blauer Kasten: Kennzeichnung von Zutaten, Allergene sind **fett** gedruckt; Roter Kasten: Warnhinweis für unbeabsichtigte Allergeneinträge.

Sensibilisierende Chemikalien

Bei der Risikobewertung von sensibilisierenden Chemikalien geht es vor allem darum, die Entstehung neuer Allergien, also die Sensibilisierung von Menschen, zu verhindern. Aber auch bereits sensibilisierte Menschen sollen geschützt werden. Mit diesem Ziel bewertet das BfR chemische Stoffe, die unter die REACH²- und CLP-Verordnung sowie EU-Verordnungen zu Biozidprodukten und Pflanzenschutzmitteln fallen. Dazu müssen von Herstellern oder Importeuren Informationen zu den toxikologischen Eigenschaften der Stoffe, einschließlich möglicher haut- oder atemwegssensibilisierender Eigenschaften, vorgelegt werden.

2 REACH – europäische Verordnung zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe; CLP – EU-Verordnung über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, EU-Verordnung über Biozidprodukte, die EU-Pflanzenschutzmittelverordnung

Das BfR beteiligt sich in diesem Zusammenhang an der Einstufung und Kennzeichnung der Stoffe gemäß CLP-Verordnung. Dies gilt auch für Wirkstoffe, die im Rahmen der Biowirkstoffprodukte- und Pflanzenschutzmittel-Verordnungen bewertet werden. Die Kennzeichnung dient dabei der Gefahrenkommunikation bei sensibilisierenden Stoffen. Auch Gemische, die sensibilisierende Stoffe in Konzentrationen oberhalb bestimmter Grenzwerte enthalten (*generic concentration limit GCL*), müssen mit dem entsprechenden Gefahrensymbol und Gefahrenhinweis (H317: „*Kann allergische Hautreaktionen verursachen*“ bzw. H334: „*Kann bei Einatmen Allergie, asthmatige Symptome oder Atembeschwerden verursachen*“) gekennzeichnet werden (☞ Abbildung 2). Im Einzelfall können diese Grenzwerte gegebenenfalls stoffspezifisch angepasst werden (*specific concentration limit, SCL*).

Abbildung 2



Kennzeichnung von sensibilisierenden Chemikalien auf einem Spülmittel

Um bereits sensibilisierte Menschen zu schützen, werden ausgehend vom GCL oder SCL sogenannte Konzentrationsgrenzen für die Auslösung (einer bestehenden Allergie) abgeleitet, welche sicherheitshalber 10-fach niedriger angesetzt werden. Sind in einem Gemisch, das nicht als sensibilisierend eingestuft ist, Stoffe in einer Konzentration größer oder gleich des entsprechenden Konzentrationsgrenzwertes für die Auslösung enthalten, erhält dieses die Kennzeichnung mit dem EU-Gefahrensatz 208: „*Enthält [Substanzname]. Kann allergische Reaktionen hervorrufen.*“

Prüfmethoden, die den Schluss zulassen, dass ein Stoff ein potenzielles Kontaktallergen ist, umfassten viele Jahre *In vivo*-Prüfungen im Tier, zum Beispiel den lokalen Lymphknotentest in der Maus. Seit jüngster Zeit stehen jedoch tierversuchsfreie Prüfmethoden an erster Stelle, welche die Schlüsselereignisse der Hautsensibilisierung adressieren. Dabei werden die Bindung eines Stoffes an körpereigene Eiweiße (*in chemico*, oder – am Computer berechnet – *in silico*), die Entzündungsreaktion in Hautzellen (Keratinozyten) und in Immunzellen der Haut (dendritische Zellmodelle) untersucht (*in vitro*). Für den finalen Schritt der T-Zell-Aktivierung gibt es noch keinen von den Behörden anerkannten Test; daran wird am BfR geforscht (s. Abschnitt zum Studienzentrum Dermatotoxikologie). Tierstudien sind nur zulässig, wenn alternative Methoden nicht anwendbar oder ihre Ergebnisse nicht aussagekräftig sind. Auch das BfR fördert und entwickelt tierversuchsfreie Methoden zur Prüfung sensibilisierender Eigenschaften. So war das BfR beispielsweise an der Erstellung der OECD-Testrichtlinie 497 (OECD TG 497) beteiligt, die definierte Ansätze beschreibt, wie *In-vitro*-, *In-chemico*- und *In-silico*-Prüfmethoden zur Einstufung von Stoffen als Hautallergene kombiniert werden können (OECD, 2023).

