

# Berufliche Allergie gegen Lipase aus Schweinepankreas

Fallbezogene Allergiediagnostik hilft bei Ursachenermittlung



Jörg Walther, Ingrid Sander, Vera van Kampen, Thomas Brüning, Monika Raulf und Rolf Merget

Eine Versicherte mit Kontakt zu Pankreatin-haltigen Produkten am Arbeitsplatz entwickelte Atemwegsbeschwerden. Mithilfe von kommerziell erhältlichen Allergenextrakten konnte zunächst keine Sensibilisierung nachgewiesen werden. Um einen detaillierten Sensibilisierungsnachweis zu ermöglichen, wurden mit Produkten vom Arbeitsplatz und Einzelenzymen am IPA fallbezogene Allergiediagnostika hergestellt. Erst durch die am IPA speziell entwickelten Testverfahren war der detaillierte Nachweis der arbeitsbedingten Sensibilisierung möglich.

Eine 55-jährige Beschäftigte berichtete über neu aufgetretene, arbeitsplatzbezogene Atemwegsbeschwerden beim Umgang mit einem Pankreatin-haltigen Produkt. Bei Pankreatin, einem meist aus Schweine-, seltener aus Rinderpankreas gewonnenen pulverförmigen Extrakt, handelt es sich um ein komplexes Gemisch verschiedener Enzyme und zwar hauptsächlich Lipasen, Amylasen und verschiedenen Proteasen. Die Versicherte stellte sich im IPA zur arbeitsmedizinischen Zusammenhangsbegutachtung und gegebenenfalls bronchialen oder arbeitsplatzbezogenen inhalativen Provokationstestung vor, nachdem Allergietestungen mit kommerziell verfügbarer mikrobieller  $\alpha$ -Amylase keine Auffälligkeiten ergeben hatten.

## Berufliche Exposition

Die Versicherte arbeitete seit 13 Jahren in einem Prüflabor zur Qualitätssicherung und Werkstoffprüfung der chemischen Industrie und kam dort tätigkeitsbedingt mit einer Vielzahl von Rohstoffen, Fertigprodukten und Prüfreagenzien in Kontakt. Nach überschlägigen Schätzungen des Arbeitgebers sowie des Betriebsarztes ergab sich durch die vielfältigen Tätigkeiten und die Vielzahl der Prüfstoffe eine potenzielle Exposition gegenüber mehreren Hundert Rohstoffen und Fertigprodukten. Neben einer dermalen Exposition bestand insbesondere beim Umfüllen und Verarbeiten der zu prüfenden Produkte das Risiko einer inhalativen Exposition. Daher wurden die meisten Arbeiten in dem Prüflabor unter einer Absauganlage

## Kurz gefasst

verrichtet, für alle anderen Tätigkeiten standen Atemschutzmasken zur Verfügung.

