

Kurzfassung des Berichts zum Forschungsvorhaben:

„Untersuchung der Bedeutung luftgetragener Kontaktallergene (Typ-IV-Allergene) bei der Entstehung von Kontaktekzemen“

FKZ 203 61 218 / 01

Laufzeit: 01.04.2003 - 31.03.2006

Auftragnehmer: IVDK Informationsverbund dermatologischer
Kliniken an der Georg-August-Universität Göttingen
von-Siebold-Straße 3; D-37075 Göttingen
Projektleiter: Prof. Dr. Axel Schnuch

Anlass des Vorhabens

Kontaktallergien gehören zu den sehr häufigen Unverträglichkeitsreaktionen bei Menschen in Deutschland. Während die Wirkung von typischen Kontaktallergenen auf die Haut gut bekannt und auch hinreichend erforscht ist, wurde bisher der Frage nach der Verursachung von Kontaktekzemen durch inhalative Exposition wenig Beachtung geschenkt. Viele der häufigen Kontaktallergene wie Duftstoffe, Terpene oder bestimmte Biozide stellen Stoffe dar, die insbesondere in der Innenraumluft häufig anzutreffen sind. Bekannt war ebenfalls, dass solche Kontaktallergene über den Luftpfad, wenn sie beispielsweise in Sprühnebeln oder sonst in hohen Konzentrationen in der Luft vorkommen, zu einem aerogenen Kontaktekzem führen können (an den Kontaktstellen mit den Allergenen). Generalisierte Ekzeme (an der gesamten

Haut) sind hingegen relativ seltene Erkrankungen, die nach einer Aufnahme des Allergens in den Organismus auftreten können. In einer Vorstudie, die ebenfalls vom UBA gefördert wurde (FKZ 299 61 219), zeigte sich gerade im Kollektiv der Patienten mit einem generalisierten Ekzem ein hoher Anteil von Duftstoffallergikern. Auch für gegenüber Terpentinöl sensibilisierte Personen traf dies zu.

Des Weiteren liegen in der Literatur einzelne Berichte über das Auftreten einer bronchialen Symptomatik nach Inhalation von Kontaktallergenen vor.

Unklar war jedoch, in welchem Maße auch eine Exposition über die Atemluft zu allergischen Symptomen an der Haut führen kann.

Ziel des Vorhabens und Vorgehen

Der Informationsverbund dermatologischer Kliniken (IVDK) verfügt über das epidemiologische Instrument, mit welchem der Frage nachgegangen werden sollte, in wieweit Typ-IV-Allergene, die im Innenraum eine Rolle spielen, für die Auslösung von Kontaktallergien von Bedeutung sind. Der IVDK stellt ein Netzwerk von Hautkliniken in Deutschland, Österreich und der Schweiz dar. Routinemäßig werden jährlich knapp 10 000 Datensätze von Patienten dermatologischer Kliniken ausgewertet. Dies sind Basisdaten wie Alter, Geschlecht und Beruf, wie auch die Epikutan-Testergebnisse (Sensibilisierungen), die Manifestation der Erkrankung (Diagnose und Lokalisation) sowie die vermutete kausale Exposition.

Es sollte der Frage nachgegangen werden, ob und in welchem Ausmaß Personen mit einer Hautsensibilisierung durch eine inhalative Allergen-Exposition das Risiko einer Erkrankung eingehen, wobei dies deshalb von großer Bedeutung ist, weil insbesondere in Innenräumen eine breite und z.T. individuell nicht gezielt vermeidbare Exposition gegenüber bestimmten - auch allergenen - Stoffen besteht. Das Augenmerk sollte auf inhalative Exposition gerichtet werden, da das mögliche Auftreten inhalativ verursachter Kontaktekzeme epidemiologisch bisher nicht untersucht wurde.

Für das Forschungsprojekt wurden die routinemäßig erhobenen Informationen durch weitere Fragen nach typischen Expositionsszenarien (Innenraumbeduftung, frisch gestrichene Räume, neue Holzmöbel u.a.) und eine Einschätzung der anzunehmenden inhalativen oder auch oralen Allergenexposition erweitert.