Außerdem ist das BfR in internationalen Gremien vertreten, in denen es darum geht, einen Ansatz zu entwickeln, der möglicherweise eine quantitative Beurteilung des Risikos durch einzelne Hautsensibilisierer zuließe. So sollen in OECD TG 497 aktuell computergestützte Modelle aufgenommen werden, die die Identifikation eines stoffspezifischen Konzentrationswerts als Ausgangspunkt (*point of departure*, PoD) für eine solche Beurteilung ermöglichen sollen. Dazu werden die Modelle in der Regel mit bekannten humanen, tierexperimentellen oder *In-vitro*-Daten gefüttert. Basierend auf der wissenschaftlich-fundierten Annahme, dass je nach Stoff eine bestimmte Konzentration pro Quadratzentimeter Haut nötig ist, um eine Sensibilisierung hervorzurufen (der PoD), ließe sich für jeden Sensibilisierer ausgehend vom PoD unter Zuhilfenahme von Sicherheitsfaktoren eine Konzentration errechnen, bei der eine Sensibilisierung mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Eine solche Konzentration könnte dann mit der tatsächlichen Exposition gegenüber einem Stoff (z.B. in Pflanzenschutzmitteln) verglichen werden. So ließe sich feststellen, ob eine sichere Anwendung eines Produkts, das einen sensibilisierenden Stoff enthält, möglich ist. In der Praxis gibt es für diese Ansätze jedoch einige Hürden zu überwinden. Dazu gehören die Ermittlung sinnvoller Sicherheitsfaktoren, mit denen der PoD bei der Übertragung auf den lebenden Menschen verrechnet werden muss, und die Erhebung aussagekräftiger Expositionsdaten. Diese Punkte zeigen, dass weitere Forschungsanstrengungen zur Datengenerierung – von zum Beispiel unterschiedlich potenteren Sensibilisierern und ihren zugehörigen stoffspezifischen PoDs – notwendig sind, um solche Modelle zuverlässig zu entwickeln und zu etablieren.

Derzeit gibt es noch keine anerkannten *In-vivo*- oder *In-vitro*-Prüfungen, die die Schlussfolgerung zulassen, dass es sich bei einer Chemikalie um ein Inhalationsallergen (auch: Atemwegssensibilisierer) handelt oder wie ein sicherer Schwellenwert für atemwegssensibilisierende Stoffe abgeleitet werden kann. Erfahrungen am Menschen können als Nachweis dienen, dass ein Stoff eine Allergie der Atemwege hervorrufen kann. Inhalationsallergene führen üblicherweise zu Asthma, jedoch können auch andere Überempfindlichkeitsreaktionen wie Schnupfen (Rhinitis), Bindegautenzündung (Konjunktivitis) oder Entzündungen der Lungenbläschen (Alveolitis) auftreten. Tierstudien können Hinweise auf atemwegssensibilisierende Eigenschaften von Stoffen geben. An der Weiterentwicklung einer Strategie zur Bewertung von potenziell atemwegssensibilisierenden Stoffen ist das BfR ebenfalls beteiligt.

Eine weitere Aufgabe des BfR liegt in der gesundheitlichen Risikobewertung für Verbraucher und der Identifikation von Risikominderungsmaßnahmen gemäß der REACH-Verordnung. Ein Beispiel hierfür ist die Beschränkung gefährlicher Stoffe in Tätowiermitteln (EU, 2020) oder die Beschränkung von Nickel in Verbraucherprodukten gemäß Eintrag 27 Anhang XVII der REACH-Verordnung (VO (EG) Nr. 1907/2006). Zusätzlich wurden vom BfR verschiedene gesetzliche Wege aufgezeigt, die die Verbraucherinnen und Verbraucher vor sensibilisierenden Stoffen und Produkten schützen und Risiken vermindern sollen (Luch et al., 2019).

