

Auswirkung einer arbeitsbedingten Kontaktallergie gegen Sulfite bei der BK 5101

V. Mahler¹, M. Häberle², D. Becker³, H. Dickel⁴, T.L. Diepgen⁵, M. Fartasch⁶, U. Hillen⁷, S.M. John⁸, S. Krohn⁹, H. Lessmann¹⁰, C. Skudlik⁸, E. Weisshaar⁵, T. Werfel¹¹, J. Geier¹⁰ für die Arbeitsgruppe „Bewertung der Allergene bei BK 5101 der ABD und der DKG in der DDG“

¹Hautklinik, Universitätsklinikum Erlangen, ²Hautarztpraxis, Künzelsau, ³Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz, ⁴Universitäts-Hautklinik Bochum, ⁵Abteilung Klinische Sozialmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, ⁶Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IPA), ⁷Abteilung für klinische und experimentelle Berufsdermatologie, Ruhr-Universität Bochum, ⁸Universitäts-Hautklinik Essen, ⁹Abteilung Dermatologie, Umweltmedizin und Gesundheitstheorie, Universität Osnabrück und Institut für interdisziplinäre dermatologische Prävention und Rehabilitation (iDerm) an der Universität Osnabrück, ¹⁰Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung, Berlin, ¹¹Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), Institut an der Universität Göttingen, ¹¹Hautklinik der Medizinischen Hochschule Hannover

Schlüsselwörter

allergisches Kontaktekzem – Berufsdermatologie – BK 5101 – Minderung der Erwerbsfähigkeit – Sulfite – E220-E228

Key words

allergic contact dermatitis – occupational dermatology – reduction of earning capacity – sulphite compounds – E220-E228

Auswirkung einer arbeitsbedingten Kontaktallergie gegen Sulfite bei der BK 5101

Diese Empfehlung dient zur Beurteilung der Auswirkung einer beruflich erworbenen Kontaktallergie gegen Sulfite im Hinblick auf die dadurch verschlossenen Arbeitsmöglichkeiten, wie sie für die Einschätzung der Minderung der Erwerbsfähigkeit bei arbeitsbedingten Hauterkrankungen nach BK-Nr. 5101 der Berufskrankheitenverordnung notwendig ist. Sulfite werden als Konservierungsmittel und Antioxidanzien in Nahrungsmitteln, Kosmetika, pharmazeutischen Produkten und zahlreichen weiteren Industriezweigen eingesetzt. Ein allergologisch relevanter beruflicher Kontakt mit Sulfiten kann in zahlreichen unterschiedlichen Berufen gegeben sein, wobei es selten zu Sensibilisierungen kommt, die als allergische Kontaktdermatitis klinisch manifest werden können. Trotz einer großen Verbreitung ist die Auswirkung einer beruflich erworbenen Kontaktsensibilisierung gegen Sulfite in der Regel als geringgradig anzusehen, da in der Regel geeignete Schutzmaßnahmen zur Verfügung stehen. Unabhängig von o.g. Kontaktallergien kommen sulfitassoziierte Atemwegssymptome vor, deren Genese bislang nicht vollständig geklärt ist.

Impact of an occupational contact allergy to sulphites in cases of occupational skin disease

This recommendation assesses the impact of an occupational contact allergy to

sulphites with regard to the reduction of the earning capacity in cases of occupational skin disease according to No. 5101 of the German list of occupational diseases. Sulphites are being used as preservatives and antioxidants in foods, cosmetics, pharmaceutical products and many other industrial branches. Allergologically relevant occupational exposure to sulphites may occur in a variety of occupational settings. However, sensitizations rarely occur, which may present as allergic contact dermatitis. Despite of its widespread usage, the impact of an occupationally acquired contact sensitization to sulphites is usually regarded “low grade”, since usually appropriate protective gloves are available and can be used. Irrespective of contact allergy sulphite-associated airways symptoms occur, of which the pathogenesis has not yet been fully elucidated.

Einleitung

Sulfite sind als Konservierungsmittel und Antioxidanzien in den unterschiedlichsten beruflichen und außerberuflichen Bereichen weit verbreitet (Tab. 1). Ihr erlaubter Einsatz (Tab. 2) in Nahrungsmitteln (E 220-224 und E 226-E228) wird in Europa geregelt durch die EU-Richtlinie No. 95/2/EC [10], in Kosmetikprodukten durch die EU-Verordnung

Tab. 1. Schwefeldioxid und Sulfite, E-Nummern, CAS-Nummern und jeweilige Einsatzgebiete. *Vormals E225 ist nicht (mehr) vergeben. Modifiziert nach [17].

Verbindung	E-Nummer	CAS-Nummer	Chemische Summenformel	Einsatz in Lebensmitteln	Einsatz in Kosmetika	Einsatz in Pharmazeutika (Ph. Eur. 8)
Schwefeldioxid	E 220	7446-09-5	SO ₂	X	–	X
Natriumsulfit	E 221	7757-83-7	Na ₂ SO ₃	X	X	X
Natriumbisulfit (syn.: Natriumhydrogensulfit)	E 222	7631-90-5	NaHSO ₃	X	X	X
Natriummetabisulfit (syn.: Natriumdisulfit)	E 223	7681-57-4	Na ₂ S ₂ O ₅	X	X	X
Kaliummetabisulfit (syn.: Kaliumdisulfit)	E 224	16731-55-8	K ₂ S ₂ O ₅	X	X	X
Kaliumsulfid	*	10117-38-1	K ₂ SO ₃	–	X	–
Calciumsulfid	E 226	10257-55-3	CaSO ₃	X	–	–
Calciumbisulfit (syn.: Calciumhydrogensulfit)	E 227	13780-03-5	Ca(HSO ₃) ₂	X	–	–
Kaliumbisulfit (syn.: Kaliumhydrogensulfit)	E 228	7773-03-7	KHSO ₃	X	X	–
Ammoniumsulfid	–	7026-44-7	(NH ₄) ₂ SO ₃	–	X	–
Ammoniumbisulfit	–	10192-30-0	NH ₄ HSO ₃	–	X	–
Ammoniumsulfid Couleur	E 150d	8028-89-5 (für alle Couleure)	–	X	–	–
Sulfitlaugen-Zuckercouleur	E 150b	8028-89-5 (für alle Couleure)	–	X	–	–

