

Erforschung verschiedener Berufsasthma-Formen

IPA beteiligt sich an internationaler Multicenterstudie



Vera van Kampen, Christian Eisenhawer,
Rolf Merget



Bereits seit einigen Jahren ist das IPA Teil des europäischen Verbundprojekts E-PHOCAS. In diesem Projekt werden die Daten von spezifischen Provokationstesten mit verschiedenen Allergenen, die im Rahmen der Begutachtung bei Verdacht auf ein Berufsasthma durchgeführt werden, aus arbeitsmedizinischen Zentren in ganz Europa gesammelt und ausgewertet.

Kurz gefasst

Die große Anzahl der in E-PHOCAS erfassten Daten hilft bei der Aufklärung von Berufsasthma vor allem auch bei seltenen Fragestellungen.

Die Ergebnisse können mit dazu beitragen, dass es einheitlichere internationale Bewertungsstandards für Berufsasthma gibt.

Die Verursachung von Berufsasthma durch hochmolekulare Stoffe unterscheidet sich gegenüber dem durch niedermolekulare Stoffe.

IPA stellt Daten zur Verfügung

Im Auftrag der Unfallversicherungsträger werden am IPA im Jahr circa 540 Personen mit Verdacht auf eine Berufskrankheit begutachtet. Liegt der Verdacht auf ein allergisches Berufsasthma vor, wird häufig ein spezifischer Provokationstest mit dem vermuteten Allergen durchgeführt. Diese Untersuchung, die sich in der Regel über drei Tage erstreckt, ist aufwändig, aber in vielen Fällen die einzige Möglichkeit, um eine eindeutige Diagnose zu stellen und die Frage nach dem Vorliegen einer Berufskrankheit beantworten zu können. Basierend darauf können Maßnahmen der Individualprävention gezielt eingesetzt beziehungsweise Versicherte hinsichtlich eines möglichen Tätigkeitswechsels beraten werden.

Bereits vor einigen Jahren entschloss sich das IPA dazu, die im Rahmen der Provokationstestung gewonnenen Daten in das Europäische Netzwerk zur Untersuchung von verschiedenen Berufsasthma-Formen (E-PHOCAS; European network for the PHenotyping of OCCupational ASthma) einfließen zu lassen. Da es eine Vielzahl möglicher Berufsallergene gibt, sind vor allem bei seltenen Allergenen die Fallzahlen der durchgeführten Provokationsteste in den beteiligten Zentren eher gering. Dadurch erschwert sich eine detaillierte wissenschaftliche Analyse der speziellen Berufsasthma-Formen. Hier bietet E-PHOCAS den Vorteil, dass alle bei spezifischen Provokationstesten gewonnenen Daten der teilnehmenden Zentren gesammelt und analysiert werden. Damit vergrößert sich die Datenbasis für weitere Auswertungen erheblich.

Verschiedene Zentren aus Europa beteiligt

Insgesamt nehmen neben dem IPA 14 arbeitsmedizinische Zentren aus elf europäischen Ländern (Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Norwegen, Polen, Spanien, Tschechien) teil (s. Abb. 1). Voraussetzung für die Studienteilnahme eines jeden Zentrums und die Übermittlung der anonymisierten Patientendaten waren ein positives Votum der lokalen Ethik-Kommission sowie ein genehmigtes Datenschutzkonzept.

Die teilnehmenden Zentren lieferten zunächst retrospektiv anonymisierte Daten aus den Jahren 2006 bis 2015, die im Rahmen von Begutachtungen bei Personen mit Verdacht auf ein allergisches Berufsasthma und einem positiven bronchialen Provokationstest mit Allergenen gewonnen wurden (→ Tab. 1). Zwischenzeitlich wurde der Erfassungszeitraum bis 2020 ausgedehnt und auch Daten von negativen Provokationstests seit 2006 werden derzeit ergänzt.