Tattooallergene

Tätowiermittel, zu denen auch die Farben für Permanent-Make-up gehören, bestehen aus vielen Einzelsubstanzen. Mindestens ein Drittel der chronischen Unverträglichkeits-

reaktionen auf Tattoos sind allergische Reaktionen (Schubert et al., 2023a). Aufgrund des permanenten Einschlusses der Farbbestandteile in der Haut sind allergische Reaktionen auf Tätowiermittel nicht leicht zu behandeln, was eine Entfernung des Tattoos notwendig machen kann. Beim Tätowieren werden die Mittel direkt in die Haut eingebracht. Dort besteht Kontakt mit Immunzellen und Lymphflüssigkeit, was zu einer spezifischen Reaktion des Immunsystems führen kann, gegebenenfalls verstärkt durch die Verletzung während der Tätowierung. Die Identifikation der wichtigsten ursächlichen Allergene ist nach wie vor Gegenstand aktueller Forschung, auch am BfR. In Frage kommen mehrere Substanzen in Tätowiermitteln, beispielsweise Pigmente, Konservierungsmittel oder Schwermetalle wie Nickel. Aber auch andere chemische Verunreinigungen von Inhaltsstoffen können zu allergischen Reaktionen führen. Es gibt Hinweise, dass bestimmte Farbpigmente, insbesondere rote Farben, verstärkt allergische Reaktionen verursachen (Weiss et al., 2021). Die Pigmente P.R. 22, P.R. 170 und P.R. 210 wurden am BfR als die häufigsten Pigmente identifiziert, die chronische allergische Reaktionen bei roten Tätowierungen verursachen (Serup et al., 2020). Bei den Konservierungsmitteln sind Isothiazolinon-Derivate, wie beispielsweise das hautsensibilisierende Benzisothiazolinon (BIT) die am häufigsten nachgewiesenen Allergene sowohl in Tätowiermitteln als auch in Permanent-Make-up-Formulierungen (Famele et al., 2022) (☞ Abbildung 3). Zudem werden in Tätowiermitteln Polymere wie Acrylate eingesetzt, die noch mit ihren Einzelbausteinen – den Monomeren – verunreinigt sein können (☞ Abbildung 3). Allergien auf Acrylmonomere sind vor allem durch Kleber für künstliche Fingernägel bekannt.

Abbildung 3



Kennzeichnung von Tätowiermitteln, die sensibilisierende Chemikalien oder Polymere mit sensibilisierenden Monomeren enthalten

Ein Teil der allergischen Reaktionen kann direkt nach der Tätowierung auftreten und ist dann ein Hinweis auf eine bereits vorhandene Allergie. Andere Reaktionen treten erst Monate bis Jahre nach dem Tätowieren auf. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass der allergieauslösende Baustein wahrscheinlich durch einen chemischen Abbau des Pigments und/oder durch langsame Umwandlung mit körpereigenen Enzymen gebildet wird. Dabei können sich die Farbpigmente durch UV-, sichtbares oder infrarotes (IR) Licht von Sonnenlicht oder anderen Quellen zersetzen und neue, möglicherweise allergene Produkte mit einer deutlichen zeitlichen Verzögerung entstehen (Bäumler et al., 2019; Hering et al., 2018). Auch die hohe Intensität der Laserstrahlung, die bei der Entfernung von Tätowierungen eingesetzt wird, kann verschiedene Abbauprodukte erzeugen. Alternativ kann auch eine andere akute Exposition eine Sensibilisierung hervorgerufen haben (Serup et al., 2014). Ein Beispiel für diesen letzten Punkt sind Fallberichte, bei denen im Zusammenhang mit einer allergischen Reaktion in einem neuen Tattoo auch die gleiche Farbe in älteren Tätowierungen plötzlich Anzeichen einer Allergie zeigt.