1223/2009 [12]. Eine Voraussetzung für den Einsatz von Sulfiten als Hilfsmittel in pharmazeutischen Produkten als Einzelverordnung oder Defektur ist neben der Plausibilitätsprüfung der Verordnung durch den Apotheker und Verfügbarkeit des Stoffes in pharmazeutischer Qualität das Vorliegen der Monographie des Stoffes in einem Arzneibuch. Im aktuellen Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur. 8,0) sind die Sulfite (E220-E224) monographiert [7].

Als Krankheitserscheinungen bei Kontakt zu Sulfiten treten überwiegend ekzematöse Hauterscheinungen und Atemwegsbeschwerden (s.u.) auf. Die Wirkungsweise von Sulfiten bei der Auslösung sulfitassoziierter Erkrankungen ist komplex und die Pathomechanismen sind nicht abschließend aufgeklärt, wobei nach kontroverser Diskussion zur Ätiopathogenese der ekzematösen Hauterscheinungen die bestehende Evidenz überwiegend für eine kontaktallergische Genese spricht. Eine Sulfitbindung an körpereigene Proteine wurde bei der Auslösung kontaktallergischer Reaktionen beschrieben [31].

Chemische Grundlagen

Metabisulfite (Disulfite, Pyrosulfite) lösen sich in Wasser unter Bildung der entsprechenden Bisulfite (Hydrogensulfite). Das Bisulfit-Anion steht in einem pH-Wert-abhängigen Gleichgewicht mit dem entsprechenden Sulfit-Anion und mit Schwefeldioxid. Bei neutralem pH-Wert liegt das Gleichgewicht weitgehend auf der Seite des Bisulfites, in saurem Milieu wie im Magen weitgehend auf der Seite des Schwefeldioxids [4]. Unter Wassermangel (z. B. im Eis) können sich aus den Metabisulfiten hohe Mengen an Schwefeldioxid bilden [4].

Vorkommen

Sulfite sind als Konservierungsmittel und Antioxidantien weit verbreitet [17]. Sie kommen in Nahrungsmitteln, Kosmetika und Körperpflegeprodukten, pharmazeutischen Produkten, Bleichmitteln, fotografischen Entwicklern und im industriellen Bereich vor [17].

Tab. 2. Zugelassene Höchstmenge (mg/kg bzw. mg/l) als SO₂ angegeben in Lebensmitteln. Nach [10, 13 und Amendments].

Lebensmittel	Höchstmenge (mg/kg bzw. mg/l) als SO ₂ angegeben
Burger meat mit einem Gemüse- und/oder Getreideanteil von mindestens 4 %	450
Breakfast sausages	450
Getrocknete und gesalzene Dorschfische (Gadidae)	200
Krebstiere und Kopffüßler: frisch, gefroren und tiefgefroren	150
Krebstiere der Familien penaeidae solenoceridae, aristeidae: weniger als 80 Einheiten	150
Krebstiere der Familien penaeidae solenoceridae, aristeidae: zwischen 80 und 120 Einheiten	200
Krebstiere der Familien penaeidae solenoceridae, aristeidae: mehr als 120 Einheiten	300
Krebstiere und Kopffüßler: gekocht	50
Hartkekse	50
Stärke (außer Stärke für Entwöhnungsnahrung, Folgenahrung und Säuglingsanfangsnahrung)	50
Sago	30
Graupen	30
Trockenkartoffeln	400
Knabbererzeugnisse auf Getreide- und Kartoffelbasis	50
Geschälte Kartoffeln	50
Verarbeitete (einschließlich gefrorene und tiefgefrorene) Kartoffeln	100
Kartoffelteig	100
Weißer Gemüsesorten, getrocknet	400
Weißer Gemüsesorten, verarbeitet (einschließlich gefrorene und tiefgefrorene weißer Gemüsesorten)	50
Getrockneter Ingwer	150
Getrocknete Tomaten	200
Meerrettichpulpe	800
Pulpe von Speisezwiebeln, Knoblauch und Schalotten	300
Gemüse und Obst in Essig, Öl oder Lake (ausgenommen Oliven und gelbe Paprika in Lake)	100
Gelbe Paprika in Lake	500
Verarbeitete Pilze (einschließlich gefrorene Pilze)	50
Trockenpilze	100
Trockenfrüchte: Aprikosen, Pfirsiche, Trauben, Pflaumen und Feigen	2.000
Trockenfrüchte: Bananen	1.000
Trockenfrüchte: Äpfel und Birnen	600
Trockenfrüchte: Andere (einschließlich Nüsse mit Schale)	500
Getrocknete Kokosnüsse	50
Obst, Gemüse, Angelikawurzel und Zitruschalen, kandiert, kristallisiert oder glasiert	100
Konfitüren, Gelees und Marmeladen gemäß Richtlinie 79/693/EWG (ausgenommen Konfitüre extra und Gelee extra) und ähnliche Früchteaufstriche, einschließlich brennwertverminderte Erzeugnisse	50
Jams, jellies und marmelades aus geschwefelten Früchten	100
Pastetenfüllungen auf Früchtebasis	100
Würzmittel auf Zitrusfruchtbasis	200
Traubensaftkonzentrat zur Selbstherstellung von Wein	2.000
Obstgelees, flüssiges Pektin, zur Abgabe an den Endverbraucher	800
Weißer Herzkirchen, rehydrierte Trockenfrüchte und Litschis, in Gläsern	100
Zitronenscheiben, in Gläsern	250
Zuckerarten gemäß Richtlinie 73/437/EWG, ausgenommen	10
Glukosesirup, auch getrocknet	20
Speisesirup und Melasse	70
Andere Zuckerarten	40
Überzüge (Sirup für Pfannkuchen, aromatisierter Sirup für Milchkochgetränke und Speiseeis; ähnliche Erzeugnisse)	40
Orangen-, Grapefruit-, Apfel- und Ananassaft für die Abgabe aus Großbehältern in der Gastronomie und in Einrichtungen zur Gemeinschaftsverpflegung	50
Limonen- und Zitronensaft	350
Konzentrate auf der Basis von Fruchtsäften mit mindestens 2,5% Gerste (barley water)	350
Andere Konzentrate auf der Basis von Fruchtsäften oder zerkleinerten Früchten; capilé groselha	250
Nichtalkoholische aromatisierte Getränke mit mindestens 235 g/l Glukosesirup	50

