

Allergien durch verbrauchernahe Produkte und Lebensmittel

Stellungnahme Nr. 001/2007 des BfR vom 27.09.2006

Allergien stellen weltweit eines der größten gesundheitlichen Probleme dar. Sie beeinträchtigen die Lebensqualität eines großen Teils der Bevölkerung und haben erhebliche volkswirtschaftliche Auswirkungen. Allein 40,8 % der in der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KIGGS)¹ untersuchten Kinder wiesen, gemessen an spezifischen IgE-Antikörpern gegen Nahrungs- und inhalative Antigene, eine Sensibilisierung gegen mindestens ein Allergen auf. Gegenüber Nahrungsmitteln sind 20,2 % der Kinder und Jugendlichen sensibilisiert. 16,7 % aller Kinder und Jugendlichen leiden nach dieser Studie aktuell unter einer allergischen Erkrankung.

Die Zahl der allergischen Erkrankungen steigt und weist in Deutschland regionale Unterschiede auf. Als allergische Erkrankungen bezeichnet man spezifische immunologische Abwehrreaktionen. Hierbei gibt es verschiedene Typen der immunologisch-allergischen Reaktion. Luftgetragene Allergene und Lebensmittel lösen meist eine Typ I Reaktion aus, die sich meistens in saisonal oder auch ganzjährig auftretendem Schnupfen, Nesselsucht, Asthma bronchiale, einer allergischen Entzündung der Lungenbläschen äußert. In seltenen Fällen können Überempfindlichkeiten gegenüber bestimmten Substanzen auch lebensbedrohliche Sofortreaktionen (anaphylaktischer Schock) hervorrufen. Allergien an der Haut (Kontaktallergie Typ IV) können durch verschiedene Inhaltsstoffe in verbrauchernahen Produkten wie Kosmetika, Kleidung oder Spielzeug sowie durch Lebensmittel und Lebensmittelzutaten ausgelöst werden. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) wurde in Vorbereitung des Nationalen Aktionsplans gegen Allergien vom Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) gebeten, den gegenwärtigen wissenschaftlichen Kenntnisstand hinsichtlich Allergien, die durch verbrauchernahe Produkte und Lebensmittel ausgelöst werden können, darzustellen.

1 Definitionen

Unter einer Allergie versteht man eine Überempfindlichkeitsreaktion, die durch immunologische Mechanismen ausgelöst wird.

Allergische Reaktionen können sich als Allergien des Typs I bis IV manifestieren (nach der Einteilung von Gsell und Coombs):

Typ-I-Reaktionen sind IgE-vermittelte Reaktionen, die mit der Freisetzung von gespeicherten Mediatoren (z.B. Histamin) aus Mastzellen und der Freisetzung von neu gebildeten Mediatoren (z.B. Leukotriene, Prostaglandine und plättchenaktivierender Faktor) oder der Freisetzung von Zytokinen (z.B. IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF) einhergehen. Ihre klinischen Erscheinungsformen sind Rhinitis, Asthma, Urtikaria, Diarrhö und der anaphylaktische Schock.

Die nachfolgenden Abbildungen veranschaulichen die komplexen Interaktionen bei der Auslösung einer IgE-vermittelten Typ-I-Reaktion bei Asthma und bei einer allergischen Reaktion im Gastrointestinaltrakt.

¹ KIGGS, durchgeführt vom Robert Koch-Institut, <http://www.kiggs.de/>

Abbildung 1: Asthma-Auslösung²

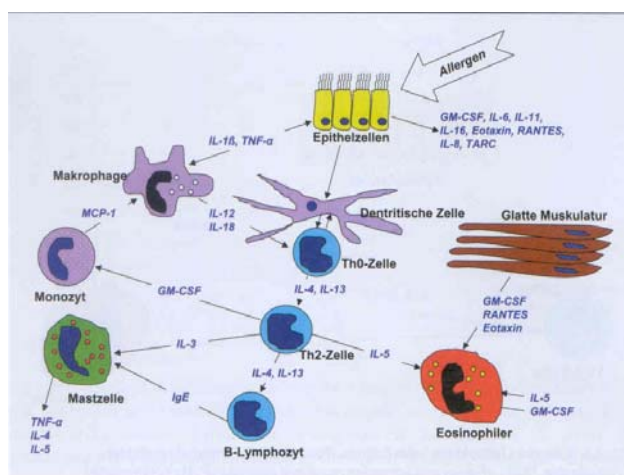
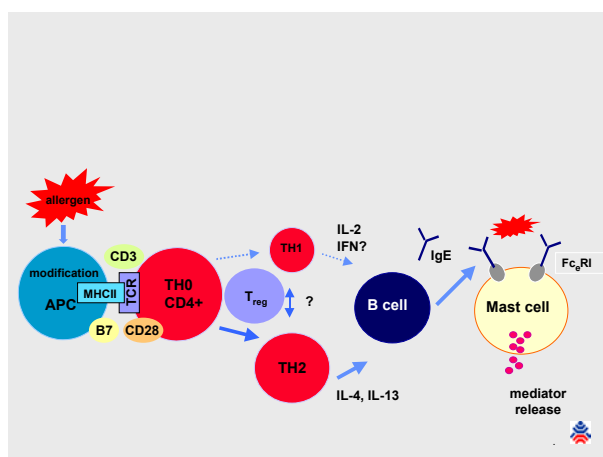


Abb. 2 ▲ Zytokinnetzwerk bei Asthma. (Nach [2]; TNF: Tumornekrosefaktor, IL: Interleukin, GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor, RANTES: „regulated on activation T-cell expressed and secreted“, MCP: Monozytenchemotaktisches Protein, TARC: „thymus and activation regulated chemokine“, Th: T-Helferzelle)

Abbildung 2: Allergie im Gastrointestinaltrakt³



Typ-II-Reaktionen sind antikörpervermittelte zytotoxische Reaktionen. Die zytotoxische Wirkung resultiert aus der Aktivierung von Komplement, der Bindung an F_c -Rezeptoren von Killerzellen und/oder der Förderung der Immunphagozytose. Typ-II-Reaktionen spielen bei der Schädigung des Blutbildes, des Knochenmarks, bei Leberschädigungen und bei einer Schädigung der Schilddrüse eine Rolle.

Allergien des **Typs III** äußern sich in Glomerulonephritis, Arthralgien, Urtikaria, gelegentlich auch in Zytopenien. Zugrunde liegen Immunkomplexreaktionen, bei der polyvalente Antigene

² entnommen aus: M. Schmidt (2006): Asthma bronchiale, Der Internist 47, 835-852, nach Barnes PJ (2003), Pathophysiology of asthma. Eur Respir Mon 23: 180-194.

³ entnommen aus: Vortrag Prof. Vieths, PEI, anlässlich des Fachgesprächs „Bewertung der Allergenität von Lebensmittelinhaltsstoffen einschließlich neuartiger Lebensmittel“ im BfR am 12.09.2006.

mit Antikörpern zu einer Vernetzung führen, sowie die Fähigkeit der gebildeten Antikörper, Komplement zu aktivieren. Gelangen die Komplexe ins Gewebe, ist eine lokalisierte Entzündung (Artus-Phänomen) die Folge. Bleiben die Komplexe in der Blutbahn, können sie sich dort ablagern, wo physiologischerweise Filtrationsvorgänge wie in den Glomerula der Niere stattfinden.

Allergien des **Typs IV** sind keine antikörpervermittelten Reaktionen. Typ-IV-Reaktionen werden durch T-Zellen hervorgerufen, auf deren Oberfläche ein Antigen an Rezeptoren gebunden wird. Zusammen mit MHC II-Strukturen erfolgt eine Aktivierung von CD4-Zellen, welche im Kontext mit MHC I-Strukturen zu einer Aktivierung von CD8-Zellen führt. Aktivierte CD4-Zellen können präinflammatorische Zytokine ausschütten (IFN γ , GM-CSF, TNF β , IL-3, -4, -5, -8), während CD8-Zellen zytotoxisch gegenüber antigentragenden Zellen wirken. Die Kontaktsensibilisierung ist das bekannteste Beispiel einer allergischen Typ-IV-Reaktion.

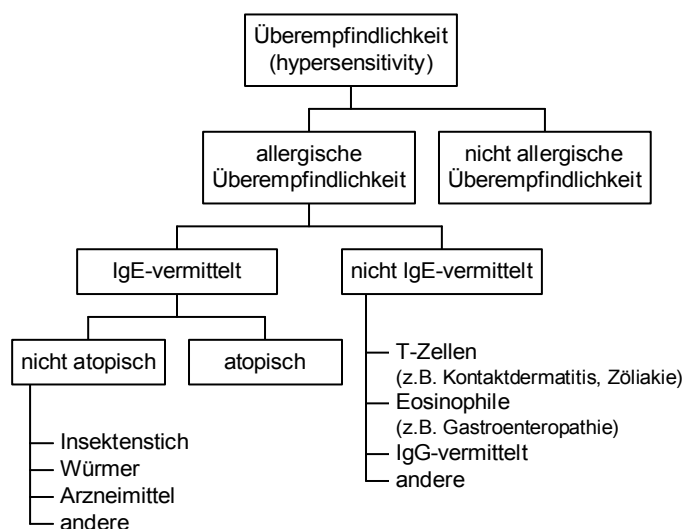
Allergene sind **Antigene**, welche die immunologisch ausgelöste Überempfindlichkeit stimulieren. Meist handelt es sich um Proteine, die oft eine Kohlenhydratseitenkette besitzen.

Als **Atopie** wird die persönliche oder familiäre Neigung bezeichnet, als Antwort auf kleine Dosen eines Allergens IgE zu produzieren. Die typischen Manifestationen sind Asthma, Rhinokonjunktivitis oder ekzematöse Dermatitis.

Anaphylaxie ist eine schwere lebensbedrohliche, generalisierte oder systemische Überempfindlichkeitsreaktion, die sowohl nicht allergisch als auch allergisch ausgelöst sein kann. Es kann zu Todesfällen kommen. Bekannt sind Reaktionen auf Erdnüsse mit tödlich verlaufendem Ausgang.

Die im Folgenden verwendeten Begriffe lehnen sich an die Vorschläge der World Allergy Organization, Nomenclature Review Committee (Johansson et al., 2004) bzw. der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (Johansson et al., 2001) an. Alle Lebensmittelunverträglichkeiten fallen nach diesen Definitionen unter den Oberbegriff „Überempfindlichkeit“ (food hypersensitivity), die sich in eine allergische und eine nicht allergische Überempfindlichkeit einteilen lässt (siehe Graphik).

Abbildung 3: Unterschiede zwischen allergischer und nicht allergischer Überempfindlichkeit



Mit einer **allergischen Überempfindlichkeit** bezeichnet man objektivierbare und reproduzierbare Symptome oder Zeichen, hervorgerufen durch die Exposition gegenüber einem bestimmten Stimulus in einer Dosis, die von gesunden Personen vertragen werden würde.

Bei **nicht allergischer Überempfindlichkeit** sind immunologische Mechanismen nicht nachweisbar. Klinisch wird auch der Begriff „**Pseudoallergie**“ benutzt.

Im Weiteren wird in der Regel von allergischen Überempfindlichkeitsreaktionen gesprochen. Stoffe aus verbrauchernahen Produkten können bei Hautkontakt eine allergische Kontaktdermatitis (Typ IV-Allergie) auslösen. Ebenso können Substanzen, die aus Produkten in die Luft freigesetzt werden, über Hautkontakt (Typ IV-Allergie) oder den Kontakt mit den Atemwegen (Typ I-Allergie) allergische Überempfindlichkeiten stimulieren. Auch Stoffe in Lebensmitteln können eine orale Allergisierung (Typ I-Allergie) auslösen. In den folgenden Ausführungen über die Kennzeichnung von nicht allergenen Lebensmittelbestandteilen und über Zusatzstoff-Überempfindlichkeitsreaktionen werden auch nicht allergische Überempfindlichkeiten angesprochen. Zu diesen nicht immunologischen Reaktionen zählen die so genannten pseudoallergischen Reaktionen sowie Reaktionen, die durch biogene Amine hervorgerufen werden oder aufgrund von Enzymdefekten auftreten. Der Mechanismus dieser nicht immunologischen Reaktionen ist in den meisten Fällen unbekannt (EFSA, 2004).

Das klinische Erscheinungsbild der pseudoallergischen Reaktionen gleicht den immunvermittelten Reaktionen. Es können schwere, zum Teil lebensbedrohliche Symptome auftreten. In beiden Fällen sind die gleichen Mediatorsysteme (beispielsweise Mediatoren aus Gewebemastzellen wie Histamin und Leukotriene) beteiligt. Während die Mediator-Freisetzung bei der immunvermittelten Reaktion durch eine Antigen-Antikörper-Reaktion an der Mastzellmembran ausgelöst wird, werden die Mediatoren bei der pseudoallergischen Reaktion durch pharmakologische Mechanismen freigesetzt (Kreft et al., 1995). Die so genannte Pseudoallergie ist für das auslösende Agens nicht spezifisch. Sie kann bereits bei der ersten Exposition ohne vorhergehende Sensibilisierung auftreten. Auslöser pseudoallergischer Reaktionen sind in der Regel niedermolekulare Stoffe, die in Lebensmitteln natürlicherweise vorkommen oder zugesetzt sein können. Berichte über Unverträglichkeitsreaktionen, die mit natürlichen Lebensmittelbestandteilen oder Zusatzstoffen in Zusammenhang gebracht werden, wurden mehrfach vom ehemaligen wissenschaftlichen Lebensmittelausschuss der EU-Kommission SCF (SCF 1982, 1995) sowie vom Gremium für diätetische Produkte, Ernährung und Allergien (NDA) der europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) bewertet (EFSA, 2004).