Die Identifikation der auslösenden Stoffe ist jedoch komplex. Da Pigmente unzureichend in tiefere Hautschichten eindringen, wenn man sie auf die Haut aufträgt, ist die Prüfung auf Allergien gegen Tätowierpigmente mittels Epikutantest (Patch-Test) nur eingeschränkt aussagekräftig. Laufende Forschungsaktivitäten zielen darauf ab, dies durch den Nachweis von spezifischen T-Zellen gegen Tätowiermittelallergene im Blut von Allergiepatienten zu umgehen und die Beurteilung der klinischen Relevanz von positiven Epikutantests zu unterstützen (Schubert et al., 2023b). Zudem beteiligt sich das BfR an Epikutanteststudien mit tätowiermittelrelevanten Allergenen.

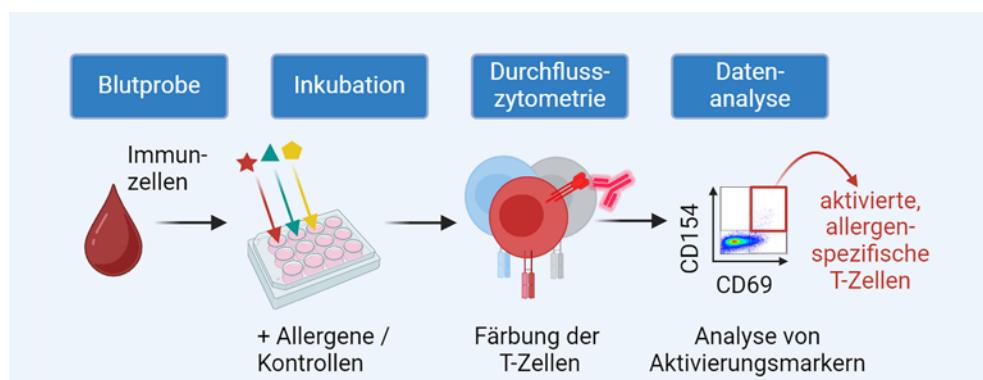
Stoffe mit bekannten gesundheitsschädlichen Wirkungen inklusive möglicher sensibilisierender Eigenschaften sind in Tätowiermitteln und Permanent-Make-up im Rahmen der REACH-Verordnung beschränkt (Eintrag 75, Anhang XVII) (EU, 2020). Diese Regulation legt Höchstkonzentrationen für solche Stoffe fest, weitere Informationen finden Sie [hier](#). Die künftige Forschung wird zeigen, wie sich die neue Gesetzeslage auf das Vorkommen allergischer Reaktionen bei Tätowierungen auswirken wird.

Das Studienzentrum Dermatotoxikologie

Das Studienzentrum Dermatotoxikologie wurde im Februar 2021 in der Abteilung Chemikalien- und Produktsicherheit des BfR gegründet. Es dient der langfristigen Schwerpunktsetzung im strategisch wichtigen Bereich der interdisziplinären Forschung zu (immun-)toxischen Wirkungen von Substanzen, inklusive allergischer Reaktionen.

Wie schon beschrieben, kann der Kontakt mit sensibilisierenden Chemikalien zu einer allergischen Kontaktdermatitis führen, welche von T-Zellen vermittelt wird. Die Aktivierung von T-Zellen ist bislang jedoch nur unzureichend verstanden und es gibt keine validierte *In-vitro*-Methode, welche die T-Zell-Aktivierung misst. Dieses fehlende Puzzlestück bei der Gefahrenermittlung von Chemikalien adressiert das Studienzentrum direkt, indem ein neuer, schneller und umfassender T-Zell-Test entwickelt wird ([Abbildung 4](#)) (Curato et al., 2022; Riedel et al., 2023; Riedel et al., 2021).