Neben den Befunden des spezifischen Provokationstests werden die personenbezogenen Basisdaten, die Berufsanamnese, das vermutete Allergen, Symptome, Medikation, Beschwerden, Basislabor (Blut), Lungenfunktion sowie die Ergebnisse von Haut-Prick- und

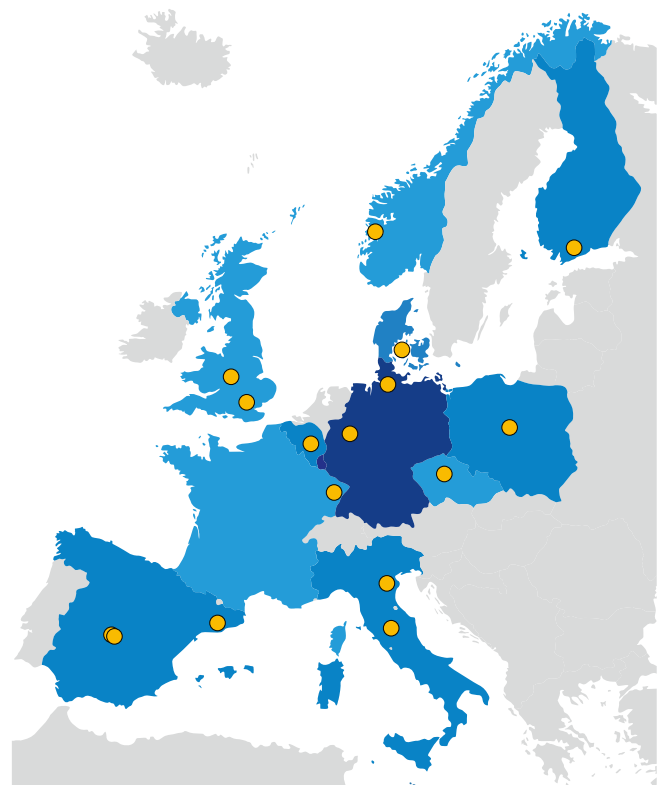


Abb. 1 Übersicht der an E-PHOCAS teilnehmenden Europäischen Zentren

Antikörpertestung gegen Umwelt- und Berufsallergene übermittelt. Außerdem wird die unspezifische bronchiale Überempfindlichkeit mittels Methacholintest festgehalten. Diese wird sowohl vor als auch 24 Stunden nach dem spezifischen Provokationstest gemessen. Durch diese zweifache Methacholin-Testung kann, selbst bei fehlender asthmatischer Reaktion im spezifischen Provokationstest, eine mögliche Zunahme der bronchialen Empfindlichkeit nach Inhalation mit Berufsallergenen als Hinweis auf eine spezifische Reaktion der Atemwege gewertet werden (Reichenhaller Empfehlung 2012). Neben den klassischen Lungenfunktionsmessungen können auch weitere nicht-invasive Methoden zur Erfassung von Entzündungen der Atemwege wichtige Hinweise bei der

Diagnose eines Berufsasthmas geben (Engel et al. 2018, 2019). Daher werden auch die Höhe des fraktionierten exhalierten Stickstoffmonoxids (FeNO) sowie der Anteil an eosinophilen Granulozyten im induzierten Sputum (Sputum-Eosinophile) jeweils vor und 24 Stunden nach dem Provokationstest für die E-PHOCAS-Studie dokumentiert. Dabei gelten eine Zunahme des FeNO um 13-17 ppb (parts per billion) beziehungsweise eine Zunahme der Sputum-Eosinophilen auf über drei Prozent nach dem Provokationstest als deutliches Zeichen einer allergischen Reaktion im Sinne eines Berufsasthmas (Reichenhaller Empfehlung 2012). Insgesamt liegen aktuell Daten von 1297 Personen mit positivem Provokationstest vor.

Hochmolekulare Allergene (HMW)	%	Niedermolekulare Allergene (LMW)	%
Mehl/Getreide	34,8	Isocyanate	14,1
Latex	3,6	Persulfatsalze	5,8
Enzyme	2,3	Quartäre Ammoniumverbindungen	3,9
Vorratsmilben	1,0	Metalle (inkl. Platinsalze)	3,0
Rinderhaare/-epithelien	0,9	Schweißen	3,0
Nagetiere	0,9	Holzstaub	2,8
Fisch/Meeresfrüchte	0,8	Acrylate	2,8
Zierpflanzen	0,6	Reinigungs-/Desinfektionsmittel (n.w.s.)	2,6
Insekten und deren Produkte	0,5	Aldehyde	1,5
Naturgummi	0,3	Kühlschmierstoffe	1,5
Sojabohnenmehl	0,3	Harze/Kleber/Lacke (n.w.s.)	1,5
Gewürze	0,3	Epoxidharze	1,4
Schimmelpilze	0,2	Amine	1,0
Verschiedene pflanzliche Produkte	2,2	Säureanhydride	1,0
Verschiedene tierische Produkte	1,4	Medikamente	0,9
		Kolophonium	0,4
		Reaktivfarbstoffe	0,2
		Styrol	0,2
		Triglycidylisocyanurat	0,1
		Andere LMW-Substanzen (n.w.s.)*	2,2
Summe	50,1	Summe	49,9