Ergebnisse des Vorhabens

Häufigste Allergene:

Daten von 23963 Patienten gingen in die Auswertung ein. Die häufigsten Allergene - gemessen an den Sensibilisierungshäufigkeiten - waren Nickel mit 17,0%, der Duftstoff-Mix mit 6,9%, Perubalsam mit 6,7%, Kalium-Dichromat mit 5,3% und Kolophonium mit 4,6%. Weitere potentiell luftgetragene Allergene finden sich ebenfalls in der „Hitliste“ der Allergene: Kompositen-Mix (ein Gemisch aus allergenen Substanzen verschiedener Korbblütler) mit 2,3%, die Isothiazolinone (MCI/MI) mit 2,1%, Terpentinöl mit 1,6% und Epoxidharz mit 1,5%.

Neue Kontaktstoffgruppen als Ekzemursache:

Nur in 146 Fällen (0,6% des Kollektivs) wurde die Ursache des Ekzems in einer der neu für diese Studie abgefragten Expositionen (neu bezogene Neubauten, Innenraumbeduftung, frisch gestrichene Räume, neue Holzmöbel, neue Textilmöbel, Verwendung von Weichspülern) vermutet. Es ist aber nicht auszuschließen, dass die tatsächliche Zahl der Fälle größer ist, da sowohl Arzt als auch Patient bei Ekzemen ganz überwiegend an einen ursächlichen direkten Hautkontakt mit dem Allergen denken und möglicherweise zu selten an eine alternative inhalative Exposition - was allerdings verständlich ist, denn weder in der Ausbildung noch in Lehrbüchern oder Fachartikeln wird dieser Exposition Beachtung geschenkt.

In 411 Fällen wurde die ursächliche Rolle einer Exposition gegenüber Farben vermutet und in 499 Fällen gegenüber Pflanzen. Nur in 49 Fällen wurde eine Exposition gegenüber Pestiziden/Herbiziden als ursächlich vermutet.

Generalisiertes Kontaktekzem:

In 2522 Fällen wurde für die Lokalisation der Hautveränderungen „generalisiert“ angegeben. Bei genauerer Analyse und Ausschluss von Fällen, die auf eine orale Verursachung oder ein Arzneimittelexanthem hindeuteten, blieb ein Kollektiv von 1528 Patienten übrig. Hierbei bietet die Liste der Abschlussdiagnosen ein sehr heterogenes Bild, wobei das allergische Kontaktekzem mit nur 18,7% eher selten diagnostiziert wurde. Demgegenüber wurde in 47,7% der Fälle „Ausschluss allergisches Kontaktekzem“ als Begründung für die Durchführung des Epikutantests angegeben. Dies deutet auf ein - hinsichtlich seiner Verursachung - sehr unscharf charakterisiertes Krankheitsbild hin. Hinsichtlich der vorliegenden Sensibilisierungen

waren Kosmetika-assoziierte Allergene in diesem Unterkollektiv *nicht* häufiger vertreten als im Gesamtkollektiv. Für Duftstoffe oder das Konservierungsmittel Methyl-dibromoglutaronitril/Phenoxyethanol (MDBGN/PE oder Euxyl K400) wurde in diesem Kollektiv nicht häufiger eine Sensibilisierung festgestellt. Lediglich der Duftstoff-Mix II ist bei den Frauen tendenziell (aber nicht signifikant) erhöht: 5,0% in diesem Unterkollektiv verglichen mit 4,5% im Gesamtkollektiv.

Eine signifikante Erhöhung wurde in diesem Kollektiv („generalisiertes Ekzem“) lediglich für die Kalium-Dichromat-Allergie bei Frauen festgestellt. Sie trat in diesem Unterkollektiv in 9,1% der Fälle auf, verglichen mit 4,9% im Gesamtkollektiv. Dieses Phänomen bleibt hinsichtlich seiner Ursache ungeklärt. Eine mögliche Ursache wäre die Exposition gegenüber chromathaltigem Hausstaub.