2 Verbrauchernahe Produkte

Substanzen in Produkten, die in Kontakt mit der Haut kommen, spielen als exogene Faktoren bei der Auslösung von allergischen Kontaktekzemen (Typ-IV-Allergien) im privaten Bereich, aber auch bei Berufsdermatosen, eine wichtige Rolle. Berufsbedingte Hauterkrankungen stehen seit vielen Jahren in Deutschland sowie in anderen europäischen Ländern mit etwa 25 % an der Spitze aller angezeigten Berufserkrankungen.

Die wichtigsten Produkte sind für Verbraucher im Zusammenhang mit Hautkontakt kosmetische Mittel und Bekleidungstextilien; aber auch andere Produkte mit intensivem Hautkontakt wie Schuhe, Handschuhe und Spielzeug sind zu betrachten. Gesondert zu nennen sind Tätowierungen, bei denen die Hautbarriere ausgeschaltet ist. Effektive Prävention ist durch Identifizierung und Eliminierung bzw. Limitierung der Allergene möglich. So führte beispielsweise die Begrenzung der Nickel-Exposition durch Modeschmuck (s. u.) in Dänemark und Deutschland bereits zu einer deutlichen Verminderung der Nickel-Allergie bei jungen Frauen

und Männern (Jensen et al., 2002). Aus regulatorischer Sicht ist bei Allergenen in kosmetischen Mitteln eine entsprechende Kennzeichnung üblich, damit bereits sensibilisierte Personen den Kontakt vermeiden können.

Neben den Substanzen, die ausschließlich über Hautkontakt aufgenommen werden, sind insbesondere Duftstoffe zu beachten, die in vielfältiger Weise in kosmetischen Mitteln und Bedarfsgegenständen inklusive Wasch- und Reinigungsmitteln eingesetzt und über die Atemwege aufgenommen werden. Bisher ist unklar, ob hautsensibilisierende Duftstoffe bei inhalativer Exposition zu respiratorischen Allergien oder zu allergischen Kontaktekzemen führen können. Es wurde berichtet, dass besonders empfindliche Personengruppen – wie Asthmapatienten, Atopiker sowie Personen, deren Beschwerden in Zusammenhang mit der „Multiple Chemical Sensitivity“ und dem „Sick Building Syndrome“ gebracht werden – gegenüber Duftstoffen Unverträglichkeitsreaktionen zeigten. Allerdings ist bei den beiden letztgenannten Erkrankungen ein primär toxikologischer Mechanismus umstritten. In einem Hintergrundpapier des Umweltbundesamtes (UBA) wird auf ein epidemiologisches Forschungsvorhaben des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK, Göttingen) hingewiesen, in dem Reaktionen auf Duftstoffe untersucht werden sollen (UBA, 2006). Weiterhin ist der Einfluss des Passivrauchens auf die Asthmaentwicklung bei Kindern von Bedeutung.

2.1 Epidemiologische Erkenntnisse

Der Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK) wertet Daten aus, die von 40 Hautkliniken aus Deutschland, Österreich und der Schweiz stammen, und erstellt in regelmäßigen Abständen Listen mit Allergenen, geordnet nach deren Häufigkeit (Schnuch et al., 2004; Straff und Schnuch, 2006). Beispielsweise wurde auf der Basis von Daten aus 1999 bei 1.648 von 9.266 getesteten Patienten dermatologischer Kliniken aufgrund einer positiven Epikutantestreaktion ein manifestes allergisches Kontaktekzem diagnostiziert. Dies entspricht, je nach Modell der Extrapolation des getesteten Patientenkollektivs auf die Normalbevölkerung, einer Inzidenz (Neuerkrankungsrate) von drei („medium case scenario“) bis sieben („worst case scenario“) Fällen pro 1.000 und Jahr. Die bei ausgewählten Berufsgruppen ermittelten Inzidenzen liegen allerdings deutlich höher.

Zur Inzidenz des allergischen Kontaktekzems in der Allgemeinbevölkerung gibt es nur grobe Abschätzungen, umfassende Studien wurden bisher nicht durchgeführt (Schnuch et al., 2004). Im Gesundheitssurvey 2000 wurden nicht vorselektierte Patienten vom Hautarzt nach dem Auftreten eines allergischen Kontaktekzems befragt. Auf Grundlage dieser Umfrageergebnisse wurde eine Lebenszeitprävalenz von etwa 15 % und eine Jahresprävalenz von etwa 7 % ermittelt (Hermann-Kunz, 2000). Dagegen kam der IVDK auf Basis von Epikutantests, die zwischen 1992 und 2000 an insgesamt 78.067 Patienten durchgeführt wurden, in Abhängigkeit vom gewählten Extrapolationsmodell zu einer 9-Jahres-Prävalenz von 7 % („medium case scenario“) bzw. 16,6 % („worst case scenario“) für die Gesamtbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland (Schnuch et al., 2004). Die Analyse der Sensibilisierungen in diesem Patientenkollektiv, extrapoliert auf die Gesamtbevölkerung, ergab ein Ranking der Stoffe, die am häufigsten Sensibilisierung auslösen. Die Rangliste wurde von Nickel (2,3 %) angeführt, gefolgt von einem Duftstoff-Mix (1,8 %), Perubalsam (1,3 %), p-Phenylendiamin (0,7 %) und Kaliumdichromat (0,6 %). 2004 waren die zehn häufigsten Auslöser positiver Testreaktionen bei Patienten mit allergischem Kontaktekzem (Hitliste) Nickel, Duftstoff-Mix, Perubalsam, Kobaltchlorid, Kaliumdichromat, Kolophonium, Amerchol L 101 (Wollwachsalkohol), p-Phenylendiamin, Quecksilberamidchlorid und Methyltribromglutarnitril/ Phenoxyethanol (Oppel und Schnuch, 2006).

2.2 Dosis-Wirkungsbeziehung

Quantitative Aussagen der Risikobewertung im Sinne von Dosis-Wirkungsbeziehungen und Auslöseschwellen („thresholds“) sind im Bereich Kontaktallergien und verbrauchernahe Produkte derzeit nur sehr begrenzt möglich. Das Problem beginnt bereits mit der Definition der Expositionsdosis beim Menschen. Nur bei Zubereitungen wie Farben, Waschmitteln und kosmetischen Mitteln lassen sich Bezüge zwischen dem Gehalt einer Substanz im Produkt (Konzentration) und der Exposition herstellen. Dabei sind jedoch zusätzlich die Gebrauchsbedingungen zu berücksichtigen. Bei Bedarfsgegenständen wie Bekleidung und Spielzeug ist nur der Anteil des Stoffes für die Expositionsabschätzung bedeutend, der aus dem Produkt freigesetzt wird (migriert). Derzeit stehen nur einige wenige allgemein akzeptierte Methoden (z.B. für Phthalate in Spielzeug) für die Messung der Migration und kaum Daten aus entsprechenden Messungen zur Verfügung. Hinzu kommt noch das Problem, dass die Messdaten nicht ohne weiteres zur Expositionsabschätzung geeignet sind. Die EU-Kommission hat dieses Defizit erkannt. Zur Gewinnung geeigneter Daten und Methoden wird das Forschungsvorhaben *Compilation, analysis and evaluation of data and methodologies to characterise qualitatively and quantitatively human exposure to chemicals released from consumer products/articles* („ChemTest“) durchgeführt, an dem das BfR beteiligt ist.

Weiterhin sind fundierte Kenntnisse über Dosis-Wirkungsbeziehungen sowohl für die sensibilisierende als auch allergieauslösende Wirkung der betreffenden Substanzen beim Menschen für quantitative Risikobewertungen erforderlich. Bereits sensibilisierte Individuen stellen im Hinblick auf das Allergiegesehen eine besonders zu berücksichtigende Gruppe dar. Bisher sind allerdings nur für wenige Modellsubstanzen Daten über Dosis-Wirkungsbeziehungen verfügbar. Aus den etablierten Testmethoden im Tierversuch ergeben sich in der Regel nur semiquantitative Aussagen. Mehr Dosis-Wirkungsdaten, die auch quantitative Aussagen möglich bzw. sicherer machen, könnten in Zukunft durch einen vermehrten Einsatz des Lymphknotentests zur Verfügung stehen.

2.3 Wichtige Stoffgruppen

Folgende potenzielle Expositionsquellen existieren für die wichtigsten allergenen Stoffe in verbrauchernahen Produkten (Auswahl nach Schnuch et al., 2004):

Nickel: Nickel ist weltweit und auch in Deutschland das bei weitem wichtigste Kontaktallergen. Nach Schätzungen sind bis zu 4,5 Millionen Bundesbürger allein gegenüber diesem Allergen sensibilisiert (Schnuch et al., 2002). Expositionsquellen sind Schmuck, Piercing und Bekleidungszubehör. Für bereits gegenüber Nickel sensibilisierte Personen kann auch eine orale Exposition, beispielsweise aus Kochgeschirr und Wasserkochern, bedeutsam sein (EFSA, 2006).

Duftstoffe: Über 5.000 verschiedene Substanzen sind als Duftstoffe bekannt. Sie werden häufig im Gemisch verwendet, insbesondere in Kosmetika (Parfüms, Shampoos, Cremes, Duschgels, Zahnpasta), Haushaltsprodukten (beispielsweise in Mitteln zur Raumluftaromatisierung und in Teppich-Deodorants), Textilien, Schuhen, Spielwaren etc.

Perubalsam: Perubalsam ist ein Naturprodukt aus dem Wundsekret des Perubalsambauemes, das in kosmetischen Produkten (Seifen, Shampoos, Lippenstiften), Schuhwerk und Tabak zur Aromatisierung verwendet wird.

Chrom bzw. Kaliumdichromat: Chrom bzw. Kaliumdichromat kommt in Zement und anderen Baustoffen, Glasierungen, Farben, Lederbekleidungen, Lederhandschuhen und Lederschuhen sowie Uniformstoffen zum Einsatz.

Kolophonium: Kolophonium ist ein Naturprodukt aus dem Baumharz von Koniferen. Es wird unter anderem für Klebstoffe, Lacke und Druckfarben verwendet.

Methyldibromoglutaritril (MDBGN): Dieser Stoff wird als Konservierungsstoff in Kosmetika (Verwendung inzwischen verboten), Reinigungsmitteln und Ultraschallgel eingesetzt.

p-Phenylendiamin: p-Phenylendiamin wird als Haarfärbemittel, Dispersionsfarbstoffe in Textilien, Alterungsschutzmittel in Gummi sowie in Lacken/Farben, Kunststoffen und als Henna-Zusatz (temporäre Tattoos) verwendet.

Thiurame: Der Substanz-Mix wird als Vulkanisationsbeschleuniger in Gummiprodukten wie Gummihandschuhen, Sprüh- und Klebepflastern oder Insekten-Repellents eingesetzt.

(Chlor)methylisothiazolinon (Isothiazolinon-Gemisch CMI/MI): Der Stoff wird zur Konservierung in Klebern, Wachsen, Lacken/Farben, Ledertextilien, Holzschutzmitteln, Wasser-mischfarben und Kosmetika eingesetzt.

Terpentinöl: Terpentinöl ist als Löse- und Verdünnungsmittel in Lacken, Farben, Schuhcremes, Harzen, Baustoffen etc. bekannt. Für Terpentinöl wurde eine Kreuzallergie zu verschiedenen Duftstoffen und Teebaumöl beschrieben.

Formaldehyd bzw. -liberatoren/harze: Der Stoff wird als Konservierungsmittel in Kosmetika, Bügelfrei-Textilien, Lacken/Farben und Spanplatten eingesetzt.

2.4 Relevante Produkte bzw. Materialien

Im Folgenden werden einige für die Allergieauslösung wichtige Produktbereiche beschrieben:

Bekleidungstextilien

Nach Kenntnissen der Arbeitsgruppe Textilien am BfR werden in deutschen Hautkliniken etwa zu 1 bis 2 % der Kontaktallergien durch Textilien ausgelöst. Der Textilhilfsmittelkatalog enthält etwa 7.000 Zubereitungen von Hilfs- und Ausrüstungsmitteln für Textilien. Dazu kommen noch Farbmittel (Pigmente oder Farbstoffe). Von den 4.000 verschiedenen Farbstoffen sind etwa die Hälfte Azofarbstoffe, aus denen teilweise im Stoffwechsel, möglicherweise aber auch auf der Haut, kanzerogene und allergene Amine freigesetzt werden können. Im Hinblick auf eine Allergieauslösung sind insbesondere die stark sensibilisierenden Dispersionsfarbstoffe wie Dispersionsblau 106 und 124 bedeutsam, die oft gemeinsam vorkommen. Dispersionsblau 106 und 124 können nach Azospaltung auch die ebenfalls stark allergenen Stoffe p-Phenylendiamin oder p-Aminoazobenzol freisetzen. Etwa zwei Drittel aller textilbedingten Allergiefälle werden auf Dispersionsfarbstoffe zurückgeführt (Hatch und Maibach, 1995). Weitere wichtige, in der Kleidung vorkommende Allergene sind Kaliumdichromat (Lederbekleidung), formaldehydfreisetzende Kunstharze (in Bügelfrei-Ausrüstung) und Gummichemikalien wie Thiurame, Dithiocarbamate oder Benzothiazole (in Gummibändern) (Schnuch et al., 2004).

Lederbekleidung inklusive Handschuhe

Kaliumdichromat zählt zu den wichtigsten Kontaktallergenen. Als Allergene spielen möglicherweise bei Schuhen auch Azofarbstoffe sowie p-tert-Butylphenol-Formaldehydharz aus Klebern eine Rolle.