Abbildung 4



Neuer T-Zell-Test für sensibilisierende Chemikalien. Zu menschlichen Immunzellen (z. B. aus Restprodukten von Blutspenden) werden Allergene gegeben. Nach wenigen Stunden werden gegebenenfalls aktivierte T-Zellen über einen hochregulierten Oberflächenmarker detektiert. Die Methode ist quantitativ und erlaubt weitere Analysen, da lebende aktivierte Zellen sortiert werden können. Created in BioRender. Siewert, K. (2024) <https://BioRender.com/j97h387>

Der neue Test wurde zunächst auf Metallallergene angewandt, da die meisten Menschen auf diese im Epikutantest reagieren (~11% auf Nickel, 3% auf Kobalt, 2% auf Chrom) (Alinaghi et al., 2019). Am BfR konnte gezeigt werden, dass Metallionen ungewöhnlich viele T-Zellen aktivieren, durch Wechselwirkungen mit bestimmten Bereichen des T-Zell-Rezeptors (Riedel et al., 2023; Riedel et al., 2021). Es bleibt abzuwarten, ob eine ähnlich starke T-Zell-Aktivierung auch bei anderen sensibilisierenden Chemikalien auftritt und ob dies mit einem gehäuften Allergievorkommen einhergeht und regulatorisch erfasst werden sollte.

Ein zweites Anwendungsfeld für den neuen T-Zell-Test ist die Erfassung von Kreuzreaktionen. Bislang ist unklar, ob bei einem Menschen, der auf zwei verschiedene, gegebenenfalls strukturell ähnliche Allergene reagiert, die gleichen T-Zellen beteiligt sind oder nicht, das heißt ob eine echte Kreuzallergie vorliegt. Über die Analyse der T-Zell-Rezeptoren kann diese Frage adressiert und künftig eventuell auch regulatorisch erfasst werden (Riedel et al., 2023). Die Fragestellung der Kreuzreakтивität ist auch für Lebensmittelallergene relevant. Daher untersucht das Studienzentrum Dermatotoxikologie in Kooperation mit der Abteilung für Lebensmittelsicherheit und der [↗ Coplant-Studie](#) mögliche Reaktionen auf Insekten als neuartige Lebensmittel bei Menschen mit bereits bestehender Hausstaubmilben- oder Krustentierallergie. Im Rahmen der [↗ „Tattoo-Studie 2.0“](#) des Informationsverbunds Dermatologischer Kliniken (IVDK) wird der T-Zell-Assay auch auf potenzielle Tattoo-Allergene angewendet (Schubert et al., 2023b).

Weitere Forschungsgebiete des Studienzentrums sind immuntoxische Wirkungen von Chemikalien wie zum Beispiel ein entzündlicher Effekt von Bisphenol A, die Entwicklung von Hautmodellen sowie die Verteilung und der Metabolismus von Tätowierfarben im Menschen. All diese Methoden werden mit menschlichen Proben oder Zellen durchgeführt, mit dem übergeordneten Ziel, Alternativmethoden zu entwickeln und Tierversuche zu ersetzen oder zu reduzieren.

Übergreifende Forschung zu Konservierungsmitteln und Bioziden

Ein weiteres abteilungsübergreifendes Forschungsfeld betrifft das niedermolekulare, organische Konservierungsmittel 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on (MI), welches chemisch mit dem BIT (s.o.) verwandt ist. Es wird in vielen Verbraucherprodukten verwendet, wie zum Beispiel in den sogenannten *Rinse-off*-Kosmetika, die als abzuspülende Mittel nur eine kurze Zeit mit der Haut in Berührung kommen. Da neben dem positiven Effekt von MI, die Entwicklung von Mikroorganismen zu hemmen (Schutz vor Pilz- und Bakterienbefall), das Moleköl bei hautsensibilisierten Personen auch eine Allergie hervorzurufen vermag, wurde die Höchstkonzentration in gebrauchsfertigen *Rinse-off*-Zubereitungen deutlich reduziert und in *Leave-on*-Zubereitungen verboten. So dürfen Shampoos nach der inzwischen aktualisierten europäischen Kosmetikverordnung maximal 0,0015 Prozent MI enthalten (Verordnung (EG) 1223/2009, Fassung v. 24.04.2024). Diese Maßnahmen haben zu einer Verminderung von MI-Allergien geführt (s.o.). Gleichwohl ist über die molekularen Mechanismen der MI-Allergie wenig bekannt, weder über die initiale Bindung an körpereigene