* n.w.s. nicht weiter spezifiziert

Tab. 1 Übersicht über die Verteilung der bei der Provokationstestung verwendeten Allergene

Berufsasthma-Form je nach Auslöser unterschiedlich

Im Rahmen der Studie erfolgten Analysen zur eosinophilen Bronchitis (Wiszniewska et al. 2021) und zur berufsbedingten Dysphonie (Stimmstörung) (Migueres et al. 2023). Weiterhin wurde ausgewertet, ob sich die Form des Berufsasthmas je nach Art des auslösenden Allergens unterscheidet. In diesem Zusammenhang ist es von Bedeutung, dass allergisches Asthma, das durch hochmolekulare Allergene (HMW) ausgelöst wird, meist IgE-vermittelt ist (Typ I-Allergie), während der Wirkmechanismus für viele niedermolekulare Substanzen (LMW) noch nicht vollständig geklärt ist.

Die erste Analyse ergab eine signifikante Assoziation zwischen Berufsasthma durch HMW-Allergene und arbeitsbedingter Rhinitis, Konjunktivitis, Atopie (Neigung zur Allergie) und asthmatischer Sofortreaktion im Provokationstest. Bei dem durch LMW-Allergene ausgelösten Berufsasthma traten hingegen häufiger Brustenge bei der Arbeit, täglicher Auswurf und asthmatische Spätreaktionen im Provokationstest auf. Gleichzeitig war das Berufsasthma durch HMW-Allergene mit einem höheren Risiko einer vom Provokationstest unabhängigen manifesten Obstruktion, also der Verengung der Bronchien, verbunden. Während das Berufsasthma durch LMW-Allergene ein höheres Risiko für schwere Exazerbationen, hierunter versteht man eine plötzliche Verschlechterung, aufwies. Die Basis-FeNO-Werte waren für HMW-Allergiker signifikant höher als für LMW-Allergiker (25 ppb vs. 22 ppb). Auch der FeNO-Anstieg nach der Provokation war für HMW-Allergiker signifikant höher als für LMW-Allergiker (14 ppb vs. 4 ppb). Die Studie konnte somit zeigen, dass sich das Profil des Berufsasthmas, hervorgerufen durch HMW-Allergene, von dem durch LMW-Allergene unterscheidet (Vandenplas et al. 2019a, b).

In einer weitergehenden Analyse an 296 Probandinnen und Probanden mit positivem Provokationstest wurde überprüft, inwiefern sich die Charakteristika von Asthma-patientinnen und Patienten mit und ohne Sputum-Eosinophilie, definiert als Eosinophilenanteil im induzierten Sputum größer drei Prozent unterscheiden. Hier zeigten die Ergebnisse, dass die Molekulargewichtskategorie des verursachenden Stoffes, also HMW beziehungsweise LMW, nicht allein das Muster der Atemwegsentszündung bestimmt. Vielmehr war eine Sputum-Eosinophilie auch signifikant mit einer hohen Dosis inhalativer Kortikosteroide und einer mittelgradigen bronchialen Überempfindlichkeit assoziiert (Migueres et al. 2022).

Info

Nicht-invasive Verfahren zur Erfassung von Entzündungen der Atemwege

Neben den klassischen Lungenfunktionsparametern können auch nicht-invasive Methoden einen Hinweis auf Entzündungen der Atemwege geben. Insbesondere ein Anstieg des fraktionierten exhalieren Stickstoffmonoxids (FeNO) von ≥ 13 ppb während des spezifischen Provokationstests weist auf eine allergische Reaktion hin. Diese Methode hat den Vorteil, dass sie schnell und leicht durchführbar ist. Auch eine Zunahme der eosinophilen Granulozyten im induzierten Sputum auf über 3% nach dem Provokationstest kann als ein Zeichen einer bronchialen Reaktion auf die Inhalation des getesteten Arbeitsstoffes gedeutet werden.