Kosmetische Mittel

Signifikant erhöhte Sensibilisierungsraten fanden sich sowohl bei so genannten auf der Haut verbleibenden „leave-on“ Produkten als auch bei Kosmetika, die abgespült werden („rinse-off“ Produkte), gegenüber folgenden Inhaltsstoffen: Duftstoff-Mix, Perubalsam, MDBGN, Wollwachsalkohole, CMI/MI u.a. (Schnuch et al., 2004). Bei Haarkosmetika, deren Inhaltsstoffe bei Verbrauchern zu Ekzemen an Hals, Kopf und Gesicht führen können, fallen neben den Duftstoffen und Konservierungsmitteln (MDBGN, CMI/MI) vor allem typische „Friseurstoffe“ wie Ammoniumpersulfat, aber auch p-Phenylendiamin und p-Aminophenol als Vorstufen bzw. Abbauprodukte von Haarfärbemitteln und Thiurame als Gummiinhaltsstoffe auf (Schnuch et al., 2004).

Das zuständige wissenschaftliche Gremium der europäischen Kommission (SCCNFP/SCCP) hat aufgrund der vielfältigen Anwendungsbereiche in Kosmetika und anderen Produktgruppen bestimmte Duftstoffe bewertet. In seiner Stellungnahme vom 25.9.2001 drängt es darauf, die Verwendung dieser teilweise stark sensibilisierenden Substanzen zu beschränken bzw. mit bestimmten Auflagen zu versehen.

Haarfarben wurden im wissenschaftlichen Ausschuss „Konsumgüter“ (SCCP) der EU-Kommission bewertet. Dabei zeigte es sich, dass einige der verwendeten Substanzen stark sensibilisierende Eigenschaften besitzen. Dies führt derzeit zu einer entsprechenden Kennzeichnung.

Tätowierungen, Permanent make-up und Henna-Tattoos

Nach Aussagen des IVDK sind Hautreaktionen im Zusammenhang mit Tätowierungen zwar selten, aber im Falle ihres Auftretens in der Regel schwerwiegend. Dabei spielen allergische Reaktionen die größte Rolle. Eine zentrale Bedeutung kommt neben den metallhaltigen Stoffen in Farbmischungen den sensibilisierenden Farbmitteln zu sowie den Aminen, die als Verunreinigungen oder als Spaltprodukte in Tätowiermitteln vorkommen können.

Henna-Tattoos, auch temporäre Tattoos oder Temptoos genannt, sind im Hinblick auf Allergien ein großes Problem. Da bei dieser Technik die Farbmischung auf die Haut aufgetragen wird, stellt sie ein kosmetisches Mittel dar. Henna-Tattoos werden häufig mit dem sensibilisierend wirkenden p-Phenylendiamin abgedunkelt (schwarzes Henna). P-Phenylendiamin ist in der EU bei kosmetischen Mitteln ausschließlich für die Verwendung in Oxidationshaarfarben gestattet. Die Anwendung in Henna-Tattoos ist somit verboten, schwarzes Henna wird dennoch häufig und insbesondere auch bei Kindern für Körperbemalungen benutzt. Zahlreiche Einzelfallstudien in der wissenschaftlichen Literatur belegen allergische Reaktionen im Zusammenhang mit Henna-Tattoos. Eine aktuelle Publikation aus Dänemark beschreibt ernste Hautreaktionen auf Haarfarben bei acht Kindern unter 16 Jahren, von denen sechs eine frühere Reaktion auf schwarze Tattoos hatten (Sosted et al., 2006). Da Henna-Tattoos überwiegend auf Märkten oder an Urlaubsorten angeboten werden, sollte eine verstärkte Aufklärung der Verbraucher erfolgen.

Spielzeug

Das Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products (SCCNFP) der EU-Kommission hatte bereits 1999 in einer Stellungnahme aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes vorgeschlagen, auf die Verwendung von allergisierenden Duftstoffen in

Spielzeug generell zu verzichten. Viele dieser allergisierenden Duftstoffe wurden in der von Dänemark vorgelegten Untersuchung „Mapping of perfume in toys and children's articles“ (ENTR/TOYS/2006/36 vom 27/4/2006) in sieben von zehn untersuchten Produkten identifiziert und quantifiziert. Als Ersatz stehen zahlreiche nicht allergisierend wirkende Duftstoffe zur Verfügung.

Mittel zur Raumluftaromatisierung

Zur Emission von Chemikalien aus Luftverbesserern liegt ein Bericht des Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER) der EU-Kommission vor. Dieses Gremium sieht Unklarheiten in Bezug auf Assoziationen zwischen Krankheitssymptomen und den Emissionen aus Luftverbesserern, die insbesondere bei besonders empfindlichen Personengruppen beobachtet wurden (SCHER, 2006).

Gummiprodukte

Bei Gummiprodukten sind generell zwei Allergieformen bekannt. Die klassische Gummi-Allergie ist eine Typ-IV-Allergie und wird über dermalen Kontakt durch Verarbeitungshilfsstoffe wie Vulkanisationsbeschleuniger (z.B. Mercaptobenzthiazol) ausgelöst. In den letzten Jahren haben jedoch auch Typ-I-Allergien (Soforttyp), die durch natürliche Latex-Bestandteile (Proteine) ausgelöst werden, besondere Beachtung erfahren. Diese Form der Allergie wurde insbesondere bei häufig operierten Kindern (intensiver Schleimhautkontakt mit Medizinprodukten aus Gummi) sowie bei Klinikpersonal (Nutzung gepudertes OP-Handschuhe) beobachtet. Bei gepuderten Handschuhen scheint insbesondere die aerogene Exposition von Bedeutung zu sein. In der Kunststoff-Empfehlung XXI des BfR, Bedarfsgegenstände auf Basis von Natur- und Synthetikgummi, ist folgende Passage enthalten: Um der Gefahr von Allergien vorzubeugen, ist bei Bedarfsgegenständen der Sonderkategorie sowie bei sonstigen Bedarfsgegenständen nach § 2 Abs.6 Nr. 3-6 LFGB aus Naturgummi-Materialien der Gehalt an löslichen Proteinen auf ein Minimum zu reduzieren. Bei Produkten, die aus Naturgummi-Latex hergestellt wurden, sind die Bedarfsgegenstände oder ihre Verpackung mit folgendem Hinweis zu versehen: „Das Erzeugnis ist unter Verwendung von Naturgummi-Latex hergestellt, der Allergien verursachen kann.“ Bei Produkten, die aus Naturgummi hergestellt wurden, sind die Bedarfsgegenstände oder ihre Verpackung mit folgendem Hinweis zu versehen: „Das Erzeugnis ist unter Verwendung von Naturgummi hergestellt.“

Passivrauchen

Der gegenwärtige Kenntnisstand zu den Gesundheitsgefahren durch Passivrauchen ist im Bericht des „Surgeon General“ vom 27. Juni 2006 zusammengefasst. Es wird deutlich, dass Passivrauch-exponierte Kinder neben anderen Risiken auch ein erhöhtes Risiko aufweisen, Asthma zu entwickeln (Department of Health and Human Services, 2006). Mehrere Studien aus unterschiedlichen Ländern zeigen übereinstimmend, dass das Rauchen der Eltern die Prävalenz von Asthma und Atemwegssymptomen wie Husten und Giemen bei Kindern unter elf Jahren erhöht. Die Metaanalyse dieser Studien ergab einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl rauchender Personen und der Häufigkeit des Auftretens von Symptomen (odds ratio 1,47, beide Eltern rauchend). Im Bericht wird zusammenfassend konstatiert, dass die Daten einen Kausalzusammenhang zwischen elterlichem Rauchen und kindlichem Asthma ausreichend belegen.

2.5 Forschung

Forschungsthemen, die derzeit vom BfR bearbeitet werden:

- Toxizität von Chemikalien aus Bedarfsgegenständen und kosmetischen Mitteln in humanen Keratinozytenkulturen

- Studien zum allergenen Potenzial und zur Hautpenetration von Bestandteilen aus Bedarfsgegenständen und kosmetischen Mitteln
- Studien zum Metabolismus von Azofarbstoffen aus Bekleidung und kosmetischen Mitteln
- Toxikologische Untersuchungen von Substanzgemischen aus Bedarfsgegenständen
- Spaltung von Azofarbstoffen durch Bakterien der menschlichen Haut *in vitro*

Experimenteller Forschungsbedarf:

- Förderung der Methodenentwicklung für Expositionsmessungen aus verbrauchernahen Produkten
- Förderung dermatotoxikologischer Forschungsprojekte (Test auf sensibilisierende Eigenschaften, Test zur Hautpenetration, Test zur dermalen Exposition, Test zur systemischen Verfügbarkeit und Wirkung von Tätowierfarben)
- Weiterentwicklung bestehender Testsysteme bzw. Entwicklung von neuen *in vitro*-Tests auf Hautsensibilisierung unter Einschluss molekularer Wirkungsmechanismen (Expressionsanalyse/Proteomics, morphologische und molekulare Indikatortests)

Forschungsbedarf zur Epidemiologie:

- Ausbau und kontinuierliche Förderung epidemiologischer Studien zu Kontaktallergien in Deutschland mit Fokus auf bestimmte Produkte (IVDK)
- Weitere Untersuchungen und abschließende Klärung der Frage, ob und wie Passivrauch-Exposition die Asthmaentwicklung von Kindern fördert

2.6 Zusammenfassung: Verbrauchernahe Produkte

Ob es eine zunehmende Tendenz zu Kontaktallergien durch verbrauchernahe Produkte gibt, ist schwer zu beantworten. Auf der einen Seite ändern sich Produktpaletten und das Konsumverhalten sehr rasch, auf der anderen Seite werden erkannte Risiken durch Interventionsmaßnahmen regelmäßig reduziert. Allerdings kann es durch die Ersatzstoffe, wie zahlreiche Beispiele gezeigt haben, zu neuen Risiken kommen.

Quantitative Aussagen der Risikobewertung im Sinne von Dosis-Wirkungsbeziehungen und Auslöseschwellen („thresholds“) sind im Bereich „Kontaktallergien und verbrauchernahe Produkte“ derzeit nur sehr begrenzt möglich.

Eine wirksame Prävention von Kontaktallergien stützt sich auf zwei Säulen. An erster Stelle ist das Testen von Substanzen zu nennen, die in verbrauchernahen Produkten verwendet werden. Dies gilt insbesondere für Produkte, bei deren Anwendung Hautkontakt erfolgt. Die etablierten Tests erlauben eine Identifizierung von Allergenen. Mit dem Lymphknotentest steht nun auch eine Methode zur Verfügung, die eine Klassifizierung der Substanzen nach ihrer Wirkungsstärke (Potenz) erlaubt. Unverzichtbar ist auch die Erfahrung beim Menschen. Mit dem IVDK steht in Deutschland ein effektives System zur Verfügung, dessen Nutzung für den gesundheitlichen Verbraucherschutz allerdings erheblich verbessert werden könnte und sollte. Die genannten Methoden und der IVDK sind wichtige Informationsquellen für die Risikobewertung und den sich daraus ergebenden Handlungsoptionen für die Regulierung. Die Erfahrung lehrt, dass expositionsmindernde Maßnahmen (Anwendungs- bzw. Konzentrationsbeschränkungen, Warnhinweise für Risikogruppen) das Allergiegesehen im Bereich Kontaktallergien effektiv beeinflussen. Die regulatorischen Maßnahmen haben bei Nickel zu einer Trendumkehr geführt. Eine Kennzeichnungsregelung von allergenen Duftstoffen erfolg-

te für kosmetische Mittel und Wasch- und Reinigungsmittel. Eine Regulierung ist für Chromat in Lederbekleidung und Tätowierungen in Vorbereitung.

Das BfR sieht im Bereich Exposition (Freisetzung von Substanzen), Dermatotoxikologie (Methodenentwicklung) und Epidemiologie weiterhin erheblichen Forschungsbedarf.

3 Lebensmittel

3.1 Lebensmittel und Lebensmittelzutaten

3.1.1 Übersicht zur Prävalenz

Die Prävalenz von lebensmittelbedingten Allergien in der allgemeinen Bevölkerung wird auf etwa 1 bis 3 % der Erwachsenen und 4 bis 6 % der Kinder (EFSA, 2004) bzw. bis zu 8 % der Kinder (Boden et al., 2005; Lorenz et al., 2001) geschätzt. Obwohl grundsätzlich fast alle Lebensmittel im Einzelfall eine Nahrungsmittelallergie auslösen können, sind klinisch nur relativ wenige Lebensmittel besonders bedeutsam. So stehen 75 % der lebensmittelallergischen Reaktionen bei Kindern in Zusammenhang mit dem Verzehr von Ei, Erdnuss, Kuhmilch, Fisch und bestimmten anderen Nüssen, während etwa 50 % derartiger Allergien bei Erwachsenen auf Früchte wie Kiwi, Banane, Apfel, Birne, Pflaume und Gemüse wie Karotte und Sellerie sowie bestimmte Nüsse und Erdnüsse zurückzuführen sind (EFSA, 2004).

Eine in Berlin an einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe durchgeführte Studie liefert konkrete Daten zum Vorkommen von Nahrungsmittelallergien (Roehr et al., 2004; Zuberbier et al., 2004). Es ist aber darauf hinzuweisen, dass diese Daten ausschließlich für Berlin gelten. Eine Verallgemeinerung auf die Gesamtbevölkerung ist nicht zweifelsfrei möglich, da Art und Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen einer Bevölkerung gegenüber Lebensmitteln von Ernährungsgewohnheiten, Klima und Umwelt abhängen. Die Studie ist die erste weltweit, welche die Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Lebensmitteln in einer nicht selektierten Bevölkerungsstichprobe untersucht und dabei ein sorgfältiges Diagnoseschema einhält. Das Verhältnis von berichteter zu klinisch nachgewiesener Lebensmittelüberempfindlichkeit beträgt laut der Studie etwa 10:1 (Roehr et al., 2004). Ein ähnliches Verhältnis findet sich auch in anderen Ländern wie Großbritannien und Dänemark (Pereira et al., 2005; Osterballe et al., 2005; Venter et al., 2006).