Eiweiße (Selbstproteine), als Voraussetzung für eine Allergieentstehung³, noch über komplexere MI-spezifische T-Zell-Antworten (Popple et al., 2016). Daher werden aktuell vier Forschungsfragen zu MI bearbeitet: 1) Es wurden an Selbstproteinen der humanen Haut genau die Bindestellen massenspektrometrisch identifiziert, die zur Immunogenität³ von MI beitragen könnten (Haptenisierung). 2) Die biochemische Stabilität dieser Bindung während der Antigenprozessierung wird analysiert. Eine stabile Bindung ist erforderlich, um ein MI-modifiziertes Peptid präsentieren zu können, und damit eine direkte MI-spezifische T-Zell-Antwort auslösen zu können. 3) Mögliche neue immunmodulatorische Mechanismen von MI werden untersucht, die unabhängig vom klassischen Typ-IV-Allergie-Konzept verlaufen und in anderer, stoffspezifischer Form (aufgrund der chemischen Eigenschaften von MI) z.B. über eine Beeinträchtigung der molekularen Antigenerkennung auf das Immunsystem wirken könnten (Wolf et al., 2023). 4) Es wird untersucht, ob sich jeweilige Isothiazolinone in Gemischen (z.B. MI und BIT), so wie sie in der Praxis auch bei Produkten eingesetzt werden, wechselseitig beeinflussen und ihre immunologischen oder immunoökologischen Einzeleffekte verändern, verstärken oder vermindern. Bereits gewonnene Erkenntnisse werden aktuell experimentell überprüft, und können möglicherweise erklären helfen, warum *in vitro* kaum T-Zell-Reaktionen gegenüber MI gemessen werden (können), und insgesamt dazu beitragen, zu einem besseren molekularen Grundverständnis der MI-Allergie und ihrer Gemische zu gelangen sowie daraus neu angepasste diagnostische und präventive Maßnahmen abzuleiten.

Fazit und Ausblick

Allergien bleiben ein wichtiges Thema, das sehr viele Menschen betrifft. Offene Forschungsfelder zum Thema Allergien bestehen sowohl in der regulatorischen als auch diagnostischen Testentwicklung. Des Weiteren stellen die Erfassung der individuellen Stärke (Potenz) von Allergenen und die Empfindlichkeit verschiedener Menschen weiterhin eine Herausforderung bei der Bestimmung von Schwellenwerten für Sensibilisierungs- und Auslösephasen dar. Das BfR trägt mit seinen vielfältigen Aufgaben in Risikobewertung und Forschung dazu bei, die Datenlage umfassend zu bewerten und auch selbst aktiv zu verbessern, um einen bestmöglichen Schutz der Bevölkerung zu erreichen.

[BfR] 

Referenzen

- [1] Ahlstrom, M. G., Thyssen, J. P., Menne, T., et al. (2017). Prevalence of nickel allergy in Europe following the EU Nickel Directive – a review. *Contact Dermatitis*, 77(4), 193–200.
<https://doi.org/10.1111/cod.12846>
 - [2] Akdis, C. A. (2022). The epithelial barrier hypothesis proposes a comprehensive understanding of the origins of allergic and other chronic noncommunicable diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 149(1), 41–44. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.11.010>
 - [3] Alinaghi, F., Bennike, N. H., Egeberg, A., et al. (2019). Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*, 80(2), 77–85.
<https://doi.org/10.1111/cod.13119>
- 3 Kleine, niedermolekulare organische Moleküle wie MI oder BIT (< 500 Dalton) binden an Selbstproteine, werden auf diese Weise für das Immunsystem „sichtbar“ und starten dadurch die humane Kontaktallergie, ungebunden werden sie nicht erkannt (Schlüsselreaktion; MIE, engl. molecular initiation event bei der Kontaktallergie)