Die ersten Beschwerden traten am Arbeitsplatz als mildes Kribbeln in der Nase und Niesreiz auf. Da zeitgleich eine saisonale Pollenbelastung vorlag, brachte die Versicherte ihre Beschwerden zunächst mit einer ihr bekannten Frühblüherallergie in Verbindung. Sie vermutete erstmals einen beruflichen Zusammenhang, als es über die saisonale Pollenbelastung hinaus immer wieder zu typischen Symptomen einer allergischen Rhinokonjunktivitis kam. Im Rahmen ihrer Tätigkeit hatte die Versicherte regelmäßig Kontakt zu enzymhaltigen Stäuben. Ein arbeitsplatzspezifischer Auslöser war aber bei anfangs milder Symptomatik und vielfältiger Exposition zunächst nicht offenkundig. Im Verlauf wurden die Beschwerden intensiver und es entwickelten sich erste asthmatische Symptome. Aufgrund dieser Verschlimmerung vermutete die Versicherte als Auslöser der Beschwerden ein Pankreatin-haltiges Enzymprodukt, das zum Entfetten und Gerben beispielsweise in der Leder- und Textilindustrie verwendet wird. Ungefähr zwei Jahre nach dem ersten Auftreten einer Rhinokonjunktivitis trat ein akuter Asthmaanfall am Arbeitsplatz auf, so dass der Betriebsarzt eingeschaltet und eine ambulante lungenfachärztliche und allergologische Abklärung eingeleitet wurde. Hier konnte eine bronchiale Hyperreagibilität und eine Sensibilisierung gegen Frühblüher- und Gräserpollen festgestellt werden, daher wurde zunächst eine außerberufliche Ursache für die Beschwerden vermutet. Da die asthmatischen Beschwerden ausschließlich am Arbeitsplatz auftraten, wurde die allergologische Testung auf kommerziell verfügbare spezifische IgE-Antikörper gegen  $\alpha$ -Amylase erweitert. Trotz des negativen Befundes stellte der Betriebsarzt angesichts der eindeutigen arbeitsplatzbezogenen Beschwerden die Verdachtsanzeige einer BK 4301 („Durch allergisierende Stoffe verursachte obstruktive Atemwegserkrankungen (einschließlich Rhinopathie), die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können“). Der Arbeitgeber stellte zeitgleich durch organisatorische Änderungen in den Arbeitsabläufen sicher, dass die Versicherte keine Exposition mehr zu dem vermuteten Auslöser (Pankreatin-haltiges Enzymprodukt) hatte.

### Medizinische Befunde

Zum Zeitpunkt der gutachterlichen Vorstellung im IPA war die Versicherte bereits rund sieben Monate am Arbeitsplatz nicht mehr gegenüber dem mutmaßlichen Allergen exponiert. Seit der Umsetzung am Arbeitsplatz waren auch keine arbeitsplatzbezogenen Beschwerden mehr aufgetreten. Bei unauffälligem klinischem Untersuchungsbefund bestand lungenfunktionsanalytisch keine obstruktive Ventilationsstörung oder Überblähung im Sinne eines Asthma bronchiale. Auch die vordiagnostizierte bronchiale Hyperreagibilität ließ sich im inhalativen Provokationstest mit Methacholin nicht mehr nachweisen. Das exhalierete Stickstoffmonoxid in der Ausatemluft (FeNO) war mit 21 ppb ebenfalls normwertig. Spiroergometrisch und blutgasanalytisch bestand ein altersentsprechend völlig normaler Befund unter Belastung.

- Eine Versicherte entwickelte asthmatische Beschwerden nach Kontakt mit einem Pankreatin-haltigen Produkt. Es wurde die Anzeige auf Verdacht einer BK 4301 gestellt.
- Bei berufsbedingten Allergenen müssen häufig individuelle Allergenextrakte hergestellt werden, um der Ursache für die berufsbedingten Beschwerden auf die Spur zu kommen. Das IPA verfügt über die Möglichkeit berufsspezifische Allergiediagnostika herzustellen.
- Im Rahmen der Zusammenhangesbegutachtung wurde die Versicherte mit speziell am IPA entwickelten Allergiediagnostika untersucht.
- Als Ergebnis der Begutachtung konnte die berufliche Verursachung der allergischen Erkrankung bestätigt und die Anerkennung einer BK 4301 ohne MdE empfohlen werden.

In der allergologischen Diagnostik zeigten sich eine grenzwertige Eosinophilie im Differenzialblutbild sowie ein mit 699 kU/L deutlich erhöhtes Gesamt-IgE als Hinweis für die bekannte atopische Disposition. Die Prick-Hauttestungen ergaben neben den bereits bekannten außerberuflichen Sensibilisierungen gegen Frühblüher- und Gräserpollen keine Sensibilisierung gegen verschiedene Polysaccharid-spaltende Enzyme ( $\alpha$ -Amylase, Hemicellulase, Cellulase, Xylanase und Amyloglucosidase). Die Prick-Hauttestlösungen waren ausgehend von kommerziellen, aus Bakterien- oder Schimmelpilzen stammenden Enzymextrakten im IPA hergestellt worden. Auch die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper gegen  $\alpha$ -Amylase aus Schimmelpilzen (CAP-FEIA) bestätigte den negativen externen Vorbefund.