Lebensmittel	Höchstmenge (mg/kg bzw. mg/l) als SO ₂ angegeben
Traubensaft, unvergoren, zur sakramentalen Verwendung	70
Süßwaren auf Glukosesirupbasis	50
Bier, einschließlich alkoholarms und alkoholfreies Bier	20
Bier mit Nachgärung im Fass	50
Wein: Rotwein, Perlwein, mit weniger als 5 g Restzucker/Liter	150*
Wein: Weißwein, Rose, Rotling, Perlwein, mit weniger als 5 g Restzucker/Liter	200**
Wein: Rotwein, Perlwein, mit mehr als 5 g Restzucker/Liter	200**
Wein: Weißwein, Rose, Rotling, Perlwein, mit mehr als 5 g Restzucker/Liter	250***
Wein: Qualitätswein mit Prädikat Spätlese, mit mehr als 5 g Restzucker/Liter	300
Wein: Auslese mit mehr als 5 g Restzucker/Liter	350
Wein: Beerenauslese, Trockenbeerenauslese, Eiswein mit jeweils mehr als 5g Restzucker/Liter	400
Schaumwein	235
Sekt	185
Alkoholfreier Wein	200
Kunstwein	260
Apfelwein, Birnen- und Obstwein, Obstschaumwein (einschließlich alkoholfreie Erzeugnisse)	200
Met	200
Gärungsessig	170
Senf, außer Dijon-Senf	250
Dijon-Senf	500
Gelatine	50
Fleisch-, Fisch- und Krebstieranalogue auf Proteinbasis	200
Marinierte Nüsse	50
Zuckermais, vakuumverpackt	100
Destillierte alkoholische Getränke mit ganzen Birnen	50

*bis 31. Juli 2009: 160 mg/l, **bis 31. Juli 2009: 210 mg/l, ***bis 31. Juli 2009: 260 mg/l

In der Lebensmittelverarbeitung werden Sulfite als Antioxidantien und antimikrobielle Wirkstoffe gegen Bakterien, Hefen und Schimmelpilze eingesetzt [4]. Hauptsächlich werden Natriumbisulfit, Natriummetabisulfit sowie Kaliummetabisulfit eingesetzt. Kartoffeln, Gemüse, Obst und Salat werden mit Natriummetabisulfit oder Kaliummetabisulfit behandelt. In Restaurants werden Natriummetabisulfit-haltige „salad freshener“ eingesetzt, die das Braunwerden des Salates verhindern sollen [4]. Auch in konservierten und besonders in getrockneten Lebensmitteln (Trockenobst, Rosinen usw.) sowie in Wein, Bier und anderen alkoholischen und nichtalkoholischen Getränken werden Sulfite eingesetzt [4]. In der Krabbenfischerei werden noch auf dem Schiff die frischen Krabben mit Natriummetabisulfit besprüht, um der Entstehung von schwarzen Flecken vorzubeugen [4].

Die in Europa zugelassenen Höchstmengen an Sulfiten in Nahrungsmitteln werden als SO₂ in mg/kg bzw. mg/l ausgedrückt und beziehen sich auf die Gesamtmenge an SO₂, die sich aus dem SO₂-Gehalt aller Komponenten ergibt. Sie variieren je nach Nahrungsmittel (Tab. 2) von 10 mg/kg (in Zuckerarten) bis 2.000 mg/kg (in getrockneten Aprikosen, Pfirsiche, Trauben, Pflaumen und Feigen) [10, 11]. Ein SO₂-Gehalt von nicht mehr als 10 mg/kg bzw. 10 mg/l ist nicht deklarationspflichtig.

In Europa sind anorganische Sulfite und Bisulfite in Kosmetika in einer maximalen Konzentration von 0,2% in der gebrauchsfertigen Zubereitung zugelassen [12]. Höhere Konzentrationen sind erlaubt in Färbemischturen von oxidativen Haarfarben (bis maximal 0,67%) in der gebrauchsfertigen Zubereitung, um eine vorzeitige Reaktion der Komponenten zu verhindern, in Haarglättungsmitteln

(bis maximal 6,7%) und in Selbstbräunern (maximal 0,45% in Gesichtsbräunungsmitteln, 0,40% in sonstigen Bräunungsmitteln) [12]. Auch Bleichcremes auf Hydrochinonbasis (Sulfit dient als Antioxidans) [18, 26] und Bleichmittel für Wäsche [1] können Sulfit enthalten.