Die phänotypischen Unterschiede zwischen HMW- und LMW-Asthma wurden in weiteren Analysen genutzt, um Asthma durch solche LMW-Arbeitsstoffe zu analysieren, bei denen der Wirkmechanismus weitgehend ungeklärt ist beziehungsweise deren Wirkmechanismus sich von typischen LMW-Substanzen (z. B. Isocyanaten) zu unterscheiden scheint. Zu nennen sind hier Acrylate, Platinsalze und quartäre Ammoniumverbindungen.

Aufklärung der Wirkmechanismen von bestimmten LMW Substanzen

Gegen Acrylate sind Beschäftigte insbesondere durch die Verwendung von acrylathaltigen Klebstoffen sowie bei der industriellen Fertigung, bei zahnmedizinischen Tätigkeiten und im Beautybereich bei Arbeiten mit künstlichen Nägeln und Wimpern exponiert.

Verglichen wurden die Charakteristika von 55 Personen mit einem positiven Acrylat-Provokationstest mit denen von 125 Personen, die positiv auf Isocyanate reagierten. Rhinitis trat signifikant häufiger bei Acrylat- als bei Isocyanat-induziertem Asthma auf. Während sich die FeNO-Werte vor der Provokation zwischen den beiden Gruppen nicht unterschieden, zeigten nach der Provokation Personen mit Acrylat-induziertem Asthma einen signifikant höheren FeNO-Anstieg als diejenigen mit Isocyanat-induziertem Asthma (26 ppb vs. 3 ppb). Der allergische Mechanismus für Acrylate konnte durch diese Studie

erstmalig belegt werden. Dabei ähnelt Acrylat-bedingtes Asthma eher der Asthma-Form durch HMW-Substanzen als dem durch Isocyanate (Suojalehto et al. 2020).

Ähnliche Ergebnisse lieferte die Analyse der Daten von 14 Personen mit Platinsalz-induziertem Asthma, von denen elf in chemischen Verarbeitungsbetrieben und drei in Laboren arbeiteten. Verglichen wurden diese Daten mit denen von 216 Personen mit Asthma durch andere LMW-Stoffe. Die Auswertung zeigte, dass das Platinsalz-Asthma signifikant häufiger mit Rhinitis und einem signifikant höheren FeNO-Anstieg nach dem spezifischen Provokationstest einhergeht als Asthma, das durch andere LMW-Substanzen hervorgerufen wird (34 ppb vs. 2 ppb). Somit ähnelt auch das durch Platinsalze induzierte Asthma phänotypisch mehr dem von HMW-Substanzen bekanntem IgE-vermittelten Asthma (van Kampen et al. 2023).

Die Gefahr einer Exposition gegenüber quartären Ammoniumverbindungen (QAV) besteht häufig bei Reinigungs- und Desinfektionstätigkeiten. Analog zu der zuvor genannten Acrylat- oder Platinsalz-Studie erfolgte in dieser Analyse der Vergleich von 22 Personen mit QAV-Asthma und 289 Personen mit einem Berufsasthma hervorgerufen durch andere LMW-Substanzen. Bei Personen mit einem QAV-induziertem Asthma trat häufiger eine Steigerung der unspezifischen bronchialen Überempfindlichkeit um mehr als das Doppelte auf, als bei Personen, die ein Asthma aufgrund anderer LMW-Stoffe hatten (73% vs. 50%). Signifikant unterschied sich auch der mediane Anstieg der Sputum-Eosinophilen. Dieser lag bei Probanden mit QAV-Asthma bei 18% und bei Personen mit Asthma aufgrund anderer LMW-Substanzen bei lediglich 2% (Miguères et al. 2021).

Zusammenfassend unterstreichen die Ergebnisse dieser Detailanalysen die Heterogenität der pathophysiologischen Mechanismen von Berufsasthma durch LMW-Substanzen.

Vereinheitlichung von Diagnostik und Bewertungskriterien notwendig

Obwohl genereller Konsens darüber besteht, dass der FeNO-Messung vor und nach dem spezifischen Provokationstest eine bedeutsame Rolle bei der Diagnostik von Berufsasthma zukommt, wird innerhalb der an E-PHOCAS teilnehmenden Zentren über die Höhe des Nutzens der FeNO-Messungen diskutiert (Bentancor et al. 2022, Merget und van Kampen 2022). Grund dafür sind neben den unterschiedlichen Kollektiven auch die verschiedenen Bewertungskriterien in den einzelnen



Nicht-invasive Methode: Erfassung des Stickstoffmonoxids in der Ausatemluft.