Wegen des Fehlens von Longitudinalstudien und daraus abgeleiteter verlässlicher Daten lässt sich nicht wissenschaftlich fundiert beantworten, ob es in den vergangenen Jahren zu einer Zunahme von Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Lebensmitteln gekommen ist. Die Zahl der Lebensmittel, gegen die Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet werden, hat zugenommen. Dies kann aber sowohl die Folge eines breiteren Lebensmittelangebots als auch einer größeren Aufmerksamkeit bzw. besseren Diagnostik sein. Ellman et al. (2002) berichten aus Großbritannien, dass die Sensibilisierungsraten gegenüber Lebensmitteln in zwei Gruppen von Kindern und Jugendlichen mit Atopischer Dermatitis, die im Abstand von zehn Jahren untersucht wurden, nicht zugenommen habe und dass die auslösenden Lebensmittel weitgehend gleich geblieben seien, mit Ausnahme einer Zunahme der Sensibilisierung gegenüber Milch und Erdnuss.

3.1.2 Bestehende Kennzeichnungsregelungen für Hauptallergene

Die Lebensmittel, die am häufigsten Allergien und bestimmte Unverträglichkeiten auslösen, wurden in der EU-Richtlinie 2000/13/EG zur Kennzeichnung von Lebensmitteln im Anhang IIIa aufgeführt. Diese so genannten Hauptallergene – „die allergenen Zwölf“ – decken zah-

lenmäßig die häufigsten Allergien gegenüber Nahrungsmitteln ab und sind auf der Etikettierung von (vorverpackten bzw. überwiegend verarbeiteten) Lebensmitteln aufzuführen: glutenhaltiges Getreide (Weizen, Roggen, Gerste, Hafer, Dinkel, Kamut oder Hybridstämme davon), Krebstiere, Eier, Fisch, Erdnüsse, Soja, Milch, Schalenfrüchte (Mandel, Haselnuss, Walnuss, Kaschunuss, Pecannuss, Paranuss, Pistazie, Macadamianuss, Queenslandnuss), Sellerie, Senf, Sesamsamen und jeweils daraus hergestellte Erzeugnisse sowie Schwefeldioxid und Sulfite in einer Konzentration von mehr als 10 mg/kg oder 10 mg/l, angegeben als SO₂ (EU-Richtlinie 2003/89/EC, geänderte Richtlinie 2000/13/EC). Diese Auswahl der zu kennzeichnenden Zutaten entspricht den in Europa am häufigsten vorkommenden Lebensmittelallergien und -intoleranzen. Da manche Derivate bekannter Lebensmittelallergene möglicherweise keine allergische Reaktion auslösen, wurden bestimmte bis November 2007 gültige Ausnahmen formuliert (Anhang der Richtlinie 2005/26/EG der Kommission vom 21.03.2005 zur Erstellung eines Verzeichnisses von Lebensmittelzutaten oder Stoffen, die vorläufig aus Anhang IIIa der Richtlinie 2000/13/EG ausgeschlossen werden). Um neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu berücksichtigen, soll die Richtlinie fortlaufend überprüft und wenn nötig aktualisiert werden.

Die genannte Kennzeichnungsregelung bezieht sich im Wesentlichen auf Verpackungsbeschriftungen von Fertignahrungsmitteln. Ausgenommen ist die so genannte „lose Ware“ wie Backwaren, Wurst und Käse, die an der Theke in Bäckereien, Metzgereien, Kantinen, auf Wochenmärkten, etc. vom Verkaufspersonal an den Verbraucher abgegeben wird. Auch Lebensmittel in Fertigpackungen wie frisch zubereitete Salate, die in der Verkaufsstätte zur alsbaldigen Abgabe an den Verbraucher hergestellt und dort dem Kunden vom Verkaufspersonal ausgehändigt werden, müssen die genannte Kennzeichnung nicht tragen. Das Lebensmittel muss dagegen gekennzeichnet sein, wenn der Kunde sich den Salat, etc. in Selbstbedienung mitnehmen kann.

Grenzwerte, die zu der Angabe der kennzeichnungspflichtigen allergenen Bestandteile auf dem Etikett verpflichten, existieren in Deutschland und der EU derzeit nicht. Auch unbeabsichtigt in Lebensmittel gelangte Allergene müssen nicht gekennzeichnet werden. Ursachen für eine unbeabsichtigte Kontamination mit allergenen (sonst kennzeichnungspflichtigen) Bestandteilen (Kreuzkontamination) sind im Wesentlichen die (unwissentliche) Verwendung von kontaminierten Zutaten und die Verschleppung von kontaminierten Zutaten im Produktionsprozess durch mangelnde Spülung oder unzureichend getrennte Produktionsstrecken. Hersteller verwenden deshalb aus Gründen der Produkthaftung mitunter in der Kennzeichnung ihrer Produkte die Angabe „Kann Spuren von XYZ (XYZ = Allergen, z. B. Haselnüsse) enthalten“.

Wird die Angabe „Kann ... enthalten“ lediglich prophylaktisch verwendet, weil geeignete Maßnahmen zur Einschränkung oder sogar Verhinderung von Kreuzkontaminationen die Produktion verteuern würden, ist dem Verbraucherschutz nur bedingt gedient, da eine zunehmende Verwendung dieses Hinweises die Wahlmöglichkeit des Allergiekranken weiter einschränkt. In jedem Falle ist den Herstellern zu empfehlen, den Grad der Kontamination quantitativ zu erfassen und technische Maßnahmen für ihre Vermeidung zu ergreifen.

3.1.3 Beispiele weiterer relevanter Allergene, die bisher nicht gekennzeichnet werden müssen

Lupinen

Gegenüber Lupinen und Produkten aus Lupinen wie Lupinenmehl sind Überempfindlichkeitsreaktionen bekannt, über welche in jüngerer Zeit mehrfach publiziert wurde. Zu den Lupinenprodukten zählen Lupinenmehl, das für die Herstellung von glutenfreien Backprodukten

und Mahlzeiten für die diätetische Behandlung von Zöliakie-Patienten angeboten wird, sowie zahlreiche Fertigprodukte (Quark, Tofu, Würstchen, Flüssigwürste, Schnitzel, Bratlinge, Aufstriche, Nudeln, Backwaren jeder Art, Kaffeesurrogat), denen Lupinenmehl, Lupineneiweißkonzentrat, Lupinenkleie oder Lupinenballaststoffkonzentrate zugesetzt sind. Diese Produkte richten sich überwiegend an Vegetarier und werden in Reformhäusern angeboten. Genaue Zahlen über die Häufigkeit der Verwendung und Höhe des Verzehrs von Lupinenprodukten liegen nicht vor. Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Lupinenmehl und Kreuzreaktivitäten mit Erdnussallergien wurden beschrieben (z.B. Radcliffe et al., 2005; Wüthrich et al., 2004; Smith et al., 2004; Faeste et al., 2004). Lupinenmehl ist in Backwaren/Backmischungen und Fertigprodukten, die für Zöliakiepatienten und Vegetarier angeboten werden, als Zutat üblicherweise deklariert. Dagegen kann von einer Deklaration nicht sicher ausgegangen werden, wenn Lupinenprodukte (Mehl oder Eiweiß-/Ballaststoffkonzentrate) in kleinen Mengen wegen ihrer emulgierenden Eigenschaften anstelle von Zusatzstoffen verwendet werden.

Überlegungen zur verpflichtenden Kennzeichnung von Lupinenprodukten als Zutat sind auf Grund der geringen Mengen, die für die Auslösung von allergischen Symptomen notwendig sind und der möglichen Schwere der Symptomatik einer Lupineneiweißallergie, sachgerecht und wünschenswert, auch wenn derzeit die Häufigkeit einer Lupineneiweißallergie mit der von Erdnuss- und Sojaeiweißallergien nicht vergleichbar ist. Das BfR verweist auf die Stellungnahme der EFSA zu Lupinen (EFSA, 2005).

Meeresfrüchte und Schalentiere

Meeresfrüchte und Schalentiere („seafood“) sind als relevante allergene Lebensmittel anzusehen (Osterballe et al., 2005; Lorenz et al., 2001), für welche neben den bekannten so genannten Hauptallergenen beispielsweise in Australien und Neuseeland eine Kennzeichnungspflicht besteht (Boden et al., 2005).

Eine große und vielfältige Gruppe der Meeresfrüchte sind die Weichtiere (Mollusca), zu denen etwa 100.000 in Salzwasser, Süßwasser und an Land lebende Arten gehören. Einige Weichtiere sind eine wichtige Nahrungsquelle. Sie werden als Zutat in verarbeiteten Lebensmitteln wie Suppen und Soßen sowie in Produkten wie Surimi verwendet. Es wurde über lebensmittelallergische Reaktionen gegenüber verschiedenen Weichtieren wie Schnecken, Austern, Muscheln, Miesmuscheln, Kalmare, Seeohr und Kraken berichtet, die mitunter lebensbedrohlich waren. Die Prävalenz von selbst gemeldeten Weichtierallergien reicht von etwa 0,15 % (4/2716) bei Schulkindern in Frankreich bis etwa 0,4 % (bzw. 20 % aller Fälle von Meeresfrüchteallergien) in einer Haushaltserhebung bei 14.948 Personen in den USA.

Das BfR hält Überlegungen zur verpflichtenden Kennzeichnung für Weichtiere als Zutat zu Lebensmitteln für sachgerecht und verweist auf die Stellungnahme der EFSA zur Beurteilung von Weichtieren für Kennzeichnungszwecke (EFSA, 2006).

Weitere Lebensmittel bzw. Zutaten

Weitere Lebensmittel bzw. Zutaten, die als Auslöser von Überempfindlichkeit beschrieben wurden, sind Karotte, Gurke, Orange, Ananas, Tomate, rohe Kartoffel (Osterballe et al., 2005) sowie Stein- und Kernobst wie Pfirsich, Kiwi, Mango und Lychee (Besler, 2001). Auch Erbsen werden zu den wichtigeren möglichen allergenen Lebensmitteln gezählt (DGE, 2002).

Sellerie zählt zu den oben genannten Hauptallergenen, löst relativ häufig Allergien aus und spielt beim so genannten Beifuß-Sellerie-Karotte-Gewürz-Syndrom eine wichtige Rolle (Bes-

ler, 2001). Allergische Reaktionen auf diverse Gewürze und Kräuter wie Anis, Koriander, Kümmel, Kamille und Paprika wurden beobachtet (Besler, 2001). Auch Curry, Peperoni, Petersilie, Oregano, grüner Pfeffer und Ingwer können allergene Zutaten sein (Osterballe et al., 2005).

Kreuzreaktionen

Bei der Betrachtung von Lebensmitteln und Zutaten, die zu Unverträglichkeitsreaktionen führen, sind mögliche Kreuzreaktionen zu berücksichtigen. Kreuzreaktionen beruhen auf Strukturähnlichkeiten zwischen den allergenen Eiweißen verschiedener Lebensmittel oder zwischen Pollen- und Nahrungsmittelallergenen und bewirken ein erweitertes Sensibilisierungsspektrum beim Menschen. Eine Kreuzreaktivität wurde zwischen einer Allergie auf Latex und bestimmten Früchten wie Avocado, Kartoffel, Banane und Tomate beobachtet (Samartin et al., 2000). Bei Personen mit Überempfindlichkeit gegenüber Birkenpollen haben schätzungsweise bis zu 80 % der Fälle ebenfalls eine Kreuzreaktivität gegenüber Nahrungsmitteln wie Apfel, Kirsche, Paranuss, Sellerie, Haselnuss, Kiwi, Orange, Tomate, Karotte, Pfirsich (Osterballe et al., 2005; Samartin et al., 2000; Besler M, 2001; Burks/Ballmer-Weber, 2006), teilweise auch gegenüber Soja. Die Allergene von bestimmtem Obst und Gemüse in frischer Form erwiesen sich als zum Teil hitzelabil, so dass mit einer Verminderung des allergenen Potenzials durch Hitzeeinwirkung im Rahmen der Lebensmittelverarbeitung zu rechnen ist.

Die häufigste klinische Erscheinungsform der pollenassoziierten Nahrungsmittelallergie ist das orale Allergiesyndrom (OAS) unmittelbar im Zusammenhang mit dem Nahrungsmittelverzehr bzw. bis zu 30 Minuten danach. Es äußert sich hauptsächlich in Juckreiz und Schwellungen unterschiedlichen Schweregrades der Mundschleimhaut, der Lippen und Zunge, wobei auch schwerwiegende systemische Manifestationen möglich sind (Ballmer-Weber/Wüthrich, 2001; Vickerstaff Joneja, 1999; Burks/Ballmer-Weber, 2006).

Nicht immunologisch vermittelte Nahrungsmittelunverträglichkeiten

Nicht immunologisch vermittelte Nahrungsmittelunverträglichkeiten wie Intoleranzen aufgrund eines genuinen oder induzierten Enzymmangels (z. B. Laktasemangel) oder Pseudoallergien nach Mediatorfreisetzung werden nicht durch das Immunsystem ausgelöst. Auch pseudoallergische Phänomene, beispielsweise hervorgerufen durch Salicylate oder durch Effekte bestimmter biogener Amine wie Histamin, Serotonin und Tyramin, werden nicht durch das Immunsystem ausgelöst (Raithel et al., 2002). So kann es bei nutritiv bedingter enteraler Histaminzufuhr – beispielsweise durch bestimmte Käsesorten, Sardellen, Thunfisch – zur ernährungsbedingten Histaminose kommen, bei der gastrointestinale Symptome, Kopfschmerzen, Flush, Tachykardien und Blutdruckabfall auftreten können. Frische Lebensmittel enthalten, solange sie einem mikrobiellen Einfluss entzogen werden, kaum oder nur geringe Mengen an biogenen Aminen. Fermentierte pflanzliche und tierische Nahrungsmittel enthalten je nach Grad der Be- und Verarbeitung unterschiedlich hohe Amingehalte. Exemplarisch können hier Käse, insbesondere Cheddar und Blauschimmelkäse, Sauerkraut und Wein angeführt werden. In Abhängigkeit von den hygienischen Bedingungen (Gewinnung, Transport, Lagerung, Verarbeitung) kommt es bei übermäßiger bakterieller Kontamination zu Verderbnisprozessen mit starkem Anstieg des Amingehalts. Proteinreiche Lebensmittel wie Fisch, Fleisch- und Wurstwaren können besonders betroffen sein (Siedentopp, 1997).