Schließlich wurden Sulfit auch in injizierbaren oder inhalierbaren Medikamenten (Antibiotika oder Lokalanästhetika, Asthmapräparate) sowie in Augentropfen verwendet. In der Roten Liste 2014 sind derzeit keine sulfithaltigen Dermatika, Augentropfen oder inhalierbaren Medikamente mehr aufgeführt.

Im Zeitalter der Digitalfotografie spielt das Vorkommen von Sulfit in fotografischen Entwicklerlösungen eine untergeordnete Rolle, obwohl auch heute noch digitale Bilder zum Teil klassisch ausbelichtet und entwickelt werden. Dasselbe gilt für die Dunkelkammern in Röntgeneinrichtungen [22].

Aufgrund der antimikrobiellen und antioxidativen Eigenschaften von Sulfiten und ihrer breitgefächerten Einsatzgebiete kann eine berufliche Exposition bestehen bei Beschäftigung in der Nahrungsmittel- und Getränkeindustrie, Herstellung von Kosmetika- und Körperpflegeprodukten, Leder- und Textilindustrie, Holz- und Papierindustrie, Gummiindustrie, Glasindustrie, Mineralienverarbeitung, Fotografie, Pharmazeutischen Industrie, Reinigungsgewerbe und Wäschebehandlung, Wasser-/Kanal-/Schwimmbadaufbereitung, Fischereiwesen, Altenpflege [15, 16].

Sensibilisierungspotential

Es wurde in Einzelfällen über Kontaktallergien nach dermalen Exposition gegen sulfithaltige Produkte berichtet. Gemessen am breiten Einsatz von Sulfiten und den sich daraus ergebenden zahlreichen Kontaktmöglichkeiten ist die Zahl der epidermal sensibilisierten jedoch sehr gering; die Sulfiten wurden daher nicht als Kontaktallergene mit „Sh“ markiert [4].

Schwefeldioxid führt dosisabhängig zu einer Erhöhung des Atemwegswiderstandes. Bei Asthmatikern ist die Reizschwelle bezüglich Schwefeldioxid im Vergleich zu Nicht-

Asthmatikern erniedrigt [2]. Hinweise auf atemwegssensibilisierende Eigenschaften von Schwefeldioxid liegen jedoch nicht vor. Nach Aufnahme von Lebensmitteln, Getränken oder Medikamenten, die mit Schwefeldioxid oder Sulfit konserviert sind, kommt es gelegentlich zu Unverträglichkeitsreaktionen wie Bronchospasmen, Asthma und Urtikaria. Da angenommen wird, dass die Pathogenese dieser Reaktionen nicht immunologischen Ursprungs ist, wurden die Sulfiten auch nicht mit „Sa“ markiert [2].

Sensibilisierungshäufigkeit

Spättypreaktionen

Trotz ihrer weiten Verbreitung sind Sulfiten selten Auslöser kontaktallergischer Reaktionen. Diese treten überwiegend im Gesicht auf. Das Vorkommen von sulfitbedingten Handekzemen wurde kasuistisch beschrieben, ist aber selten.

In 8 größeren Untersuchungen, meist retrospektiven Analysen von Ergebnissen der Epikutantestung mit Natriummetabisulfit 1% in Vaseline (Vas.) [15, 16, 17, 21, 28, 35], Natriummetabisulfit 2% Vas. [16, 19] oder Natriumsulfit 1% Vas. [27, 35] wurden Sensibilisierungsquoten im Bereich von 1,1% und 4,5% positiven Reaktionen beschrieben, wobei häufig eine klinische Relevanz nicht nachvollzogen werden konnte. Der Anteil der als beruflich relevant beurteilten Epikutantestreaktionen auf Sulfit an allen positiven Testreaktionen auf Sulfit betrug in den o.g. Untersuchungen dabei zwischen 0 und 100%, wobei bei der Mehrheit (6 der 8 der Epikutantestkollektive) die berufliche Relevanz der positiven Testergebnisse auf Sulfit zwischen 5 und 14% lag [reviewed in 17]. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die publizierten Fälle einer beruflichen Typ IV-Allergie auf Sulfit. Bei beruflich exponierten aus den o.g. Arbeitsbereichen mit Hauterscheinungen ist eine gezielte individuelle Anamneseerhebung bezüglich dem Umgang und Hautkontakt zu Sulfiten und eine dementsprechende Epikutantestung sinnvoll.

Ein epidemiologisch erhöhter Anteil an Berufsdermatosen war unter den Natriummetabisulfit-Positiven in einer rezenten Aus-

Tab. 3. Synopse der publizierten Fälle mit beruflicher Relevanz einer Typ IV-Allergie gegen Sulfite.

Gewerbe	Publizierte Fälle mit beruflicher Kontaktallergie auf Sulfite
Fotografen/Fotolaboranten	9
Gastronomie	8
Friseure	6
Winzer/Brauer	5
Bäcker	4
Chemiearbeiter/pharmazeutische Industrie	4
Fleischer	3
Zahnärzte (1 mit Röntgenfilmentwicklung)	2
Lederproduktion	2
Textilarbeiterin	1
Gummiverarbeitende Industrie	1
Nahrungsmittelverarbeitende Industrie	1
Zimmermann	1
Drogistin	1
Zollbeamter	1
Krankenschwester	1
Landwirt	1

wertung des IVDK-Kollektivs [17] nicht festzustellen. Für die eingesetzte Testpräparation Natriummetabisulfit (1% Vas.) ergaben sich bei einem Reaktions-Index (RI) von 0,32 und einer Positivity Ratio (PR) von 72% keine Hinweise auf einen erhöhten Anteil fraglicher oder irritativer Reaktionen [17].