Zentren. Um die Frage nach dem zusätzlichen Nutzen der FeNO-Untersuchung valide beantworten zu können, wird das E-PHOCAS-Kollektiv aktuell um Daten von negativen Provokationstests erweitert, um zeitnah Sensitivität und Spezifität eines FeNO-Anstiegs und somit die Bedeutung der Untersuchung hinsichtlich der Diagnose Berufsasthma zu ermitteln.

Das internationale, multizentrische Design erweist sich als Stärke der E-PHOCAS-Studie, um möglichst viele Provokationsteste mit verschiedenen auslösenden Allergenen zu erfassen. Aufgrund der Vielzahl der teilnehmenden Studienzentren ist davon auszugehen, dass eine potenzielle Verzerrung der Daten durch die jeweiligen lokalen klinischen Praktiken und Rekrutierungsmuster minimiert und die Ergebnisse besser verallgemeinert werden können.

Eine wesentliche Einschränkung ergibt sich aus der fehlenden Standardisierung/Vereinheitlichung der Methodik in den einzelnen Studienzentren. So unterscheiden sich die Allergenapplikationen während des spezifischen Provokationstests und auch die Methodik des unspezifischen Provokationstests zwischen den Zentren. Zudem werden in einigen Zentren für die Induktion des Sputums hypertone oder aufsteigende Kochsalzkonzentrationen verwendet, während dies in anderen Zentren ausschließlich mit isotoner Kochsalzlösung erfolgt. Dies kann einen Einfluss auf die ermittelten Zellzahlen im Sputum haben. Hinzu kommt, dass die Übermittlung der anonymisierten Daten an die E-PHOCAS-Zentrale sehr aufwändig ist. Alle Einzeldaten müssen händisch aus den jeweiligen Gutachtentexten in entsprechende Tabellenvorlagen übertragen werden.

Große Bedeutung für zukünftige Fragestellungen zum Berufsasthma

Insgesamt belegt die Vielzahl der bisher aus der E-PHOCAS-Studie gewonnenen und publizierten Erkenntnisse die hohe wissenschaftliche Bedeutung des Projekts für aktuelle und auch zukünftige Fragestellungen im Kontext des Berufsasthmas. Darüber hinaus können die gewonnenen Erkenntnisse zu verbesserter Diagnostik und

Krankheitsprognose, aber auch zur Ableitung optimierter individualpräventiver Maßnahmen und letztlich zu einheitlicheren internationalen Bewertungsstandards beitragen.

Die Autoren:

Dr. Christian Eisenhawer

Dr. Vera van Kampen

Prof. Dr. Rolf Merget

IPA

Literatur

Betancor D, Villalobos V, Valverde-Monge M, Barroso B, Sastre J. Exhaled nitric oxide is of limited value in the diagnosis of occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 ;9:1726-1727.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.068.

Engel J, van Kampen V, Lotz A, Abramowski J, Gering V, Hagemeyer O, Brüning T, Raulf M, Merget R. An increase of fractional exhaled nitric oxide after specific inhalation challenge is highly predictive of occupational asthma. *Int Arch Occup Environ Health.* 2018 ;91:799-809. doi: 10.1007/s00420-018-1325-4.

Engel J, van Kampen V, Gering V, Hagemeyer O, Brüning T, Raulf M, Merget R. Non-invasive tools beyond lung function before and after specific inhalation challenges for diagnosing occupational asthma. *Int Arch Occup Environ Health.* 2019; 92:1067-1076. doi: 10.1007/s00420-019-01439-y.

Merget R, van Kampen V. Should measurements of exhaled nitric oxide before and after specific inhalation testing with occupational allergens be performed? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022; 10:888. doi: 10.1016/j.jaip.2021.12.011.