- [4] Bäumler, W., & Weiss, K. T. (2019). Laser assisted tattoo removal – state of the art and new developments. *Photochem Photobiol Sci*, 18(2), 349–358. <https://doi.org/10.1039/c8pp00416a>
- [5] BfR – Bundesinstitut für Risikobewertung. (2024). Die COPLANT-Studie Forschung zu pflanzenbasierter Ernährung. <https://www.bfr.bund.de/de/copplant-studie.html>
- [6] BfR – Bundesinstitut für Risikobewertung. (2021). Blackbox Allergie. BfR2GO 1, 30–33. https://www.bfr.bund.de/de/publikation/bfr2go__ausgabe_1_2021__schwerpunkt_angst-275228.html
- [7] BfR – Bundesinstitut für Risikobewertung. (2020). „VITAL 3.0“: Neue und aktualisierte Vorschläge für Referenzdosen von Lebensmittelallergenen. Stellungnahme des BfR, Nr. 015/2020. <https://www.doi.org/10.17590/20200309-130710>
- [8] Burbank, A. J., Sood, A. K., Kesic, M. J., et al. (2017). Environmental determinants of allergy and asthma in early life. *J Allergy Clin Immunol*, 140(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.010>
- [9] Celebi Sozener, Z., Ozdel Ozturk, B., Cerci, P., et al. (2022). Epithelial barrier hypothesis: Effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease. *Allergy*, 77(5), 1418–1449. <https://doi.org/10.1111/all.15240>
- [10] Curato, C., Aparicio-Soto, M., Riedel, F., et al. (2022). Frequencies and TCR Repertoires of Human 2,4,6-Trinitrobenzenesulfonic Acid-specific T Cells. *Front Toxicol*, 4, 827109. <https://doi.org/10.3389/ftox.2022.827109>
- [11] de Gier, S., & Verhoeckx, K. (2018). Insect (food) allergy and allergens. *Molecular Immunology*, 100, 82–106. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.03.015>
- [12] ECHA – European Chemicals Agency. (2024). Chemikalien mit hautsensibilisierenden Eigenschaften. Abgerufen am 19. Juli 2024 von <https://echa.europa.eu/de/hot-topics/skin-sensitising-chemicals>
- [13] EU – Europäische Union. (2011). Verordnung (EU) Nr. 1169/2011 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 25. Oktober 2011 betreffend die Information der Verbraucher über Lebensmittel und zur Änderung der Verordnungen (EG) Nr. 1924/2006 und (EG) Nr. 1925/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates und zur Aufhebung der Richtlinie 87/250/EWG der Kommission, der Richtlinie 90/496/EWG des Rates, der Richtlinie 1999/10/EG der Kommission, der Richtlinie 2000/13/EG des Europäischen Parlaments und des Rates, der Richtlinien 2002/67/EG und 2008/5/EG der Kommission und der Verordnung (EG) Nr. 608/2004 der Kommission. Amtsblatt der Europäischen Union (EU), L 304/18–63
- [14] EU – Europäische Union. (2020). Verordnung (EU) 2020/2081 der Kommission vom 14. Dezember 2020 zur Änderung des Anhangs XVII der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH) betreffend Stoffe in Tätowierfarben oder Permanent-Make-up. Amtsblatt der Europäischen Union (EU), L 423/6–17
- [15] Famele, M., Lavalle, R., Leoni, C., et al. (2022). Quantification of preservatives in tattoo and permanent make-up inks in the frame of the new requirements under the REACH Regulation. *Contact Dermatitis*, 87(3), 233–240. <https://doi.org/10.1111/cod.14105>
- [16] Hering, H., Sung, A. Y., Roder, N., et al. (2018). Laser Irradiation of Organic Tattoo Pigments Releases Carcinogens with 3,3'-Dichlorobenzidine Inducing DNA Strand Breaks in Human Skin Cells. *J Invest Dermatol*, 138(12), 2687–2690. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.05.031>
- [17] IVDK – Informationsverbund Dermatologischer Kliniken. (2024). Tattoo Studie. <https://www.ivdk.org/de/aktivit%C3%A4ten/tattoo-studie/>
- [18] Johansen, J. D., Bonefeld, C. M., Schwensen, J. F. B., et al. (2022). Novel insights into contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 149(4), 1162–1171. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.02.002>