Sofortreaktionen

Unverträglichkeitsreaktionen, die sich innerhalb weniger Minuten nach der oralen oder (seltener) pulmonalen Aufnahme von Sulfiten entwickeln, manifestieren sich hauptsächlich als Bronchospasmen, Asthma und Urtikaria. Seltener wird auch über Juckreiz, Ödeme, Fließschnupfen und nasale Kongestion berichtet [reviewed in 4]. Wie häufig derartige Unverträglichkeitsreaktionen sind, ist nicht genau bekannt [4]. Der Mechanismus, über den Sulfite zur Bronchokonstriktion bzw. zum Asthma bronchiale führen, ist nicht vollständig aufgeklärt. Wahrscheinlich handelt es sich um eine direkte Wirkung von Schwefeldioxid auf Nervenrezeptoren in der Lunge [4]. An der Reaktion ist möglicherweise die Freisetzung von „calcitonin gene-related peptide (CGRP)“ aus capsaicinempfindlichen sensorischen Nerven beteiligt [4].

Obwohl ein cholinerg Reflex angenommen wird, ist die Rolle des parasympathischen Nervensystems nicht vollständig geklärt, da die intravenöse Atropingabe die durch Natriummetabisulfit-induzierte Bronchokonstriktion nicht unbedingt verhindert [4]. Diskutiert wird auch eine direkte oder indirekte Freisetzung von Histamin aus basophilen Leukozyten durch Sulfite. Allerdings sind Antihistaminika in der Therapie des sulfitin-duzierten Asthmas wirkungslos [10]. Direkte toxische/pharmakologische Wirkungen – unter anderem durch Bildung freier Radikale während des enzymatischen Sulfitabbaus – wurden beschrieben [29, 30]

Bei einzelnen, jedoch nicht bei allen Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber oral aufgenommenem Natriummetabisulfit führt die Prick-Testung oder Intrakutantestung mit Natriummetabisulfit oder Kaliummetabisulfit zu positiven Soforttyp-Reaktionen [5, 32, 34, 37, 38]. In Einzelfällen gelang der passive Transfer der Sulfitüberempfindlichkeit auf andere Personen oder auf Affen durch unerhitztes Serum. Entsprechende Versuche mit Sera, die auf über 56 °C erhitzt wurden, blieben erfolglos [5, 32, 38]. Obwohl diese Befunde von verschiedenen Autoren als deutliche Hinweise darauf gesehen werden, dass es sich bei der Sulfitüberempfindlichkeit zumindest in Einzelfällen um eine IgE-vermittelte allergische Reaktion handelt, wird die Genese der Sofortreaktionen auf Sulfite kontrovers diskutiert.

Weitere biologische Wirkungen und Grenzwerte

Schwefeldioxid ist ein Reizgas, das vor allem die Schleimhäute der oberen Atemwege (Nase, Nasenhöhle, Rachen, Kehlkopf und Luftröhre) angreift. Bei höheren Konzentrationen sind auch die Schleimhäute des Auges betroffen und bei verstärkter Atmung die tieferen Atemwege [2]. Bei Expositionskonzentrationen bis 0,5 ml Schwefeldioxid/m³ und mittelstarker körperlicher Belastung wurden bei gesunden Probanden keine Effekte auf Lungenfunktionsparameter berichtet [2]. Bei Konzentrationen von etwa 5 – 10 ml Schwefeldioxid/m³ kommt es bei den meisten nicht an Schwefeldioxid gewöhnten Menschen zu Reizeffekten in den oberen Luftwegen und

zu einer geringen bis mäßigen Erhöhung des Atemwegwiderstandes, bei einzelnen empfindlichen Individuen sogar zu schweren Bronchospasmen [2]. Konzentrationen von 5 ml/m^3 und darunter führen bei Personen mit unspezifischer Überempfindlichkeit der Atemwege bzw. mit Asthma bronchiale zur Bronchokonstriktion [2]. Dies lässt sich z.B. als Erhöhung des spezifischen Atemwegwiderstandes (sRaw) oder als Verminderung der Einsekundenkapazität (FEV_1) messen. Der Grad der Bronchokonstriktion ist durch die Konzentration von Schwefeldioxid, die Minutenventilation und den Weg der Inhalation bestimmt; Einatmung durch die Nase führt teilweise zu geringeren Reaktionen als Einatmung durch den Mund. Wenn die Ventilation z.B. durch körperliche Belastung über den Pegel der Ruheatmung hinaus angehoben wird, kann die Bronchokonstriktion auch schon bei niedrigeren Konzentrationen als in Ruhe erfolgen [2]. Der Wert, der als maximale Arbeitsplatzkonzentration festgelegt wurde („MAK-Wert“), beträgt seit 2012 $1,0 \text{ ml/m}^3$ (ppm) = $2,7 \text{ mg/m}^3$ [3].

Basierend auf einer Untersuchung an einer bevölkerungsbezogenen Zufallsstichprobe an Personen im Alter von 20 – 44 Jahren wurde unter Berücksichtigung von Selektionseffekten die Prävalenz einer gesteigerten Schwefeldioxidreaktivität in der Allgemeinbevölkerung auf 5% geschätzt [23, 24]. Als besonders sensitive Bevölkerungsgruppe sind Kinder und Jugendliche insofern anzusehen, als bei ihnen die Überempfindlichkeit der Atemwege häufiger vorkommt [20].