Das Pankreatin-haltige Produkt vom Arbeitsplatz der Patientin stammte aus Schweinepankreas und enthielt verschiedene Enzyme, die jedoch nicht exakt angegeben waren. Im IgE-Test wurden neben  $\alpha$ -Amylase noch verschiedene andere Enzyme aus Bakterien- oder Schimmelpilzen eingesetzt. Zudem wurden im Immunoblot und im CAP-FEIA das Vorhandensein von spezifischem IgE gegen Subtilisin und Pankreatin vom Arbeitsplatz der Patientin sowie gegen Lipase und  $\alpha$ -Amylase (Sigma) und Trypsin (Merck) aus Schweinepankreas getestet. Für die Serologie wurden am IPA mit den Produkten vom Arbeitsplatz und Einzelenzymen Allergiediagnostika hergestellt. Dafür wurden ihr Proteingehalt und die Zusammensetzung analysiert und die Proteine anschließend über Biotin/Streptavidin an ImmunoCAPs für die IgE-Bestimmung gebunden (Sander et al. 2005). Die Enzympräparationen wurden in CAP-Inhibitionsexperimenten sowohl an der Festphase als auch als Inhibitor eingesetzt.

Wie zuvor die Haut-Pricktests verliefen auch die IgE-Tests mit funktionalen und bakteriellen Enzymen negativ. Im Serum der Patientin fanden sich jedoch hohe IgE-Konzentrationen (CAP Klasse 4-5) gegen alle Pankreasenzyme. Im IgE-Immunoblot mit dem Patienten-



Die arbeitsplatzbezogenen Beschwerden der Versicherten konnten auf die Inhalation von allergen hochwirksamen Pankreatinstaub zurückgeführt werden.

serum zeigten Pankreatin, Lipase und  $\alpha$ -Amylase jeweils mehrere Banden. Pankreatin und Lipase inhibierten die IgE-Bindung an alle Festphase-gebundenen Pankreasenzyme nahezu vollständig, während Trypsin und  $\alpha$ -Amylase die Bindung an Pankreatin und Lipase nur partiell inhibierten.

### Diskussion

Eine berufliche Exposition gegenüber enzymhaltigen Stäuben wird normalerweise in der Nahrungsmittel- und Pharmaindustrie sowie bei der Herstellung von Waschmitteln beobachtet. Im vorliegenden Fall war die berufliche Exposition durch regelmäßig stattfindende Qualitätskontrollen eines Pankreatin-haltigen Fertigprodukts bedingt. Inhalierbares Pankreatin besitzt eine hohe allergene Potenz und in der Literatur wurden bereits früher berufliche Sensibilisierungen beschrieben. Häufig wurde aber nur eine Sensibilisierung gegen Pankreatin als Gesamtextrakt berichtet und es erfolgte keine Überprüfung und Differenzierung, auf welchem konkreten Einzelenzym die Sensibilisierung basiert (Hayes et al. 1991, Lipkin et