- [19] Jutel, M., Agache, I., Zemelka-Wiacek, M., et al. (2023). Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*, 78(11), 2851–2874. <https://doi.org/10.1111/all.15889>
- [20] Luch, A., & Thierse, H. J. (2019). Consumer protection and risk assessment: sensitising substances in consumer products. *Allergo J Int* 28(338), 167–182. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s40629-019-00112-7>
- [21] OECD – Organisation for Economic Co-operation and Development. (2023). Guideline No. 497: Defined Approaches on Skin Sensitisation OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4.
- [22] Pfefferle, P. I., Keber, C. U., Cohen, R. M., et al. (2021). The Hygiene Hypothesis – Learning From but Not Living in the Past. *Front Immunol*, 12, 635935. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.635935>
- [23] Popple, A., Williams, J., Maxwell, G., et al. (2016). T lymphocyte dynamics in methylisothiazolinone-allergic patients. *Contact Dermatitis*, 75(1), 1–13. <https://doi.org/10.1111/cod.12600>
- [24] Riedel, F., Aparicio-Soto, M., Curato, C., et al. (2023). Unique and common TCR repertoire features of Ni(2+) -, Co(2+) -, and Pd(2+) -specific human CD154 + CD4+ T cells. *Allergy*, 78(1), 270–282. <https://doi.org/10.1111/all.15494>
- [25] Riedel, F., Aparicio-Soto, M., Curato, C., et al. (2021). Immunological Mechanisms of Metal Allergies and the Nickel-Specific TCR-pMHC Interface. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(20). <https://doi.org/10.3390/ijerph182010867>
- [26] Scheinman, P. L., Vocanson, M., Thyssen, J. P., et al. (2021). Contact dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*, 7(1), 38. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00271-4>
- [27] Schubert, S., Kluger, N., & Schreiver, I. (2023a). Hypersensitivity to permanent tattoos: Literature summary and comprehensive review of patch tested tattoo patients 1997–2022. *Contact Dermatitis*, 88(5), 331–350. <https://doi.org/10.1111/cod.14291>
- [28] Schubert, S., Wolf, C., Schreiver, J., et al. (2023b). Tattoo allergy—diagnosis on a circuitous route? *Allergo J Int*, 33, 60–66. <https://doi.org/10.1007/s40629-023-00280-7>
- [29] Serup, J., Hutton Carlsen, K., Dommershausen, N., et al. (2020). Identification of pigments related to allergic tattoo reactions in 104 human skin biopsies. *Contact Dermatitis*, 82(2), 73–82. <https://doi.org/10.1111/cod.13423>
- [30] Serup, J., & Hutton Carlsen, K. (2014). Patch test study of 90 patients with tattoo reactions: negative outcome of allergy patch test to baseline batteries and culprit inks suggests allergen(s) are generated in the skin through haptenization. *Contact Dermatitis*, 71(5), 255–263. <https://doi.org/10.1111/cod.12271>
- [31] Weiland, S. K., von Mutius, E., Hirsch, T., et al. (1999). Prevalence of respiratory and atopic disorders among children in the East and West of Germany five years after unification. *Eur Respir J*, 14(4), 862–870. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14d23.x>
- [32] Weiss, K. T., Schreiver, I., Siewert, K., et al. (2021). Tattoos – more than just colored skin? Searching for tattoo allergens. *J Dtsch Dermatol Ges*, 19(5), 657–669. <https://doi.org/10.1111/ddg.14436>
- [33] WHO – World Health Organization. (2024). Allergen Nomenclatur. Abgerufen am 19. Juli 2024 von <https://www.allergen.org>
- [34] WHO – World Health Organization. (2023). Risk assessment of food allergens: part 2: review and establish threshold levels in foods for the priority allergens: meeting report. *Food Safety and Quality Series* 15
- [35] Wolf, S., Körber, A., El-Itani, G., et al. (2023). Transient modification of lysosomal cys-proteases by the electrophilic hapten methylisothiazolinone may affect antigen presentation and immune responses. [Abstract]. *Toxicology Letters* 384S1, 168