3.1.4 Zusammenfassung

Belastbare Prävalenzdaten, die eine Rangfolge der genannten möglichen Allergene erlauben würden, liegen nicht vor. Eine Priorisierung der Hauptallergene nach der Schwere ihres allergieauslösenden Potenzials ist mit Schwierigkeiten verbunden, da die Empfindlichkeit zwischen verschiedenen sensibilisierten Menschen eine hohe Variabilität aufweist.

3.2 Beitrag von Pestiziden und Kontaminanten zur Entwicklung einer Allergie

Verschiedene Organophosphate (Diazinon, Dichlorvos, Fluazinam, Parathion) werden als Auslöser von Asthma am Arbeitsplatz benannt (www.asmanet.com). Pestizide und Kontaminanten sind bislang als Auslöser von Allergien auf oralem Weg nicht bekannt.

3.3 Maßnahmen der Prävention, insbesondere in der Säuglings- und Kinderernährung

Eine atopische Konstitution – also die erbliche Disposition zur Sensibilisierung durch Allergene und zur Produktion von IgE-Antikörpern – trägt nach Schätzungen mit 70 bis 80 % zur Manifestation allergischer IgE-vermittelter Krankheiten bei.

Als Maßnahmen der primären Prävention werden Stillen und eine Vermeidung der Exposition gegenüber Tabakrauch während der Schwangerschaft und nach der Geburt (Johansson und Haahtela, 2004) empfohlen. Stillen hat keinen 100%ig präventiven Effekt; dieser scheint auf allergische Dermatitiden beschränkt zu sein und nur in einem zeitlichen Hinauszögern der Manifestation zu bestehen.

Ausschließliches Stillen und das Vermeiden von Beikost und Kuhmilch in den ersten vier bis sechs Lebensmonaten ist für alle Kinder unabhängig von der genetischen Disposition empfehlenswert. Die stillende Mutter braucht keine Vermeidungsdiät einzuhalten, außer in den seltenen Fällen, in denen eine Lebensmittelallergie bei dem gestillten Säugling mit verlässlichen diagnostischen Methoden nachgewiesen wurde.

Falls bei familiärer Vorbelastung mit Vorkommen allergischer Krankheiten bei Verwandten ersten Grades nicht gestillt wird, sollte ausschließlich Säuglingsnahrung mit nachweislich reduzierter Allergenität über mindestens vier bis sechs Monate gefüttert werden (Muraro et al, 2004a, b, c; Halken, 2004). Der Nachweis der Hypoallergenität dieser Nahrungen sollte nicht nur durch Charakterisierung der Eiweißbruchstücke mit Hilfe von chemischen und immunologischen Methoden geführt, sondern durch kontrollierte klinische Studien belegt werden. Über das empfehlenswerte Ernährungsregime im zweiten Lebenshalbjahr bei familiärer Belastung liegen kaum belastbare Daten vor. Es wird ein schrittweises Anbieten neuer Lebensmittel unter Beobachtung empfohlen, wobei solche Lebensmittel (Ei, Soja, Fisch, Nüsse, Erdnuss), die im frühen Kindesalter besonders häufig Allergien verursachen, nicht vor dem 2. Lebensjahr angeboten werden sollten.

Der intensivste Allergenkontakt des Neugeborenen erfolgt über den Magen-Darm-Trakt, wobei, einfach gesagt, zwei Reaktionen möglich sind: Die Sensibilisierung oder die Ausbildung einer oralen Toleranz mit einer immunologischen Antwort, die nicht durch entzündungsfördernde Gewebsbotenstoffe charakterisiert ist, ohne dass bislang eindeutig geklärt werden konnte, welche Mechanismen zugrunde liegen.

Neben der genetischen Prädisposition (41 bis 70 % aller Säuglinge mit Kuhmilcheiweißallergie stammen aus Familien mit atopischen Krankheiten, gegenüber 29 bis 35 % nicht allergischer Säuglinge) spielt die funktionierende Immunität der Schleimhaut des Magen-Darm-Traktes eine entscheidende Rolle für den Schutz vor Allergien. Dieses Schleimhaut assoziierte Immunsystem besteht aus einer unspezifischen (Schleim) und einer spezifischen Komponente mit der Fähigkeit zur Immunexklusion. Die Immunexklusion erfolgt beispielsweise durch sekretorische Antikörper bzw. durch Unterdrückungsmechanismen, so dass lokale oder systemische Überempfindlichkeit gegenüber harmlosen Nahrungsmittelantigenen vermieden werden. Diese spezifischen Mechanismen sind bei der Geburt noch nicht ausgereift.

Ihre Entwicklung hängt von einer adäquaten mikrobiellen Stimulation, aber auch vom Zeitpunkt des ersten Kontakts mit Nahrungsantigenen und von deren Menge ab (Hauer, 2006). Ein viel versprechendes Forschungsgebiet ist die Beeinflussung der Darm-Mikrobiota von Säuglingen durch die Ernährung (Penders et al., 2006) bzw. durch Gabe von probiotischen Bakterien im ersten Lebenshalbjahr zur Stimulierung der Entwicklung des Immunsystems in der Erwartung von Effekten auf die Entstehung allergischer Krankheiten.

Bei nachgewiesener Lebensmittelallergie (offene Belastung, DBPCFC, Hauttests, Serologie) besteht die Standardbehandlung nach wie vor in einer Diät, bei der Lebensmittel, die nachweislich die Allergie auslösen, weggelassen werden.

Eine spezifische orale Toleranzinduktion bei Personen mit bestehender Nahrungsmittelallergie könnte eine Alternative für die strenge Eliminationsdiät sein, die zu einer großen Belastung für die Betroffenen werden kann (Staden et al, 2006). Auf Grundlage der spezifischen oralen Toleranzinduktion könnten Konzepte der gezielten primären Prävention von allergischen Krankheiten entwickelt werden (Strid et al, 2004), wenn die dabei ablaufenden immunologischen Prozesse aufgeklärt, die dafür erforderlichen Allergendosen erkannt und die für die Erzeugung einer oralen Toleranz entscheidenden Moleküle identifiziert sind (Niggemann et al, 2006). Seit einigen Jahren werden Versuche unternommen, eine spezifische orale Toleranz durch eine langsam ansteigende Zufuhr (kann bis zu einem Jahr dauern) der Allergiesymptome auslösenden Lebensmittel und damit eine vermutlich aktive Unterdrückung der immunologischen (IgE-vermittelten) Reaktion zu erzeugen. Allerdings hat sich gezeigt, dass zum Erhalt der Toleranz eine regelmäßige Allergenzufuhr erforderlich ist (Rolinck-Werninghaus et al, 2005). Bei pollenassoziierten Lebensmittelallergien kann eine Hyposensibilisierungsbehandlung wegen Rhinitis allergica oder Asthma bronchiale auch zu einer Verbesserung der Symptome von Lebensmittelallergien führen (AWMF-Leitlinie Nr. 061/011).

3.4 Zusammenfassung

In der EU-Richtlinie 2000/13/EG zur Kennzeichnung von Lebensmitteln werden im Anhang IIIa die Lebensmittel aufgeführt, die am häufigsten Allergien und bestimmte Unverträglichkeiten auf Nahrungsmittel auslösen. Diese so genannten Hauptallergene sind auf der Etikettierung von (vorverpackten bzw. überwiegend verarbeiteten) Lebensmitteln aufzuführen. Dies sind glutenhaltiges Getreide (Weizen, Roggen, Gerste, Hafer, Dinkel, Kamut, oder Hybridstämme davon), Krebstiere, Eier, Fisch, Erdnüsse, Soja, Milch, Schalenfrüchte (Mandel, Haselnuss, Walnuss, Kaschunuss, Pecannuss, Paranuss, Pistazie, Macadamianuss, Queenslandnuss) Sellerie, Senf, Sesamsamen und jeweils daraus hergestellte Erzeugnisse sowie Schwefeldioxid und Sulfite in einer Konzentration von mehr als 10 mg/kg oder 10 mg/l, als SO₂ angegeben. Da manche Derivate bekannter Lebensmittelallergene möglicherweise keine allergische Reaktion auslösen, wurden bestimmte bis November 2007 gültige Ausnahmen formuliert.

Diese Kennzeichnungsregelung bezieht sich nicht auf so genannte „lose Ware“ wie Backwaren, Wurst und Käse, welche an der Theke (wie in Bäckereien, Metzgereien, Kantinen und auf Wochenmärkten) vom Verkaufspersonal an den Verbraucher abgegeben wird. Auch Lebensmittel in Fertigpackungen, die in der Verkaufsstätte zur alsbaldigen Abgabe an den Verbraucher hergestellt und dort abgegeben werden, müssen die genannte Kennzeichnung nicht tragen (wie frisch zubereitete Salate, die im Laden abgepackt und dem Kunden vom Verkaufspersonal ausgehändigt werden).

Es sollten geeignete Maßnahmen gegen die unbeabsichtigte Kontamination mit allergenen kennzeichnungspflichtigen Bestandteilen ergriffen werden, die im Rahmen des Produktionsprozesses (Kreuzkontamination) von Lebensmitteln auftreten kann. Dazu gehört die sachgerechte Spülung sowie die Verwendung von getrennten Leitungssystemen und Produktionsstrecken zur Verminderung/Verhinderung von Verschleppungen. Aufgrund der unterschiedlichen Produkte und Produktionsabläufe erscheint es jedoch schwierig, die gute Herstellungspraxis bzw. technologische Unvermeidbarkeit zur Beurteilung dieser Maßnahmen heranzuziehen.

Bestimmte Gewürze und Kräuter sowie Erbsen besitzen ein allergenes Potenzial, welches jedoch mit Blick auf die in Anlage IIIa der Lebensmittel-Kennzeichnungsverordnung (EU-RL 2000/13/EG Anhang IIIa) bereits genannten Hauptallergene zahlenmäßig nicht im Vordergrund steht.

Personen mit bestehender Allergie gegenüber Birkenpollen haben ein erhöhtes Risiko, zusätzliche Unverträglichkeiten gegenüber verschiedenen Lebensmitteln – wie Apfel, Kirsche, Paranuss, Sellerie, Haselnuss, Kiwi, Orange, Tomate, Karotte, Pfirsich oder Soja – zu entwickeln (Kreuzreaktivität mit Auslösung des oralen Allergiesyndroms). Ähnliches wurden bei bestehender Allergie auf Latex im Zusammenhang mit Lebensmitteln wie Avocado, Kartoffel, Banane und Tomate beobachtet. Patienten, bei denen eine Birkenpollenallergie diagnostiziert wurde, sollten vom behandelnden Arzt auf die Möglichkeit der Kreuzreaktion mit einer Reihe von Lebensmitteln hingewiesen werden. Informationen zu den verschiedenen Aspekten der Birkenpollenallergie, einschließlich möglicher Kreuzallergien, die ein orales Allergiesyndrom (OAS) mit sehr unterschiedlichen Schweregraden auslösen können, liegen in vielfältiger Form vor. Betreuende Ärzte und die auf dem Gebiet tätigen Fachgesellschaften und Patientenvereinigungen sollten Betroffene im Allgemeinen sowie individuell aufklären.

3.5 Zusatzstoffe

3.5.1 Prävalenz

Über die Häufigkeit von Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Zusatzstoffen gibt es unterschiedliche Angaben. Der wissenschaftliche Lebensmittelausschuss der EU-Kommission (SCF) gelangte 1981 auf der Basis mehrerer Studien zu der Einschätzung, dass etwa 0,03 bis 0,15 % der Bevölkerung betroffen sind (SCF 1982). In weiteren Studien aus Holland (Jansen et al. 1994), Dänemark (Fuglsang et al. 1993, Madsen 1994) und Großbritannien (Young et al. 1994) lag die Prävalenz von Intoleranzreaktionen gegenüber Zusatzstoffen bei 0,13 %, 1 % bzw. 0,026 % (SCF 1995). Dass die Angaben zur Prävalenz so stark variieren, kann verschiedene Ursachen haben (Madsen 1994, EFSA 2004). Die genaue Diagnose von Unverträglichkeitsreaktionen ist nicht einfach. Anders als für einen Nachweis von echten Allergien stehen zum Nachweis von Pseudoallergien keine einfachen Blut- oder Hauttests zur Verfügung. Die Prävalenz von Intoleranzreaktionen gegenüber Zusatzstoffen kann zuverlässig nur in aufwendigen, placebokontrollierten und doppelblind durchgeführten oralen Provokationstests ermittelt werden, eine Anforderung, der nur wenige Studien entsprechen (Simon 2003). Zudem wurden oftmals bestimmte Personengruppen wie Asthmatiker und Patienten mit Urtikaria oder Angioödem untersucht, die eine besondere Empfindlichkeit aufwiesen und sich wegen entsprechender Symptome bereits in ärztliche Behandlung begeben hatten. Die Ergebnisse solcher Studien sind nur begrenzt auf die Gesamtbevölkerung übertragbar. Unterschiedliche Angaben über die Häufigkeit von Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Zusatzstoffen können somit auf Unterschiede der jeweiligen Testpopulationen, aber auch auf methodische Schwierigkeiten beim Nachweis von pseudoallergischen Reaktionen zurückgeführt werden.