Für Schwefeldioxid und Schwefeldioxidäquivalente besteht ein ADI-Wert von 0,7 mg/kg KG/d [14]. Der ADI-Wert bezeichnet die akzeptable tägliche Aufnahmemenge (Acceptable Daily Intake) und ist definiert als Schätzung der Menge eines Lebensmittelzusatzstoffes, ausgedrückt auf Basis des Körpergewichts, die ein Mensch nach dem aktuellen Wissensstand täglich mit der Nahrung über die gesamte Lebenszeit verzehren kann, ohne gesundheitliche Schäden davon zu tragen.

Epikutantestung

Für die Epikutantestung wurde Natriummetabisulfit 1 – 5% in Vaseline bzw. 5% oder 10% in Wasser empfohlen [6]. Oliphant und Mitarbeiter [25] verglichen die Testreaktionen auf Natriummetabisulfit 1% in Vaseline mit den Testreaktionen auf Natriummetabisulfit 1% in Vaseline ($n = 183$): 60% der Patienten, die positiv auf Natriummetabisulfit reagiert hatten, zeigten auch eine positive Testreaktion auf Natriummetabisulfit. Daraus folgerten die Autoren, dass im Epikutantest wegen dessen höherer Sensitivität Natriummetabisulfit eingesetzt werden sollte. García-Gavín und Mitarbeiter sowie Ralph und Mitarbeiter [16, 28] empfahlen ebenfalls Natriummetabisulfit 1% Vas. als geeignete Testsubstanz im Epikutantest. Für die Epikutantestung ist eine als Arzneimittel zugelassene Epikutantestsubstanz von Natriummetabisulfit 1% in Vaseline verfügbar, die in der DKG-Testreihen Ophthalmika enthalten ist.

Für diese Testpräparation ergaben sich in einer rezenten Auswertung des IVDK-Kollektivs von 1999 – 2013, in dem insgesamt 157.111 Patienten epikutant getestet wurden, davon 12.256 (7,74%) mit Natriummetabisulfit 1% in Vaseline (Almirall Hermal D2412), keine Hinweise auf einen erhöhten Anteil fraglicher oder irritativer Reaktionen (Reaktionsindex (RI) von 0,32 und Positivity Ratio (PR) von 72%) [17]. Im Zweifelsfall ist die Überprüfung eines fraglichen Testergebnisses mit einem ROAT bzw. einem Gebrauchstest angezeigt.

Prick-Test: Kommerzielle Prick-Testsubstanzen zum Ausschluss einer IgE-vermittelten Soforttypreaktion auf Sulfite stehen nicht zur Verfügung. In der publizierten Literatur kam die Konzentrationen von 1 mg/ml Kaliummetabisulfit zum Einsatz [38].

Auswirkungen der Allergie

Allergische Kontaktdermatitis: geringgradig.

In begründeten Einzelfällen bei einem durch arbeitsbedingten Kontakt zu Sulfiten ausgelösten Kontakturtikariasyndrom: nach Ausprägung und Stadium geringgradig bis schwerwiegend [36, 33]

Begründung

Sulfite sind zwar weit verbreitet, die sehr geringe Zahl dokumentierter berufsdermatologischer Fälle spricht jedoch dafür, dass nur selten eine Exposition in krankheitsauslösender Form besteht. Bei der Beurteilung, ob eine berufliche Verursachung von Hauterscheinungen durch Kontakt zu Sulfiten besteht, ist in jedem Fall ein außerberuflicher Kontakt zu sulfithaltigen Externa und Kosmetika im Sinne der primären Sensibilisierungsquelle und einer ekzemerhaltenden Teilursache auszuschließen.

Aus den oben aufgeführten Anwendungsbereichen ergibt sich, dass ein allergologisch relevanter Kontakt mit Sulfiten insbesondere in folgenden Berufszweigen gegeben sein kann:

- Herstellung von Kosmetika und Körperpflegeprodukten, Haarfarben
- Nahrungsmittelverarbeitende Industrie
- Fischereiwesen
- Getränkeindustrie, Weinbau
- Pharmazeutische Industrie
- Leder- und Textilindustrie
- Holz- und Papierindustrie
- Gummiindustrie
- Glasindustrie und Mineralienverarbeitung
- Photographie
- Reinigungsgewerbe
- Wäscherei
- Wasser-/Kanal-/Schwimmbadaufbereitung
- Altenpflege mit vielfältiger Exposition gegenüber Körperpflegeprodukten und Kosmetika der zu betreuenden Senioren

In diesen Beschäftigungszweigen kann der Austausch von sulfithaltigen Arbeitsstoffen gegen solche ohne Sulfite schwierig sein. Jedoch sind in Deutschland derartige Fälle in der berufsdermatologischen Praxis eine Rarität. Hautschutz gegen Sulfite ist durch das Tragen geeigneter Schutzhandschuhe an den meisten, jedoch nicht allen betroffenen Arbeitsplätzen möglich. Daher sind einem Typ IV-Sensibilisierten die o.g. genannten beruflichen Bereiche durch entsprechende Schutzmaßnahmen in der Regel nicht verschlossen.

Die Zahl der durch den beruflichen Erwerb einer Typ IV-Allergie gegen Sulfite verschlossenen Arbeitsplätze ist wegen der

zur Verfügung stehenden möglichen Schutzmaßnahmen insgesamt gering. Aus diesem Grund ist die Auswirkung einer beruflich erworbenen Typ IV-Sensibilisierung gegen Sulfite in der Regel als geringgradig anzusehen.