Miguères N, Debaille C, Walusiak-Skorupa J, Lipińska-Ojrzanowska A, Munoz X, van Kampen V, Suojalehto H, Suuronen K, Seed M, Lee S, Riffart C, Godet J, de Blay F, Vandenplas O; European Network for the Phenotyping of Occupational Asthma (E-PHOCAS). Occupational Asthma Caused by Quaternary Ammonium Compounds: A Multicenter Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9:3387-339

Miguères N, Vandenplas O, Walusiak-Skorupa J, Munoz X, Suojalehto H, van Kampen V, Mason P, Quirce S, de Blay F on behalf of the "European network for the PHenotyping of Occupational Asthma (E-PHOCAS)". Work-related dysphonia in subjects with occupational asthma is associated with neutrophilic airway inflammation. *Clin Transl Allergy.* 2023; 13: e12218. <https://doi.org/10.1002/ct2.12218>

Miguères N, Vandenplas O, Walusiak-Skorupa J, Wiszniewska M, Munoz X, Romero-Mesones C, Suojalehto H, Lindström I, van Kampen V, Merget R, Mason P, Maestrelli P, Sastre J, Quirce S, Riffart C, Godet J, de Blay F on behalf of the "European network for the PHenotyping of Occupational Asthma (E-PHOCAS)". Sputum Inflammatory Patterns are Associated with Distinct Clinical Characteristics in Subjects with Occupational Asthma Independently from the Causal Agent. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2022:0. doi: 10.18176/jiaci.0868. Epub ahead of print.

Reichenhaller Empfehlung – Baur, X., Preisser, A. M., Voshaar, T., Deimling, A., Enzmann, H., Heger, M., Heutelbeck, A., Merget, R., Kotschy-Lang, N., Raab, W., Duell, M., Palfner, S., Praefke, K., Kucklack, M., Bischoff, H-J., Bode, E., Giannone, A., Pappai, W., Sacher,

J., 2012. Empfehlung für die Begutachtung der Berufskrankheiten der Nummern 1315 (ohne Alveolitis), 4301 und 4302 der Anlage zur Berufskrankheiten-Verordnung (BKV) – Reichenhaller Empfehlung – Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), ed. Berlin: DGUV. <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/1946>.

Suojalehto H, Suuronen K, Cullinan P, Lindström I, Sastre J, Walusiak-Skorupa J, Munoz X, Talini D, Klusackova P, Moore V, Merget R, Svanes C, Mason P, dell'Omo M, Moscato G, Quirce S, Hoyle J, Sherson D, Preisser A, Seed M, Riffart C, Godet J, de Blay F, Vandenplas O; European Network for the Phenotyping of Occupational Asthma (E-PHOCAS) investigators. Phenotyping Occupational Asthma Caused by Acrylates in a Multicenter Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8(3):971-979.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2019.10.017

van Kampen V, Miguères N, Doyen V, Deckert A, de Blay F, Vandenplas O, Merget R; European network for the PHenotyping of Occupational Asthma (E-PHOCAS). Phenotyping Occupational Asthma Caused by Platinum Salts Compared to Other Low-molecular-weight Agents. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023; 11:2929-2932.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2023.06.014.

Vandenplas O, Godet J, Hurdubaea L, Riffart C, Suojalehto H, Wiszniewska M, Munoz X, Sastre J, Klusackova P, Moore V, Merget R, Talini D, Svanes C, Mason P, dell'Omo M, Cullinan P, Moscato G, Quirce S, Hoyle J, Sherson DL, Kauppi P, Preisser A, Meyer N, de Blay F; European network for the PHenotyping of Occupational Asthma (E-PHOCAS) investigators. Are high- and low-molecular-weight sensitizing agents associated with different clinical phenotypes of occupational asthma? *Allergy.* 2019a; 74:261-272. doi: 10.1111/all.13542

Vandenplas O, Godet J, Hurdubaea L, Riffart C, Suojalehto H, Walusiak-Skorupa J, Munoz X, Sastre J, Klusackova P, Moore V, Merget R, Talini D, Kirkeleit J, Mason P, Folletti I, Cullinan P, Moscato G, Quirce S, Hoyle J, Sherson D, Kauppi P, Preisser A, Meyer N, de Blay F; European network for the PHenotyping of Occupational Asthma (E-PHOCAS) investigators. Severe Occupational Asthma: Insights From a Multicenter European Cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019b; 7:2309-2318.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2019.03.017

Wiszniewska M, Dellis P, van Kampen V, Suojalehto H, Munoz X, Walusiak-Skorupa J, Lindström I, Merget R, Romero-Mesones C, Sastre J, Quirce S, Mason P, Riffart C, Godet J, de Blay F, Vandenplas O. Characterization of Occupational Eosinophilic Bronchitis in a Multicenter Cohort of Subjects with Work-Related Asthma Symptoms. European network for the PHenotyping of Occupational Asthma (E-PHOCAS). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9:937-944.