3.5.2 Beispiele relevanter Zusatzstoffe

Zusatzstoffe, für die pseudoallergische Reaktionen beschrieben wurden, sind nach Kreft et al. (1995) und Simon (2003) beispielsweise:

- die Konservierungsstoffe Sorbinsäure und Sorbate (E200-E203),
- Na-, K- oder Ca-Benzoesäure (E211-E213),
- Parahydroxybenzoesäureester (E214-E219) und Sulfite (E220-E228),
- die Antioxidantien Butylhydroxyanisol (BHA, E320) und Butylhydroxytoluol (BHT, E321),
- die Farbstoffe Tartrazin (E102),
- Gelborange S (E110),
- Amarant (E123),
- Cochenillerot A (E124),
- Erythrosin (E127),
- Patentblau V (E131) und Indigotin I (E132) sowie der
- Geschmacksverstärker Mononatriumglutamat (E621).

Sulfite

Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Sulfiten wurden ausführlich vom EFSA-Gremium für diätetische Produkte, Ernährung und Allergien NDA beschrieben (EFSA 2004). Sulfite werden als Konservierungsstoffe (E220-E228) verwendet, sie kommen aber aufgrund von Fermentationsprozessen auch natürlicherweise in Lebensmitteln, beispielsweise im Wein, vor, und können bei der Verdauung aus schwefelhaltigen Aminosäuren gebildet werden. Das SCF hat 1994 einen ADI (Acceptable Daily Intake)-Wert von 0 bis 0,7 mg SO₂/kg Körpergewicht abgeleitet, wobei aber betont wurde, dass bei Einhaltung dieses ADI-Werts Unverträglichkeitsreaktionen wie durch Sulfid induziertes Asthma nicht auszuschließen sind. Während die Prävalenz für eine Unverträglichkeit gegenüber Sulfiten in der allgemeinen Bevölkerung nicht bekannt ist, liegen Angaben für Asthmatiker aus verschiedenen oralen Provokationsstudien im Bereich von 4 bis 66 % (EFSA 2004). Als Unverträglichkeitsreaktionen werden überwiegend Bronchospasmen induziert, die innerhalb weniger Minuten nach dem Verzehr sulfithaltiger Lebensmittel auftreten können. Es wurden aber auch andere Effekte beobachtet. Die Pathogenese ist nicht eindeutig geklärt. Diskutiert werden immunvermittelte und nicht immunvermittelte Mechanismen, wobei das NDA-Gremium die Existenz von immunvermittelten Mechanismen für wenig wahrscheinlich hielt (EFSA 2004). Nach der Richtlinie 2003/89/EG müssen Lebensmittel, die Schwefeldioxid oder Sulfite in einer Konzentration von mehr als 10 mg/kg oder 10 mg/l (als SO₂ angegeben) enthalten, entsprechend gekennzeichnet werden. Dieser Wert basiert auf der Nachweisgrenze der verfügbaren Methoden zum Nachweis von Schwefeldioxid und Sulfiten. Ein Schwellenwert für durch Sulfite induzierte Unverträglichkeitsreaktionen ist nicht bekannt, er könnte auch kleiner als 10 mg/kg sein.

Tartrazin

Dem Farbstoff Tartrazin (E102) wurde in der Vergangenheit häufig eine asthmainduzierende Wirkung zugeschrieben. Nach Simon (2003) induziert Tartrazin bei Asthmatikern aber nur sehr selten Unverträglichkeitsreaktionen. Berichte, wonach bis zu 50 % der Asthmatiker, die gegenüber Aspirin empfindlich sind, auch empfindlich auf Tartrazin reagieren, ließen sich in Plazebo-kontrollierten-Doppelblind-Studien nicht bestätigen (Simon 2003).

Mononatriumglutamat

Mononatriumglutamat, das als Geschmacksverstärker (E621) verwendet wird, aber auch natürlicherweise in Lebensmitteln vorkommt, wird mit einer Vielzahl von Symptomen in Ver-

bindung gebracht. Seitdem in den 1960er Jahren Unverträglichkeitsreaktionen nach dem Verzehr von glutamathaltigen Speisen in China-Restaurants beschrieben wurden, werden diese auch als „China-Restaurant-Syndrom“ oder als „Natriumglutamat-Symptom-Komplex“ bezeichnet. Glutamate wurden mehrfach durch die Expertengremien JECFA (FAO/WHO-Sachverständigenausschusses zu Lebensmittelzusatzstoffen) und SCF bewertet und für die Verwendung in Lebensmitteln akzeptiert. Bei diesen Bewertungen wurde auch das mögliche Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen berücksichtigt (WHO 1987, SCF 1991). Ein Expertengremium der Federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB) hat Mononatriumglutamat im Auftrag der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA bewertet und festgestellt, dass ein zahlenmäßig nicht bekannter geringer Prozentsatz der Bevölkerung auf den Verzehr von Mononatriumglutamat mit bestimmten Symptomen reagiert, die in der Regel vorübergehend und nicht lebensbedrohlich sind. Die Reaktionen seien in diesen Fällen unter untypischen Verzehrbedingungen wie nach Aufnahme größerer Mengen Mononatriumglutamat (3 g oder mehr) auf nüchternen Magen und in Abwesenheit von Lebensmitteln zu beobachten. In dem FASEB-Bericht von 1995 wurde vermutet, dass Personen mit schwerem Asthma möglicherweise eine besondere Empfindlichkeit gegenüber Glutamat aufweisen (FDA 1995). Dies konnte in Plazebo-kontrollierten-Doppelblind-Studien jedoch nicht bestätigt werden (Simon 2003).

Cochenille, Karmin und Karminsäure

In den meisten Fällen handelt es sich bei den Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber Zusatzstoffen um pseudoallergische Reaktionen, wobei einige Zusatzstoffe auch zu immunvermittelten Reaktionen führen können (SCF 1995). IgE-vermittelte Immunreaktionen können beispielsweise durch Cochenille-Extrakt (E120) hervorgerufen werden. Die Begriffe Cochenille, Karmin und Karminsäure werden gelegentlich synonym verwendet, betreffen aber verschiedene Stoffe. Cochenille sind die getrockneten Körper weiblicher Scharlach-Schildläuse, *Dactylopius coccus* Costa, die eine Alkali-Proteinverbindung der Karminsäure enthalten. Die in Mittelamerika heimischen Insekten werden unter anderem im Mittelmeerraum kultiviert. Aus Extrakten der getrockneten Schildläuse wird die wasserlösliche Karminsäure gewonnen. Karmin ist der daraus durch Fällung mit Aluminiumsalzen hergestellte Farblack (Lück und Kuhnert 1998). Die im Handel erhältlichen Produkte enthalten nach den in der Richtlinie 95/45/EG definierten Reinheitskriterien auch Proteinmaterial des Insekts. Die Verwendung von Cochenille als Farbstoff für Lebensmittel wurde mehrfach von den Expertengremien SCF und JECFA bewertet. Im Jahr 1981 hat das SCF eine akzeptable tägliche Aufnahmemenge (ADI-Wert) von 0 bis 5 mg/kg Körpergewicht abgeleitet (SCF 1983). JECFA kam 1982 zu dem gleichen Ergebnis (WHO 1982). Das allergene Potenzial wurde 2001 von JECFA bewertet (WHO 2001). Allergische Reaktionen wurden nach beruflicher Exposition, nach Hautkontakt und nach Verzehr entsprechend gefärbter Lebensmittel beschrieben. Zu den Symptomen zählten Urticaria, Rhinitis, Diarrhoe und Anaphylaxie. Es deutet viel darauf hin, dass Proteine die Allergene sind, wenngleich die Struktur der Proteine und die Bedeutung der protein-gebundenen Karminsäure nicht bekannt sind (WHO 2001, Chung et al. 2001, Tabar et al. 2003). JECFA kam zu der Schlussfolgerung, dass Cochenille-Extrakt, Karmin und möglicherweise Karminsäure in Lebensmitteln zu allergischen, teilweise schwerwiegenden Reaktionen führen können (WHO 2001).

Mannit

Ein IgE-vermittelter Mechanismus wurde bei einem Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber Mannit (E421) festgestellt (Hedge and Venkatesh 2004). Jedoch ist eine Verallgemeinerung dieses Befundes fraglich.

3.5.3 Zusammenfassung

Das Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber bestimmten Zusatzstoffen lässt sich nicht ausschließen. Die geltenden Kennzeichnungsregelungen bieten aber die Möglichkeit, im Einzelfall bei bekannter Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zusatzstoffen die betreffenden Lebensmittel zu meiden.

3.5.4 Prüfanforderungen für Lebensmittelzusatzstoffe

Für Lebensmittelzusatzstoffe gibt es keine zwingend vorgeschriebenen Prüfanforderungen. Das AFC-Gremium der EFSA, welche sich mit Lebensmittelzusatzstoffen, Aromastoffen, Verarbeitungshilfsstoffen und Materialien beschäftigt, die mit Lebensmitteln in Berührung kommen, richtet sich nach den Empfehlungen des wissenschaftlichen Lebensmittelausschusses der EU-Kommission (Guidance on submissions for food additive evaluations by the Scientific Committee on Food (SCF 2001). Studien zur Prüfung der Immuntoxizität, Allergenität und Intoleranzreaktionen werden in den Empfehlungen des SCF zwar angesprochen, aber nicht zu den in der Regel durchzuführenden „core studies“ gezählt. Ob solche Studien erforderlich sind, wird stattdessen von Fall zu Fall entschieden.

3.5.5 Prüfanforderungen für Lebensmittelenzyme (in Bearbeitung)

Einheitliche Rechtsvorschriften sollen in der EU in absehbarer Zeit für Lebensmittelenzyme verabschiedet werden. Gleichzeitig sollen Leitlinien für die Prüfung und Bewertung von Lebensmittelenzymen publiziert werden. Diese Leitlinien, die derzeit das AFC-Gremium der EFSA (unter Beteiligung von Wissenschaftlern aus dem BfR) ausarbeitet, sollen auch Anforderungen für die Prüfung des allergenen Potenzials enthalten, in die voraussichtlich die Empfehlungen für die Prüfung und Bewertung neuer Proteine in genetisch veränderten Pflanzen (EFSA 2004, siehe 3.3.6) einfließen werden. Das BfR hält die dort vorgeschlagenen Untersuchungen grundsätzlich für hilfreich, macht aber darauf aufmerksam, dass die Untersuchungen keine sicheren Aussagen hinsichtlich der Allergenität bei oraler Aufnahme eines Proteins, sondern nur eine Abschätzung des allergenen Potenzials ermöglichen. Grundsätzlich besteht die Notwendigkeit, weitere *in vitro*-Tests sowie Tiermodelle zu entwickeln, die nach erfolgreicher Validierung das derzeit verfügbare Methodenspektrum zur Abschätzung des allergenen Potenzials ergänzen oder ersetzen können.

Wissenschaftlich unbestritten ist, dass Enzyme bei inhalativer und dermaler Exposition Allergien auslösen können. Dies wird allerdings primär als ein Risiko für Personen angesehen, die am Arbeitsplatz, beispielsweise bei der Produktion sowie der Verwendung in der lebensmittelverarbeitenden Industrie, Enzymen in konzentrierter Form ausgesetzt sind. Es gibt keine bestätigten Fälle, in denen der Verzehr enzymbehandelter Lebensmittel beim Verbraucher eine Sensibilisierung bewirkt hat. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass allergische Reaktionen nach einer früheren Sensibilisierung (z.B. am Arbeitsplatz) oder aufgrund von Kreuzreaktionen auftreten.

3.6 Abschätzung des allergenen Potenzials bei Lebensmitteln aus genetisch veränderten Pflanzen

Bei Lebensmitteln aus genetisch veränderten Pflanzen kann das allergene Potenzial sowohl durch das Einbringen neuer Proteine als auch durch Veränderungen des endogenen Proteinstroms beeinflusst werden. Im Folgenden wird die derzeit vom wissenschaftlichen Gremium für genetisch veränderte Organismen (GVO) der EFSA angewandte Vorgehensweise bei der Bewertung des allergenen Potenzials beschrieben (EFSA 2004), die auf Empfehlungen

von Expertengruppen der Weltgesundheits- und Welternährungsorganisation (WHO/FAO) sowie der Codex Alimentarius Kommission (CAC) beruht (WHO/FAO 2001; CAC 2003).

3.6.1 Allergenität neuer Proteine

Die Allergenität ist keine vollständig vorhersagbare inhärente Eigenschaft eines Proteins, da sie auch von der genetischen Konstitution des jeweiligen Individuums bestimmt wird. Validierte Testverfahren, mit denen sich die Allergenität eines Proteins bei oraler Aufnahme voraussagen lässt, sind nicht verfügbar. Derzeit wird daher eine Kombination unterschiedlicher Untersuchungsverfahren zur Gewinnung von Informationen genutzt, die in ihrer Gesamtheit eine Abschätzung des allergenen Potenzials ermöglichen. Die Bewertung beruht im Wesentlichen auf Vergleichen des Proteins mit bereits bekannten Allergenen, auf Informationen zur Allergenität des Organismus, der als Spender des eingebrachten genetischen Materials diente, sowie auf den Ergebnissen immunologischer *in vitro*-Tests.

Zuerst ist eine Untersuchung auf Sequenz-Homologie und/oder strukturelle Ähnlichkeit mit bekannten Allergenen vorzunehmen. Bioinformatische Analysen, in denen die Aminosäuresequenz des fraglichen Proteins abschnittsweise mit den in Datenbanken gespeicherten Sequenzen bekannter Allergene verglichen wird, können Übereinstimmungen oder Ähnlichkeiten mit linear angeordneten IgE-Bindungsepitopen aufzeigen. Mit diesem Verfahren können allerdings keine Epitope identifiziert werden, die durch nicht linear angeordnete Aminosäuren (Konformationsepitope) gebildet werden (Wal 1999).