Für den seltenen Fall, dass berufliche orale oder (seltener) pulmonale Aufnahme von Sulfiten innerhalb weniger Minuten zu Urtikaria, Juckreiz, Ödemen, Fließschnupfen, nasaler Kongestion (mit oder ohne Bronchokonstriktion) [4] im Sinne eines Kontakturtikariasyndroms [36] führt, so können – auch wenn die immunologischen Mechanismen noch nicht abschließend geklärt sind – in diesen begründeten Einzelfällen auch mittelgradige bis schwerwiegende Auswirkungen resultieren, da in diesem Fall o.g. Hautschutzmaßnahmen nicht zielführend sind und die Zahl der verschlossenen Arbeitsmöglichkeiten auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt größer ist. Maßgeblich für die Bewertung der Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) ist die durch die Berufskrankheit bedingte Einschränkung, sich auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt einen Erwerb zu verschaffen. In die Bewertung der MdE geht daher neben dem Ausmaß der klinischen Erscheinungen auch der Anteil der durch die Allergie tatsächlich verschlossenen Arbeitsplätze auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt ein. Bezüglich der Verbreitung des Allergens ist dessen Vorkommen in krankheitsauslösender bzw. -unterhaltener Form zugrunde zu legen [29].

Führen bereits geringe oder flüchtige akzidentelle Expositionen zu einem gesicherten Vorliegen eines Kontakturtikariasyndroms Stadium IV nach von Krogh und Maibach [33, 36], sind die Auswirkungen der Allergie „schwerwiegend“.

Sollten zusätzlich inhalative Symptome im Sinne einer Sulfittoleranz bestehen, ist eine organbezogene pulmologische/arbeitsmedizinische Zusatzbegutachtung (BK 4302) zu veranlassen, im seltenen Fall einer nachgewiesenen IgE-vermittelten kombinierten Haut-/Schleimhautmanifestation eine Begutachtung zum Bestehen einer BK 5101 und BK 4301. Bei einzelnen Sensibilisierungen (wie beispielsweise auf Latex oder Sulfite) können sowohl eine Atemwegs- als auch eine Hautsymptomatik bestehen. Da es sich um ein einheitliches allergisches Krankheits-

geschehen mit Symptomen an verschiedenen Organen (Atmungsorgane, Haut) handelt, stellen derartige Konstellationen einen einheitlichen Versicherungsfall dar (gestützt auf die BK-Nummern 4301 und 5101) und es ist eine Gesamt-MdE unter Einschluss der Auswirkungen der Allergie zu bilden [8].

Literatur

- [1] *Aerts O, Duchateau N, Lambert J, Bechtold T.* Sodium metabisulfite in blue jeans: an unexpected cause of textile contact dermatitis. *Contact Dermat.* 2014; 70: 190-192. [CrossRef PubMed](#)
- [2] *Anonymous.* Schwefeldioxid (Nachtrag 1998). In: Greim H (Hrsg) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe: Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. 26. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH; 1998.
- [3] *Anonymous.* Schwefeldioxid (Nachtrag 2013). In: Hartwig A (Hrsg) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe: Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. 55. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH; 2013.
- [4] *Anonymous.* Sulfite. In: Greim H (Hrsg) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe: Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. 26. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH; 1998.
- [5] *Boxer MB, Bush RK, Harris KE, Patterson R, Pruzansky JJ, Yang WH.* The laboratory evaluation of IgE antibody to metabisulfites in patients skin test positive to metabisulfites. *J Allergy Clin Immunol.* 1988; 82: 622-626. [CrossRef PubMed](#)
- [6] *De Groot AC, Weyland JW, Nater JP, eds.* Unwanted effects of cosmetics and drugs used in dermatology. Amsterdam: Elsevier; 1994, p. 64, 540, 570, 720.
- [7] *Deutsches Arzneibuch.* 2012 (DAB 2012) und Europäisches Arzneibuch 8.0. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2014.
- [8] *DGUV.* Empfehlung für die Begutachtung der Berufskrankheiten der Nummern 1315 (ohne Alveolitis), 4301 und 4302 der Anlage zur Berufskrankheiten-Verordnung (BKV) – Reichenhaller Empfehlung – 2012, 72. Publikationsdatenbank: www.dguv.de/publikationen.
- [9] *Dixon CMS, Ind PW.* Metabisulfite induced broncho-constriction does not involve mast cells. *Thorax.* 1988; 43: 226-227P.
- [10] EU-Richtlinie 95/2/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Februar 1995 über andere Lebensmittelzusatzstoffe als Farbstoffe und Süßungsmittel, Amtsblatt der Europäischen Union L 61 vom 18.3.1995, 1-40.
- [11] EU-Richtlinie 2003/89/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 10. November 2003 zur Änderung der Richtlinie 2000/13/EG hinsichtlich der Angabe der in Lebensmitteln enthaltenen Zutaten, Amtsblatt der Europäischen Union vom 25.11.2003; L308:15-18.
- [12] EU-Verordnung Nr. 1223/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 30. November 2009 über kosmetische Mittel; Amtsblatt der Europäischen Union L 342 vom 22.12.2009, 59-209.
- [13] EU-Verordnung Nr. 1493/1999 DES RATES vom 17. Mai 1999 über die gemeinsame Marktorganisation für Wein; Amtsblatt der Europäischen Union L 179 vom 14.7.1999, 1-109.
- [14] *FAO/WHO.* Sixty-ninth meeting report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Evaluation of certain food additives. WHO Food additive Series 60, 2009.
- [15] *Febriana SA, Jungbauer F, Soebono H, Coenraads PJ.* Occupational allergic contact dermatitis and patch test results of leather workers at two Indonesian tanneries. *Contact Dermat.* 2012; 67: 277-283. [CrossRef PubMed](#)
- [16] *Garcia-Gavin J, Parente J, Goossens A.* Allergic contact dermatitis caused by sodium metabisulfite: a challenging allergen: a case series and literature review. *Contact Dermat.* 2012; 67: 260-269. [CrossRef PubMed](#)
- [17] *Häberle M, Geier J, Mahler V.* Kontaktallergie auf Sulfite: klinische und berufliche Relevanz – Neue Daten aus DKG und IVDK. JDDG. (in Druck).
- [18] *Huang P-Y, Chu C-Y.* Allergic contact dermatitis due to sodium metabisulfite in a bleaching cream. *Contact Dermat.* 2007; 56: 123-124. [CrossRef PubMed](#)
- [19] *Kaaman AC, Boman A, Wrangsjö K, Matura M.* Contact allergy to sodium metabisulfite: an occupational problem. *Contact Dermat.* 2010; 63: 110-112. [CrossRef PubMed](#)
- [20] *Koenig JO, Pierson WE, Horike M, Frank R.* Effects of inhaled sulfur dioxide (SO₂) on pulmonary function in healthy adolescents: exposure to SO₂ alone or SO₂ + sodium chloride droplet aerosol during rest and exercise. *Arch Environ Health.* 1982; 37: 5-9. [CrossRef PubMed](#)
- [21] *Madan V, Walker SL, Beck MH.* Sodium metabisulfite allergy is common but is it relevant? *Contact Dermat.* 2007; 57: 173-176. [CrossRef PubMed](#)
- [22] *Merget R, Korn M.* Metabisulphite-induced occupational asthma in a radiographer. *Eur Respir J.* 2005; 25: 386-388. [CrossRef PubMed](#)
- [23] *Nowak D.* Wirkung von Schwefeldioxid auf die Lungenfunktion bei einer Stichprobe der Allgemeinbevölkerung. In: Klinisch-experimentelle und epidemiologische Untersuchungen zur Wirkung irritativer Berufs- und Umwelttoxinen auf den Atemtrakt. Theorie und Forschung 1997, Band 473. Medizin, Band 13. Regensburg: Roderer Verlag; 1997, p. 41-128.
- [24] *Nowak D, Jörres R, Berger J, Claussen M, Magnusson H.* Airway responsiveness to sulfur dioxide in an adult population sample. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156: 1151-1156. [CrossRef PubMed](#)
- [25] *Oliphant T, Mitra A, Wilkinson M.* Contact allergy to sodium sulfite and its relationship to sodium metabisulfite. *Contact Dermat.* 2012; 66: 128-130. [CrossRef PubMed](#)
- [26] *Pambor M.* Contact dermatitis due to ammonium bisulfite in a bleaching cream. *Contact Dermat.* 1996; 35: 48-49. [CrossRef PubMed](#)
- [27] *Petersen CS, Menné T.* Consecutive patch testing with sodium sulfite in eczema patients. *Contact Dermat.* 1992; 27: 344-345. [CrossRef PubMed](#)