Inhalative Allergenaufnahme:

Das Kollektiv, bei dem eine *inhalative Allergenaufnahme* als ursächlich verdächtigt wurde, ist mit 229 Fällen im Vergleich zum Gesamtkollektiv sehr klein (1%). Bei 40% wurde in diesen Fällen ebenfalls die Diagnose „atopische Dermatitis“ angegeben. Im Gesamtkollektiv war dies nur in 16,6% der Fälle der Fall. Als ursächliche Expositionen wurden häufiger in dieser Untergruppe als im Gesamtkollektiv genannt: Kleber, Desinfektionsmittel, Friseurstoffe, Pflanzen und Hölzer und sonstige Chemikalien.

Bei den Sensibilisierungen treten Benzoylperoxid mit 13,2% (versus <1% im Gesamtkollektiv) und Ammoniumpersulfat mit 10,8% (versus <1% im Gesamtkollektiv) hervor.

Bei den Frauen führten die Allergene Nickel, Duftstoffe (Duftstoffmix I und II und HMPCC (Lyrall)), Kalium-Dichromat, Kompositen-Mix, Formaldehyd sowie das Konservierungsmittel MDBGN/PE häufiger als im Gesamtkollektiv zu einer positiven Reaktion im Epikutantest.

Bei den Männern (n=52) imponierten Kolophonium mit 9,7% (versus 4,0% im Gesamtkollektiv), Epoxidharz mit 6% (versus 2,4%) und das auch industriell (z.B. in Kühlschmiermitteln) eingesetzte Biozid MDBGN (12,5% versus 5,5%).

Aufgrund des sehr kleinen Kollektivs (von den 229 Fällen müssen die 91 Fälle mit atopischer Dermatitis noch abgezogen werden) liegt das entscheidende Ergebnis nicht in diesem Sensibilisierungsmuster, sondern in der Tatsache, dass diese Ursache nur in <1% der Fälle des Gesamtkollektivs überhaupt von den behandelnden Ärzten in Betracht gezogen wurde. Für definitive Aussagen zur Verursachung bei vermuteter inhalativer Allergenaufnahme ist das Kollektiv dieser Untergruppe zu klein.

Inhalative Allergenaufnahme und die Auslösung allergischer Reaktionen:

In einer bisher unveröffentlichten Studie, welche vom IVDK in Zusammenarbeit mit der Abteilung Arbeitsmedizin und der Hautklinik der LMU München durchgeführt wurde, wurden Patienten, die im Epikutantest auf Isoeugenol (n=10) und gegenüber Lyrall (n=10) positiv reagiert hatten, in einer Inhalationskammer für eine Stunde gegenüber sehr hohen Dosen (1000 µg/m³) Isoeugenol und Lyrall exponiert. Die hohe Dosis wurde gewählt, um die Kürze der Exposition zu kompensieren. In der Realität ist die Expositionsdosis in den meisten Fällen wahrscheinlich niedriger, aber die Exposition unter bestimmten Umständen dafür wesentlich länger.

Bei keinem der gegen die Kontaktallergene sensibilisierten Probanden wurden subjektive oder objektiv gemessene Veränderungen in der Atemfunktion beobachtet. Allerdings entwickelten 2 der 20 Exponierten in der Folge ein Aufflackern („flare up“) eines (hämatogenen) Kontaktekzems in alten Ekzembezirken. Eine Wiederholung der Exposition mit einer „realistischen“ Dosis (10µg/m³) führte zu keinen Hautreaktionen.

Mit dem ersten Ergebnis wurde die bisherige Einschätzung bestätigt, dass Duftstoffe als Kontaktallergene nicht an den Atemwegen wirken. Dies widerspricht allerdings nicht der Beobachtung, dass es bestimmte Personen, insbesondere mit einer Prädisposition für eine bronchiale Hyperreaktivität, gibt, die auf eine inhalative Duftstoffexposition mit Reizreaktionen (z.B. Husten, Atemnot) reagieren.