al. 1987). In weiteren Publikationen wurden  $\alpha$ -Amylasen (Shin et al. 2008, Park et al. 2002) oder das ebenfalls im Pankreasextrakt enthaltene Enzym Trypsin als allergene Komponente identifiziert (Baur et al. 1984, van Toorenberge et al. 1991, Colten et al. 1975, Zweimann et al. 1967). Lediglich in einer Studie (Park et al. 2002) konnte bisher Lipase-spezifisches IgE in Patienten mit einer Sensibilisierung gegen Pankreatin aus Schwein nachgewiesen werden. Diese zeigten jedoch – anders als in dem hier beschriebenen Fall – eine deutlich stärkere IgE-Bindung an  $\alpha$ -Amylase aus Schweinepankreas. Im vorliegenden Fall konnte die Lipase anhand der Inhibitionstests als Leitallergen für die allergische Erkrankung der Versicherten identifiziert werden. Während  $\alpha$ -Amylase und Trypsin nur eine nachgeordnete Rolle spielten. Die externen Voruntersuchungen sowie auch eigene Untersuchungen konnten zunächst keine spezifischen IgE-Antikörper gegen  $\alpha$ -Amylase nachweisen, da der kommerziell verfügbare Test auf Allergenen aus Schimmelpilzen (*Aspergillus oryzae*) beruht. Aus Schimmelpilzen oder Bakterien gewonnene  $\alpha$ -Amylase zeigt Unterschiede in der Aminosäuresequenz und der räumlichen Struktur im Vergleich zu der aus Schweinepankreas gewonnenen  $\alpha$ -Amylase. Hierdurch erklären sich die im Vorfeld negativen Ergebnisse der Allergietestungen.

Angesichts eines deutlich erhöhten Gesamt-IgE's und der bekannten außerberuflichen Sensibilisierung gegen Frühblüher- und Gräserpollen mit milder saisonaler Rhinokonjunktivitis ist die Versicherte als Atopikerin einzustufen. Die arbeitsplatzbezogenen Beschwerden bei Exposition gegenüber dem hochpotenten Berufsallergen äußerten sich klinisch zunächst wie die bekannte allergische Rhinopathie, zeigten im Verlauf von zwei Jahren jedoch eine deutliche Verschlimmerung mit so genanntem Etagenwechsel und Manifestation eines Asthma bronchiale. Die gutachterliche Vorstellung erfolgte angesichts der im Vorfeld unauffälligen Allergietestungen auch unter der besonderen Fragestellung nach arbeitsplatzbezogenen Inhalations- beziehungsweise spezifischen Provokationstests. Während beim arbeitsplatzbezogenen Inhalationstest eine Arbeitsplatzsimulation mit einem potenziell allergen wirkenden Arbeitsstoff durchgeführt wird, besteht der spezifische Provokationstest in einer gezielten inhalativen Exposition gegen einen vernebelten Allergenextrakt. Im konkreten Fall wäre sowohl eine Testung mit dem Arbeitsstoff selbst als auch mit dem daraus hergestellten Allergenextrakt möglich gewesen. Bei allerdings eindeutig expositionsabhängiger Anamnese und eindeutigem Sensibilisierungsnachweis besteht nach der „Reichenhaller Empfehlung“ keine zwingende Indikation zur spezifischen bronchialen Provokationstestung und/oder arbeitsplatzbezogenen Inhalationstestung. In diesem Fall sichern der eindeutige Nachweis einer ausgeprägten Sensibilisierung gegen die Pankreasenzyme sowie die eindeutigen arbeitsplatzbezogenen und expositionsabhängigen Beschwerden die Diagnose eines allergischen Asthma bronchiale inklusive Rhinopathie im Sinne einer BK 4301. Auf Grund der bereits zwischenzeitlich vom Arbeitsgeber veranlassten wirksamen organisatorischen Maßnahmen kann eine weitere berufliche Exposition weitestgehend ausgeschlossen werden. Bei der nun beschwerdefreien Versicherten lässt sich die noch zum Zeitpunkt der

beruflichen Exposition festgestellte bronchiale Hyperreagibilität nun unter Expositionskarenz nicht mehr feststellen, so dass die Präventionsmaßnahmen als wirksam angesehen werden können. Dementsprechend wurde im Gutachten die Anerkennung einer BK 4301 ohne MdE vorgeschlagen. Das häufig bei allergischem Asthma bronchiale unter Exposition gegenüber einem inhalativen Allergen erhöhte FeNO zeigte sich ebenfalls unauffällig, allerdings fehlen zu diesem Befund leider Voruntersuchungen für den Zeitraum der beruflichen Exposition. Bei wiederauftretenden Beschwerden kann diese Methode jedoch im Zweifel schnell und mit vergleichsweise geringem Aufwand als Expositionsmarker verwendet werden.