Im zweiten Schritt ist mit Hilfe immunologischer *in vitro*-Verfahren wie Immunoblot, RAST (Radio-Allergo-Sorbent-Test) oder ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) zu prüfen, ob das Protein durch spezifische IgE-Antikörper in Seren von Allergikern gebunden wird. Die Vorgehensweise hängt davon ab, ob das entsprechende in die Pflanze eingebrachte Gen aus einem allergenen oder nicht allergenen Organismus stammt:

Wenn der Spenderorganismus als allergieauslösend bekannt ist und keine Sequenz-Homologie zu einem allergenen Protein festgestellt wurde, ist ein so genanntes spezifisches Serum-Screening vorzunehmen. Dazu werden Seren von Personen benötigt, die gegen den Spenderorganismus sensibilisiert sind. Im Fall eines positiven Ergebnisses besitzt das Protein mit hoher Wahrscheinlichkeit ein allergenes Potenzial. Tritt dagegen keine IgE-Bindung auf, sollten zusätzliche Untersuchungen durchgeführt werden (siehe unten).

Wenn der Spenderorganismus nicht als allergieauslösend bekannt ist, es aber Hinweise auf eine Sequenz-Homologie zu einem bekannten Allergen gibt, sollte ein spezifisches Serum-Screening mit Seren von Patienten, die gegen dieses Allergen sensibilisiert sind, durchgeführt werden. Darüber hinaus sind zusätzliche Untersuchungen vorzunehmen.

An zusätzlichen Untersuchungen wird eine Prüfung der Stabilität des Proteins gegenüber dem Verdauungsenzym Pepsin in simulierter Magenflüssigkeit (simulated gastric fluid - SGF) empfohlen. Einige typische Lebensmittelallergene haben sich in diesem Test als relativ stabil erwiesen, wohingegen nicht allergene Proteine in der Regel innerhalb von Sekunden abgebaut wurden (Metcalf et al. 1996). Eine absolute Übereinstimmung besteht allerdings nicht (Fu et al. 2002). Des Weiteren kann ein so genanntes gezieltes (targeted) Serum-Screening vorgenommen werden. Dazu sind Seren von Personen erforderlich, die gegenüber Lebensmitteln sensibilisiert sind, welche zu dem Spenderorganismus des genetischen Materials in Beziehung stehen. Die Anwendung dieser Methode und die Anwendung des spezifischen Serum-Screenings ist allerdings durch die begrenzte Verfügbarkeit geeigneter Seren limitiert.

Ergibt die Bewertung der Befunde in ihrer Gesamtheit, dass das Protein ein allergenes Potenzial besitzt, ist durch Maßnahmen des Risikomanagements sicherzustellen, dass Personen mit einer genetischen Disposition für allergische Erkrankungen eine Exposition vermeiden können. Verbraucher müssen gemäß den spezifischen Anforderungen für die Kennzeichnung von aus genetisch veränderten Organismen gewonnenen Lebensmitteln durch eine angemessene Kennzeichnung auf die Anwesenheit des Proteins hingewiesen werden.

Stammt das in die Pflanze eingebrachte genetische Material aus Weizen, Roggen, Gerste, Hafer oder verwandten Getreidesorten, ist auch zu prüfen, ob das daraufhin gebildete zusätzliche Protein bei der Auslösung der durch das Klebereiweiß Gluten induzierten Enteropathie (Zöliakie) oder anderer Enteropathien eine Rolle spielt.

3.6.2 Endogene Pflanzenallergene

Ist die unmodifizierte Ausgangspflanze wie die Sojabohne bzw. das daraus gewonnene Lebensmittel selbst als allergen bekannt, sollte auch untersucht werden, ob das endogene Allergenmuster durch den Prozess der genetischen Veränderung verändert wurde. Dies erfolgt üblicherweise durch Auftrennung von Proteinextrakten aus genetisch modifizierten Pflanzen mittels SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese und den Nachweis der allergenen Proteine im Immunoblot mit Seren von Sojabohnen-Allergikern. Zukünftig könnten auch Profiling-Techniken (Proteomics) in Kombination mit immunologischen Nachweismethoden für die qualitative und quantitative Analyse von endogenen Proteinen und Peptiden mit allergenem Potenzial genutzt werden.

3.6.3 Prävalenz von Allergien gegenüber Lebensmitteln aus gentechnisch veränderten Organismen

Bisher ist kein einziger Allergiefall bekannt, der spezifisch durch Lebensmittel aus gentechnisch veränderten Organismen ausgelöst wurde. Jedoch konnte in zwei Fällen ein allergenes Potenzial von Lebensmitteln aus transgenen Pflanzen in der Sicherheitsbewertung vorab erkannt werden, so dass die entsprechenden Organismen von der Lebensmittelproduktion ausgeschlossen wurden.

Das Allergenspektrum traditioneller Sojabohnensorten wurde in einer Reihe von Untersuchungen mit transgenen Sorten verglichen. Von Sten et al. wurden 18 Sojaextrakte (8 traditionelle und 10 gentechnisch modifizierte Sorten) mit Serumproben von neun erwachsenen Soja-Allergikern untersucht. Im Immuntest (RAST), in der Histaminfreisetzung *ex vivo* und auch im Hauttest ergaben sich variable Reaktionsmuster, die jedoch unabhängig von der gentechnischen Modifikation auftraten (Sten et al., 2004). Auch mit Seren von Kindern, die entweder von einer Lebensmittelallergie oder von allergischem Asthma mit Rhinitis gegen Mais und Sojabohnen betroffen waren, wurden keine Unterschiede in der Reaktion auf konventionelle oder gentechnisch modifizierte Sorten nachgewiesen (Batista et al., 2005).

3.7 Neuartige Lebensmittel

Die Sicherheitsbewertung neuartiger Lebensmittel und Lebensmittelzutaten, die in den Geltungsbereich der Verordnung (EG) Nr. 258/97 fallen, erfolgt gemäß den Leitlinien des wissenschaftlichen Lebensmittelausschusses (SCF) der EU-Kommission (Europäische Kommission 1997). Diese fordern eine Einschätzung des allergenen Potenzials, allerdings ohne konkrete Vorschläge über die Art der Prüfung zu machen. Aufgrund der großen Heterogenität neuartiger Erzeugnisse erfolgt die Prüfung und Bewertung grundsätzlich als Einzelfallbeurteilung:

- Bei Einzelsubstanzen, einfachen und komplexen Gemischen wird wie bei Lebensmittelzusatzstoffen vorgegangen. Ob und wie eine Prüfung auf ein allergenes Potenzial erfolgt, ist im Einzelfall zu entscheiden (siehe Punkt 3.5.4).
- Für komplexe neuartige Erzeugnisse, zu denen auch traditionelle Lebensmittel aus anderen Kulturkreisen zählen, wurden ebenfalls keine konkreten Prüfanforderungen formuliert. Grundsätzlich besteht das Problem, dass neue Allergien gegenüber Lebensmittelbestandteilen in der Regel (Ausnahme Kreuzreaktionen) erst nach längerem Verzehr auftreten. Davon abgesehen sind validierte Testverfahren, mit denen sich die Allergenität bei oraler Exposition voraussagen lässt, derzeit nicht verfügbar. Sofern spezifische Seren von Allergikern zur Verfügung stehen, sollten mögliche Kreuzreaktionen gegenüber bereits bekannten Allergenen jedoch mittels immunologischer Verfahren wie ELISA oder Western Blot geprüft werden.

3.8 Offene Fragen und Forschungsbedarf

Die Frage nach einer möglichen Zunahme von Lebensmittelallergien kann bisher nicht eindeutig beantwortet werden, da longitudinale Studien zur Allergieprävalenz fehlen. Eine Möglichkeit, diesem Datenmangel entgegenzuwirken, läge in der Wiederholung der Berliner Allergiestudie.

Ungeklärt ist auch die Frage, ob für Lebensmittelallergene Konzentrationen nachgewiesen werden können, die unterhalb der Reaktionsschwelle von Allergikern liegen. Studien zur Bestimmung von Schwellenwerten für konkrete Allergene wären auch für die Kennzeichnung von Lebensmitteln wünschenswert.

Die im Rahmen der Sicherheitsbewertung von Lebensmitteln aus gentechnisch veränderten Pflanzen angewandte Vorgehensweise (siehe Punkt 3.6.1) ist geeignet, bekannte Allergene in einem neuen Wirt zu identifizieren. Das Verfahren ist jedoch nur bedingt geeignet, um neue Allergene oder veränderte immunogene Eigenschaften bekannter Proteine erkennen zu können. Grundsätzlich besteht die Notwendigkeit, weitere *in vitro*-Tests sowie Tiermodelle zu entwickeln, die nach erfolgreicher Validierung das derzeit verfügbare Methodenspektrum zur Abschätzung des allergenen Potenzials ergänzen oder ersetzen können.

In den letzten Jahren wurden daher Allergenitäts-Testmodelle auf der Basis geeigneter Versuchstiere entwickelt (Atherton et al., 2002; Kimber et al., 2003; Knippels et al., 2003). Diese bieten Ansätze zur Untersuchung des sensibilisierenden Potenzials beliebiger Proteine. Die Tiermodelle müssen nach Prescott und Hogan dabei folgende Kriterien erfüllen (Prescott et al., 2006):

- Die Tiere sollten gegenüber Standard-Allergenen mit den bekannten Symptomen reagieren.
- Die Tiere sollten bereits mit geringen oral applizierten Mengen des zu testenden Proteins und ohne Adjuvantien spezifisch sensibilisierbar sein.
- Es sollte sowohl zur spezifischen IgE-Bildung als auch zu anderen T_{H2}-Zellantworten kommen.
- Das klinische Bild der Reaktion sollte dem der menschlichen Allergie entsprechen.
- Die Tiere sollten leicht zu halten sein, hohe Reproduktionsraten aufweisen und niemals mit dem zu testenden Protein gefüttert worden sein.

Als besonders geeignet haben sich die norwegische braune Ratte und Balb/c-Labormäuse herausgestellt.

Die in den vergangenen Jahren entwickelten Tiermodelle eignen sich grundsätzlich nicht nur für die Testung der Allergenität von Proteinen, sondern auch für die Testung auf die Fähigkeit zur Induktion anderer immunologischer Antworten und der Erzeugung von Toleranz. Ihre Nutzung im Rahmen der Sicherheitsbewertung kann aber erst nach erfolgter Standardisierung und Validierung erfolgen.

Offene Fragen bestehen auch bezüglich des Einflusses thermischer Verarbeitungstechniken auf die Allergenität von Lebensmitteln. Thermische Prozesse reduzieren zwar häufig die Allergenität von Lebensmitteln, jedoch wurden auch Fälle verstärkter Allergenität wie durch das Rösten von Erdnüssen bekannt (Maleki et al., 2003). Die systematische Klärung des Einflusses thermischer Prozesse auf die Allergenität konkreter Allergene bis hin zu klinischen Endpunkten wäre wünschenswert. Darüber hinaus wäre es sinnvoll, Herstellungsprozesse von Lebensmitteln auf ihre kritischen Kontrollpunkte zu analysieren, um die Kontamination mit Allergenen durch die Entwicklung von Qualitätskonzepten zu minimieren.

4 Referenzen

Atherton KT, Dearman RJ, Kimber I (2002): Protein allergenicity in mice: a potential approach for hazard identification. *Ann N Y Acad Sci.*, May, 964:163-71. Review.

Ballmer-Weber BK, Wüthrich B (2001): Die Nahrungsmittelallergie und ihre diätetische Behandlung. *Aktuelle Ernährungsmedizin*, 26: 196-201.

Batista R, Nunes B, Carmo M, Cardoso C, Jose HS, de Almeida AB, Manique A, Bento L, Ricardo CP, Oliveira MM (2005): Lack of detectable allergenicity of transgenic maize and soya samples. *J Allergy Clin Immunol*, Aug, 116(2):403-10.

Besler M (2001): Auswahl wichtiger Lebensmittelallergene für die Kennzeichnung auf Fertigpackungen. *Ernährungs-Umschau* 48, Heft 1, S. 8-12.

BfR (2004): Gesundheitsgefahren durch Tätowierungen und Permanent make-up. Stellungnahme vom 22. März 2004.

BfR (2006): „Gesundheitliche Bewertung von Textilhilfsmitteln und -farbstoffen“ der Arbeitsgruppe „Textilien“ des BfR, Bericht zur 12. Sitzung vom 08. März 2006.

Boden M, Dadswell R, Hattersley S (2005): Review of statutory and voluntary labelling of food allergens. *Proceedings of the Nutrition Society* 64, Nr. 4, 475-480.

Burks W, Ballmer-Weber BK (2006): Review: Food allergy. *Mol. Nutr. Food Res.* 50, 595-603.

Chung K, Baker JR Jr, Baldwin JL, Chou A (2001): Identification of carmine allergens among three carmine allergy patients. *Allergy* 56 (1): 73-77.

Codex Alimentarius Commission (2003): Codex Principles and Guidelines on Foods Derived from Biotechnology, Joint FAO/WHO Food Standards Programme, Food and Agriculture Organisation, Rome, Italy.

Department of Health and Human Services (2006): The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke. A Report of the Surgeon General. Website: <http://www.surgeongeneral.gov/library/secondhandsmoke/report/fullreport.pdf>.

DGE (2002): Info, Fachinformationen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V., 01/2002, Seiten 5 ff.

DGE (2005): Info, Fachinformationen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V., 09/2005, Seiten 136-137.