Diese Einschätzung der nicht allergischen Reaktion, aber erhöhten Reaktivität der Atemwege wird gestützt durch Befunde anderer epidemiologischer Studien (nach Befragung mittels Fragebogen), wonach eine Duftstoffallergie (wie auch ein Handekzem) signifikant mit einer (anamnestisch angegebenen) Atemwegssymptomatik assoziiert war. Je mehr Sensibilisierungen auch gegen andere Kontaktallergene vorliegen, umso häufiger klagten Patienten über Atemwegs-Symptome. Nach gegenwärtigen Erkenntnissen scheinen Kontaktallergien und vermehrt auftretende respiratorische Symptome voneinander unabhängige Manifestationen einer bestimmten Disposition zu sein. Ein allergischer Mechanismus wird allerdings nicht vermutet.

Mit dem zweiten Ergebnis - des Aufflackerns eines alten Ekzems nach Exposition - wurde die prinzipielle Möglichkeit der inhalativen Verursachung eines Kontaktekzems durch Kontaktallergene, wie z.B. durch Duftstoffe, bestätigt.

Aerogene Kontaktekzeme:

Nur in 171 Fällen wurde ein aerogenes Kontaktekzem diagnostiziert. Dieses Kollektiv ist allerdings trotz seiner geringen Größe recht gut charakterisiert. Berufsdermatosen sind häufiger vertreten als im Gesamt-Kollektiv (35,1% versus 14,1%). Im Fallkollektiv finden sich vermehrt jüngere Patienten im Vergleich zum Gesamtkollektiv. Die dominierende Ekzemlokalisierung ist das Gesicht (66%). Das leichte Überwiegen der Patienten mit atopischer Dermatitis ist durchaus plausibel, denn bei der atopischen Dermatitis ist die Rolle einer aerogenen Exposition belegt. Allerdings handelt es sich in solchen Fällen meist um großmolekulare Allergene und kaum um Kontaktallergene.

Die Zuordnung dieser Patienten zur Gruppe des aerogenen Kontaktekzems könnte vielleicht in einigen Fällen fälschlich erfolgt sein (nicht aerogenes Kontaktekzem, sondern aerogene atopische Dermatitis).

Von den weitaus häufiger aufgetretenen Gesichtsekzemen (n=2870) ist ein bestimmter Teil auf aerogene Verursachung zurückzuführen. Bei den Frauen ist dies nicht sehr deutlich, denn die signifikant in diesem Kollektiv erhöhten Stoffe sind in Kosmetika enthalten (Duftstoffmix, der Duftstoff Lyral® und das Konservierungsmittel DBDCB/PE). Bei dem Kollektiv der Männer wird allerdings deutlich, dass hier die Verursachung aufgrund des Allergenspektrums (Epoxidharze, Kolophonium, Terpentin) im Wesentlichen aerogenen Ursprungs sein muss, da diese Substanzen üblicherweise nicht auf die Haut aufgebracht werden.

Auch Pflanzenallergene (Kompositen-Mix) führten in bestimmten Berufsgruppen (Gärtner/Landwirte) häufiger zu aerogenen Ekzemen.

Exposition gegenüber Inhaltstoffen von Farben

Biozide stellen neben Epoxidharzen die wichtigsten Allergene in Farben dar. Im Fall der als Biozid verwendeten Isothiazolinone Chlor-Methylisothiazolinon und Methylisothiazolinon (MCI/MI) führte eine Deklarationspflicht für Konzentrationen über 15 ppm in Kosmetika sowie das Umweltzeichen „Blauer Engel“ für Dispersionsfarben (Vorgaben zu Menge und Art des verwendeten Konservierungsmittels) zu einer deutlichen Abnahme der Sensibilisierungen gegen diese Stoffe. Bei diesen Substanzen waren Mitte der 90er Jahre gehäuft aerogene Kontaktekzeme aufgetreten.