- [28] *Ralph N, Verma S, Merry S, Lally A, Kirby B, Collins P.* What is the relevance of contact allergy to sodium metabisulphite and which concentration of the allergen should we use? *Br J Dermatol.* 2014; *171*: 131-132.
- [29] *Ranguelova K, Chatterjee S, Ehrenshaft M, Ramirez DC, Summers FA, Kadiiska MB, Mason RP.* Protein Radical Formation Resulting from Eosinophil Peroxidase-catalyzed Oxidation of Sulfite. *J Biol Chem.* 2010; *285*: 24195-24205. [CrossRef PubMed](#)
- [30] *Ranguelova K, Rice AB, Khajo A, Triquigneaux M, Garantziotis S, Magliozzo RS, Mason RP.* Formation of reactive sulfite-derived free radicals by the activation of human neutrophils: an ESR study. *Free Radic Biol Med.* 2012; *52*: 1264-1271. [CrossRef PubMed](#)
- [31] *Roberts DW, Basketter D, Kimber I, White J, McFadden J, White IR.* Sodium metabisulfite as a contact allergen--an example of a rare chemical mechanism for protein modification. *Contact Dermat.* 2012; *66*: 123-127. [CrossRef PubMed](#)
- [32] *Simon RA, Wasserman SI.* IgE mediated sulfite sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1986; *77*: 157.
- [33] *Skudlik C, Allmers H, John SM, Becker D, Dickel H, Geier J, Häberle M, Lessmann H, Mahler V, Wagner E, Weisshaar E, Wehrmann W, Werfel T, Zagrodnik F, Diepgen TL.* Beurteilung der Auswirkungen einer Allergie gegenüber Naturgummilatex bei der Minderung der Erwerbsfähigkeit im Rahmen der BK 5101. *Dermatol Beruf Umw.* 2010; *58*: 54-60. [CrossRef](#)
- [34] *Sokol WN, Hydock IB.* Nasal congestion, urticaria, and angioedema caused by an IgE-mediated reaction to sodium metabisulfite. *Ann Allergy.* 1990; *65*: 233-238. [PubMed](#)
- [35] *Vena GA, Foti C, Angelini G.* Sulfite contact allergy. *Contact Dermat.* 1994; *31*: 172-175. [CrossRef PubMed](#)
- [36] *von Krogh G, Maibach HI.* The contact urticaria syndrome--an updated review. *J Am Acad Dermatol.* 1981; *5*: 328-342. [CrossRef PubMed](#)
- [37] *Wüthrich B, Huwyler T.* Das Disulfid-Asthma. *Schweiz Med Wochenschr.* 1989; *119*: 1177-1184. [PubMed](#)
- [38] *Yang WH, Purchase ECR, Rivington RN.* Positive skin tests and Prausnitz-Küstner reactions in metabisulfite-sensitive subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 1986; *78*: 443-449. [CrossRef PubMed](#)

Prof. Dr. med. Vera Mahler
Hautklinik Universitätsklinikum Erlangen
Ulmenweg 18
91054 Erlangen
vera.mahler@uk-erlangen.de