EFSA (2004): Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission relating to the evaluation of allergenic foods for labelling purposes (adopted on 19 February 2004), The EFSA Journal 32: 1-197, http://www.efsa.eu.int/science/nda/nda_opinions/341_en.html

EFSA (2005): "Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the evaluation of lupin for labelling purposes", Request No. EFSA-Q-2005-086, adopted on 6 December 2005, The EFSA Journal (2005) 302, 1-11, http://www.efsa.eu.int/science/nda/nda_opinions/catindex_en.html.

EFSA (2006): "Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the evaluation of molluscs for labelling purposes", Request No. EFSA-Q-2005-084, adopted on 15 February 2006, The EFSA Journal (2006) 327, 1-25, http://www.efsa.eu.int/science/nda/nda_opinions/catindex_en.html.

EFSA (2006): Gutachten des Wissenschaftlichen Gremiums für diätetische Produkte, Ernährung und Allergien auf Ersuchen der Kommission über die tolerable Aufnahmemenge für Nickel, angenommen 25. Januar 2006.

Ellman LK, Chatchatee P, Sicherer SH, Sampson HA (2002): Food hypersensitivity in two groups of children and young adults with atopic dermatitis evaluated a decade apart. *Pediatr Allergy Immunol* 13: 295-298.

Europäische Kommission (1997): Empfehlung der Kommission vom 29. Juli 1997 zu den wissenschaftlichen Aspekten und zur Darbietung der für Anträge auf Genehmigung des Inverkehrbringens neuartiger Lebensmittel und Lebensmittelzutaten erforderlichen Informationen sowie zur Erstellung der Berichte über die Erstprüfung gemäß der Verordnung (EG) Nr. 258/97 des Europäischen Parlaments und des Rates (97/618/EG), Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften L 253, 1-36.

European Food Safety Authority (2004): Guidance Document of the Scientific Panel on Genetically Modified Organism for the Risk Assessment of Genetically Modified Plants and Derived Food and Feed, The EFSA Journal 99, 1-94.

Faeste CK, Lovik M, Wiker HG, Egaas E (2004): A case of peanut cross-allergy to lupine flour in a hot dog bread. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 135 Nr. 1: 36-39.

FDA (1995): US Food and Drug Administration. FDA and Monosodium Glutamate (MSG), FDA Backgrounder, <http://vm.cfsan.fda.gov/~lrd/msg.html>

Fu T-J, Abbott UR, Hatzos C (2002): Digestibility of food allergens and non-allergenic proteins in simulated gastric fluid and simulated intestinal fluid – a comparative study. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 50, 7154-7160.

Fuglsang G, Madsen C, Saval P, Osterballe O (1993): Prevalence of intolerance to food additives among Danish school children. *Pediatric Allergy and Immunology* 4: 123-129.

Gilissen LJWJ, Bolhaar STH, Matos CI, Rouwendal GJA, Boone MJ, Krens FA, Zuidmeer L, van Leeuwen A, Akkerdaas J, Hoffmann-Sommergruber K, Knulst AC, Bosch D, van de Weg, WE, van Ree R (2005): Silencing the major apple allergen Mal d 1 by using the RNA interference approach. *J Allergy Clin Immunol* 115: 364-369.

Halken S (2004): Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 15 (Suppl 16): 9-32.

Hatch KL, Maibach HI (1995): Textile dye dermatitis, *J Am Acad Dermatol* 32, 631-639.

Hauer A (2006): Kuhmilchallergie. Immunmechanismen und klinische Manifestationen. *Monatsschr Kinderheilkd* 154: 406-416.

Hegde VL, Venkatesh YP (2004): Anaphylaxis to excipient mannitol: evidence for an immunoglobulin E-mediated mechanism. *Clinical & Experimental Allergy* 34 (10): 1602-1609.

Hermann-Kunz E (2000) Allergische Krankheiten in Deutschland. Ergebnisse einer repräsentativen Studie. *Bundesgesundheitsblatt* 43, 400-406.

Jansen JJ, Kardinaal AF, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BP, Ockhuizen T (1994): Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 93 (2): 446-456.

Jensen CS, Lisby S, Baadsgaard O, Volund A, Menne T (2002): Decrease in nickel sensitization in a Danish schoolgirl population with ears pierced after implementation of a nickel-exposure regulation, *Br J Dermatol* 146, 636-642.

Johansson SGO, Hourihane JOB, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wüthrich B (2001): A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 56: 813-824.

Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, van Cauwenberge P, Williams HC (2004): Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 113: 832-836.

Johansson SGO, Haahtela T (2004): World Allergy Organization guidelines for prevention of allergy and allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 135: 83-92.

Kimber I, Dearman RJ, Penninks AH, Knippels LM, Buchanan RB, Hammerberg B, Jackson HA, Helm RM (2003): Assessment of protein allergenicity on the basis of immune reactivity: animal models. *Environ Health Perspect*, Jun, 111(8):1125-30. Review.

- Knippels LM, Penninks AH (2003): Assessment of the allergic potential of food protein extracts and proteins on oral application using the brown Norway rat model. *Environ Health Perspect*, Feb, 111(2):233-8.
- Kreft D, Bauer R, Goerlich (1995): *Nahrungsmittelallergene: Charakteristika und Wirkungsweisen*. Walter de Gruyter, Berlin, New York.
- Lorenz AR, Reese G, Haustein D, Vieths S (2001): Versteckte Allergene in Lebensmitteln - noch immer ein Problem. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 44, Nr. 7, S. 666-675.
- Lück E und Kuhnert P (Hrsg) (1998): *Lexikon Lebensmittelzusatzstoffe*, 2. Auflage, Behr, Hamburg.
- Madsen C (1994): Prevalence of food additive intolerance. *Human and Experimental Toxicology* 13 (6): 393-399.
- Maleki SJ, Viquez O, Jacks T, Dodo H, Champagne ET, Chung SY, Landry SJ (2003): The major peanut allergen, Ara h 2, functions as a trypsin inhibitor, and roasting enhances this function. *J Allergy Clin Immunol*, Jul; 112(1):190-5.
- Metcalf DD, Astwood JD, Townsend R, Sampson HA, Taylor SL, Fuchs RL (1996): Assessment of the Allergenic Potential of Foods Derived from Genetically Engineered Crop Plants, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 36 (Supplement), 165-186.
- Muraro A, Dreborg S, Halken S, Host A, Niggemann B, Aalberse R et al. (2004a, b, c): Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part I: Immunologic background and criteria for hypoallergenicity. Part II: Evaluation of methods in allergy prevention studies and sensitization markers. Definitions and diagnostic criteria of allergic diseases. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 15: 103-111; 196-205; 291-307.
- Niggemann B, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Beyer K (2006): Specific oral tolerance induction in food allergy. *Allergy* 61: 808-811.
- Oppel T, Schnuch A (2006): Häufigste Auslöser allergischer Kontaktekzeme. *Deut Med Wochenschr* 131, 1584-1589.
- Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Host A, Bindslev-Jensen C (2005): The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol* 16: 567-573.
- Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, van den Brandt PA, Stobberingh EE (2006): Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics* 118: 511-521.
- Pereira B, Venter C, Grundy J, Clayton B, Arshad SH, Dean T (2005): Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. *J Allergy Clin Immunol* 116: 884-892.

Prescott VE, Hogan SP (2006): Genetically modified plants and food hypersensitivity diseases: usage and implications of experimental models for risk assessment. *Pharmacol Ther*, Aug, 111(2):374-83.

Radcliffe M, Scadding G, Morrow Brown H (2005): Lupin flour anaphylaxis. *Lancet* 365:1360.

Raithel M, Hahn EG, Baenkler HW (2002): Klinik und Diagnostik von Nahrungsmittelallergien. *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 99, Heft 12, C 599-605.

Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T, Niggemann B (2004): Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy* 34: 1534-1541.

Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, Hamelmann E, Beyer K, Niggemann B (2005): Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? *Allergy* 60: 1320-1322.

Roux KH, Teuber SS, Sathe SK (2003): Tree nut allergens. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 131, Nr. 4: 234-244.

Samartin S, Marcos A, Chandra RK (2000): Food hypersensitivity. *Nutrition Research* 21: 473-497.

SCF (1982): Report of the Scientific Committee for Food on the sensitivity of individuals to food components and food additives (Opinion expressed 22 October 1981). Commission of the European Communities. Reports of the Scientific Committee for Food, Twelfth Series, http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/reports/scf_reports_12.pdf

SCF (1983): Reports of the Scientific Committee for Food concerning Colouring Matters authorized for Use in Foodstuffs intended for Human Consumption. Commission of the European Communities. Reports of the Scientific Committee for Food, Fourteenth Series, 1983, 47-61. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/reports/scf_reports_14.pdf

SCF (1991): Reports of the Scientific Committee for Food (Twenty-fifth series). First series of food additives of various technological functions. Commission of the European Communities, http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/reports/scf_reports_25.pdf

SCF (1995): Report on adverse reactions to foods and food ingredients. European Commission, Reports of the Scientific Committee for Food (37th series), http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/reports/scf_reports_37.pdf

SCF (2001): Guidance on submissions for food additive evaluations by the Scientific Committee on Food (opinion expressed on 11 July 2001), http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out98_en.pdf

SCHER (2006): Scientific Committee on Health and Environmental Risks, Opinion on the report "Emission of chemicals by air fresheners Tests on 74 consumer products sold in Europe" (BEUC report January 2005), Adopted by the SCHER during the 9th plenary of 27 January 2006, http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scher/docs/scher_o_026.pdf

- Schnuch A, Uter W, Geier F, Gefeller O (2002): Epidemiology of contact allergy: an estimation of morbidity employing the clinical epidemiology and drug utilisation research (CE-DUR) approach. *Contact Dermatitis* 47, 32-39.
- Schnuch A, Geier J, Lessmann H, Uter W, Arnold R, Mackiewicz, M (2004): Untersuchungen zur Verbreitung umweltbedingter Kontaktallergien mit Schwerpunkt im privaten Bereich, Forschungsbericht 29961219, Umweltbundesamt, Berlin.
- Siedentopp U (1997): Den Käse im Visier - Biogene Amine als Auslöser pseudoallergischer Reaktionen - Ernährungsbedingte Histaminosen ein immer häufigeres Praxisproblem. *Zeitung für Umweltmedizin*, 5. Jg, Heft 3, S. 149-150.
- Simon RA (2003): Adverse reactions to food additives. *Current Allergy and Asthma Reports* 3 (1): 62-66.
- Smith WB, Gillis D, Kette FE (2004): Lupin: a new hidden food allergen. *Med. J. Aust.* 181 Nr. 4: 219-220.
- Sosted H, Johansen JD, Andersen KE, Menne T. (2006): Severe allergic hair dye reactions in 8 children. *Contact Dermatitis* 54, 87-91.
- Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Beyer K, Niggemann B (2006): Spezifische orale Toleranzinduktion bei Nahrungsmittelallergie. *Monatsschr Kinderheilkd* 164: 432-438.
- Sten E, Skov PS, Andersen SB, Torp AM, Olesen A, Bindlev-Jensen U, Poulsen LK, Bindlev-Jensen C (2004): A comparative study of the allergenic potency of wild-type and glyphosate-tolerant gene-modified soybean cultivars. *APMIS*, Jan, 112(1):21-8.
- Straff W, Schnuch A (2006): Umweltbedingte Kontaktallergien. *Bundesgesundheitsblatt* 49, 796-803.
- Strid J, Thomson M, Hourihane J, Kimber I, Strobel S (2004): A novel model of sensitization and oral tolerance to peanut protein. *Immunology* 113: 293-303.
- Tabar AI, Acero S, Arregui C, Urdanoz M, Quirce S (2003): Asma y alergia por el colorante carmín [Asthma and allergy due to carmine dye]. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 26 Suppl 2: 65-73.
- UBA (2006): Duftstoffe: Wenn Angenehmes zur Last werden kann. Hintergrundpapier April 2006 <http://www.umweltbundesamt.de/uba-info-presse/hintergrund/duftstoffe.pdf>
- Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T (2006): Prevalence of sensitization reported and objectively assessed food hypersensitivity amongst six-year-old children: a population-based study. *Pediatr Allergy Immunol* 17: 357-363.
- Vickerstaff Joneja JM (1999): Oral Allergy Syndrome, Cross-reacting Allergens and Co-occurring Allergies. *Journal of Nutritional & Environmental Medicine* 9, 289-303.
- Wal JM (1999): Assessment of allergic potential of (novel) foods, *Nahrung* 43, 168-174.

WHO (1982): Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), World Health Organization, WHO Food Additives Series 17: Carmines, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je07.htm>

WHO (1987): Toxicological evaluation of certain food additives. L-Glutamic acid and its ammonium, calcium, monosodium and potassium salts. WHO Food Additives Series, No. 22. World Health Organisation, Geneva, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v22je12.htm>

WHO (2001): Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), World Health Organization, WHO FOOD ADDITIVES SERIES 46: COCHINEAL EXTRACT, CARMINE, AND CARMINIC ACID, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v46je03.htm>

WHO/FAO (2001): Evaluation of Allergenicity of Genetically Modified Foods, Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation of Allergenicity of Foods Derived from Biotechnology, 22-25 January 2001, Rome, Italy.

Wüthrich B, Mittag D, Ballmer-Weber BK (2004): Die Pizza: eine Quelle von unerwarteten Allergenen – anaphylaktische Reaktionen auf Lupinenmehl im Pizzateig und in einem Lebkuchen. *Allergologie*, Jahrgang 27, Nr. 12, S. 495-502.

Young E, Stoneham MD, Petruckevitch A, Barton J, Rona R (1994): A population study of food intolerance. *Lancet* 343: 1127-1130.

Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T, Roehr CC, Bergmann KE, Niggemann B (2004): Prevalence of adverse reactions to food in Germany - a population study. *Allergy* 59: 338-345.