Der Grund für die immer noch erhöhten Sensibilisierungsraten im Kollektiv der Farbenexponierten könnte sein, dass die Allergie nicht mehr wie früher von dem Gemisch MCI/MI aus-

geht, sondern von einer neuen Mischung von nicht chloriertem Methylisothiazolinon (MI) und Benzisothiazolinon (BIT), welche vermehrt in Farben eingesetzt wird und ebenfalls im „Farben-Kollektiv“ gehäuft Allergien auslöste. Die Sensibilisierungen gegenüber BIT hatten sich bisher in Grenzen gehalten und waren neben der Farbenexposition u.a. auf Kühlschmiermittelexposition zurückzuführen.

Schlussfolgerungen

Luftgetragene Kontaktallergene und *aerogene* Verursachung

Bei bestimmten Expositionen spielen *aerogen/dermal* wirkende Allergene eine wichtige Rolle. Sie rufen ein Ekzem an der ungeschützten Haut hervor - meist im Gesicht. Es handelt sich bei den Allergenen um teilweise hochreaktive Chemikalien (Epoxidharze, Biozide, Kolophonium), die vor allem im handwerklich/industriellen Bereich eingesetzt werden. Ihr Einsatz im Heimwerkerbereich kann aber ebenfalls zu Hautallergien führen. *Aerogen/dermal* wirkende Pflanzenallergene kommen sowohl im privaten als auch im beruflichen Bereich vor.

Für die Primärprävention von Allergien ist beim gegenwärtigen Stand der Technik ein Austausch der pathogen wirkenden Allergene (Epoxidharze, Kolophonium) nicht möglich. Bei Pflanzen ist dies praktisch unmöglich. Lediglich bei den z.B. in Farben eingesetzten Bioziden sollte die Suche nach und der Ersatz durch wenig allergen wirkende Biozide fortgesetzt werden.

Luftgetragene Kontaktallergene und *inhalative* Verursachung allergischer Symptome

Die *inhalative* Allergenaufnahme von Kontaktallergenen stellt im Sinne der klassischen Allergologie **keine** Ursache eines Kontaktekzems dar. Daher wird dieser Verursachungsmechanismus nicht automatisch von den Ärzten in Betracht gezogen. Dies kann ein Grund für die geringe Anzahl von im Sinne der Fragestellung relevanten Fällen sein.

Aus der vorgelegten Studie kann der Schluss gezogen werden, dass eine krankheitsrelevante Exposition gegenüber Kontaktallergenen, die über die Inhalation zu einem hämatogenen Ekzem führen, nur in sehr wenigen Einzelfällen in Betracht kommt. In solchen Fällen kann jedoch davon ausgegangen werden, dass der beschriebene pathogene Mechanismus tatsächlich existiert. Fallberichte aus der Literatur, sowie die Ergebnisse einer Inhalationsstudie der LMU-München, bei welcher Probanden hohen Duftstoffkonzentrationen eines allergenen Duftstoffs ausgesetzt waren, deuten darauf hin.

In der Regel stellt die Exposition der Bevölkerung mit luftgetragenen Kontaktallergenen **auch bei Allergikern** keine Gefährdung dar, allergische Symptome aufgrund einer Aufnahme über Inhalation zu entwickeln. Es gibt allerdings seltene Ausnahmen, insbesondere bei extrem hohen Konzentrationen.

Auf Grund der vorgelegten Ergebnisse verdienen drei Substanzen (bzw. Stoff-Gemische) eine besondere Beachtung als möglicherweise aerogen/inhalativ wirkende Kontaktallergene, nämlich *Duftstoffe*, *Chromat-Ionen* (Exposition noch unklar) und *Perubalsam* (enthält Inhaltsstoffe, die zur Parfümierung des Tabaks verwendet und mit dem Rauch inhaliert werden). Bei Sensibilisierungen gegen diese Stoffe und ursächlich ungeklärten, rezidivierenden Ekzemen sollten Arzt und Patient auch die inhalative Exposition in Betracht ziehen.