### Zusammenfassung

Die arbeitsplatzbezogenen Beschwerden der Versicherten lassen sich auf die Inhalation von allergen hochwirksamen Pankreatainstaub am Arbeitsplatz zurückführen. Die im Vorfeld veranlasste Allergiediagnostik blieb auf Grund der auf Bakterien beziehungsweise Schimmelpilzen basierenden Enzyme negativ. Zielführend war in diesem Fall die Testung auf aus Schweinepankreas gewonnenem Pankreatin und den darin enthaltenen Einzelenzymen mit eigens am IPA hergestellten Diagnostika. Im Fall der Versicherten ist die Lipase die hauptsächliche allergene Komponente des Pankreatins im Gegensatz zu den in der Literatur häufiger beschriebenen Allergenen Amylase und Trypsin. Auf Grund der eindeutigen Sensibilisierung und der arbeitsplatzbezogenen Beschwerden im Umgang mit dem entsprechenden enzymhaltigen Produkt konnte in diesem Fall auf einen arbeitsplatzbezogenen inhalativen Provokationstest verzichtet werden. Hilfreich für eine Begutachtung ist die am IPA vorhandene Expertise, im Fall von fehlenden oder (falsch) negativen kommerziellen Allergietests individuelle Diagnostika für die *in vivo* und *in vitro* Testung mit Material vom Arbeitsplatz der Begutachteten anzufertigen.

Die Autoren

**Prof. Dr. Thomas Brüning, Prof. Dr. Rolf Merget,  
Prof. Dr. Monika Raulf, Dr. Ingrid Sander,  
Dr. Vera van Kampen, Dr. Jörg Walther**

IPA

### Literatur

1. Baur X, Wießmann KJ, Wüthrich B. Enzyme sind die allergen-wirksamen Komponenten von inhaliertem Pankreatin. Dtsch. Med. Wochenschrift 1984; 109: 257-260
2. Colten HR, Polakoff PL, Weinstein SF et al. Immediate hypersensitivity to hog trypsin resulting from industrial exposure. N Engl J Med 1975; 292: 1050-1053
3. Hayes JP, Newman Taylor AJ. Bronchial asthma in a paediatric nurse caused by inhaled pancreatic extracts. Br J Ind Med 1991; 48: 355-356
4. Lipkin GW, Vickers DW. Allergy in cystic fibrosis nurses to pancreatic extract. Lancet 1987; 1: 392
5. Park HS, Kim HY, Suh YJ, Lee SJ, Lee SK, Kim SS, Nahm DH. Alpha amylase is a major allergenic component in occupational asthma patients caused by porcine pancreatic extract. J Asthma 2002; 39: 511-516
6. Sander I, Kespohl S, Merget R, Goldscheid N, Degens PO, Brüning T, Raulf-Heimsoth M. A new method to bind allergens for the measurement of specific IgE antibodies. Int Arch Allergy Immunol 2005; 136: 39-44
7. Shin SY, Hur GY, Ye YM et al. A case of occupational rhinitis caused by porcine pancreatic extract developing into occupational asthma. J Korean Med Sci 2008; 23: 347-349
8. van Toorenenbergen AW, Huijskes-Heins MI, Dieges PH et al. Occupational allergy to pancreatic powder: characterization of IgE-binding antigens in pancreatic extract by immunoblotting. J Allergy Clin Immunol 1991; 87: 650-654
9. Zweiman B, Green G, Mayock RL et al. Inhalation sensitization to trypsin. J Allergy 1967; 39: 11-16