



## Einsatz von nicht-invasiven Methoden bei der Diagnose von Berufsasthma

Serielle Messungen des exhalieren Stickstoffmonoxids (FeNO) zum Nachweis einer Assoziation zwischen Exposition und Krankheitszeichen

Vera van Kampen, Christian Eisenhawer, Rolf Merget

Am Fall eines Beschäftigten in der Abfallwirtschaft wird die Bedeutung der seriellen Messungen des exhalieren Stickstoffmonoxids während Arbeits- und Urlaubszeiten dargestellt. In Kombination mit weiteren Untersuchungsbefunden konnte die berufliche Verursachung der berichteten und diagnostizierten Atemwegsbeschwerden bestätigt werden. Nicht-invasive Untersuchungen gehören zum etablierten Methodenrepertoire im IPA und werden häufig im Rahmen von Berufskrankheitenfeststellungsverfahren durchgeführt.

### Kriterien für die Diagnose eines Berufsasthmas

Als Kriterien für die Diagnose von Berufsasthma gelten eine gesicherte Asthmadiagnose, arbeitsbezogene Beschwerden, der Nachweis einer Sensibilisierung gegen ein Berufsallergen und die Dokumentation des Arbeitsbezugs der Krankheitszeichen (EAACI 1992). Um Letzteres nachweisen zu können, wird oft der arbeitsplatzbezogene Inhalationstest (AIT) mit potenziell allergen wirkenden Substanzen eingesetzt. Der AIT wird vielfach als der Goldstandard bei der Begutachtung berufsbedingter Atemwegsbeschwerden angesehen (Vandenplas et al. 2017). Dabei gilt neben Beschwerden eine asthmatische Reaktion in der Lungenfunktion als primäres Positivkriterium. Es ist allgemein bekannt, dass sowohl

falsch-negative als auch falsch-positive AIT-Ergebnisse auftreten können (Vandenplas et al. 2014). Um diese zu minimieren, werden inzwischen vermehrt nicht-invasive Methoden, wie der Methacholintest, Messung von fraktioniertem exhalieren Stickstoffmonoxid (FeNO) oder Parametern im induzierten Sputum oder Atemexhalat vor und nach dem AIT eingesetzt (Quirce et al. 2010).

Manchmal ist jedoch eine Durchführung des AIT zum Beispiel wegen einer zu schweren Atemwegsobstruktion oder beim Vorliegen komplexer Expositionen bei der Arbeit, die im Labor nicht simuliert werden können, nicht möglich. In den Fällen, in denen die betroffenen Arbeitnehmer die Tätigkeit

## Kurz gefasst

- Bei der Diagnose von berufsbedingtem Asthma können nicht-invasive Untersuchungsmethoden hilfreich sein.
- Im Fall eines Beschäftigten in der Abfallwirtschaft wurde mit Hilfe der seriellen FeNO-Messung zusammen mit anderen Untersuchungsbefunden eine Assoziation zwischen der beruflichen Exposition und seinen Atemwegsbeschwerden nachgewiesen.

noch nicht aufgegeben haben, besteht dann die Möglichkeit, den Gehalt des FeNO während Arbeits- und Urlaubszeiten an mehreren Tagen hintereinander (seriell) zu messen. Die FeNO-Messung ist eine einfache, nicht-invasive Methode, wobei die Höhe des gemessenen FeNO-Wertes als Maß für die Atemwegsentzündung gilt (Quirce et al. 2017).

In dem hier vorgestellten Fall konnte die serielle FeNO-Messung dazu beitragen, ein beruflich verursachtes von einem nicht-beruflich verursachtem Asthma abzugrenzen.

### Tätigkeit in der Abfallwirtschaft und berichtete Beschwerden

Im Rahmen eines Berufskrankheitenfeststellungsverfahrens wurde ein 36-jähriger Versicherter im IPA untersucht, der seit 15 Jahren in der Abfallbranche tätig war. Von 1996 bis 2002 arbeitete er als Fahrer und Lader. Von 2002 bis Ende 2009 hatte er im Sondermüllbereich und im Jahr 2010 hauptsächlich in der Müllsortierung gearbeitet. Der Versicherte gab an, keinen persönlichen Atemschutz getragen zu haben. Als Kind hatte er die üblichen Kinderkrankheiten, jedoch weder Allergien noch eine Neurodermitis oder Lungenerkrankungen. Auch familiär waren gehäufte Atemwegserkrankungen oder Allergien nicht bekannt. Etwa vier Jahre nach Tätigkeitsbeginn litt der Versicherte an einer verstopften Nase und anschließend an saisonaler allergischer Rhinitis. Der konsultierte HNO-Arzt stellte im Haut-Pricktest eine Sensibilisierung gegen zahlreiche Umweltallergene fest. Im weiteren Verlauf verspürte der Versicherte auch anfallsartige Atemnot und dies vor allem im Zusammenhang mit seiner beruflichen Tätigkeit. Im September 2010 wurde schließlich eine ärztliche Anzeige mit Verdacht auf eine Berufskrankheit gestellt. Eine obstruktive Atemwegserkrankung war zu diesem Zeitpunkt bereits aktenkundig. In den letzten Monaten vor der Begutachtung am IPA war der Versicherte zunächst vier Monate arbeitsunfähig und danach als Kraftfahrer eines Muldenkippers eingesetzt, was zur Besserung, nicht aber zum Verschwinden der Symptome führte.

### Ergebnisse der Untersuchungen

Der Versicherte stellte sich im IPA vor und war bis dahin weiterhin als Fahrer eines Muldenkippers tätig. Als Medikation gab er inhalative Steroide (Beclometason 400 µg/Tag) und bei Bedarf Salbutamol an. Bei der Vorstellung war er seit einem Jahr Ex-Raucher, bis dahin hatte er ca. 20 Jahre lang 10 bis 20 Zigaretten täglich geraucht. In der Lungenfunktion zeigte sich bodyplethysmographisch unter kurz ausgesetzter atemwegswirksamer Medikation ein noch normaler Atemwegswiderstand, jedoch ein deutlich erhöhtes Residualvolumen. Spirometrisch ergab sich mit 89 %Soll eine noch

unauffällige forcierte Vitalkapazität (FVC) und mit 79 %Soll eine leicht verminderte Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>). Im Methacholintest kam es bereits nach der inhalativen Gabe von 92 µg Methacholin zu einer signifikanten Erhöhung des Atemwegswiderstands und einer signifikanten Erniedrigung des FEV<sub>1</sub>. Damit lag insgesamt der Befund einer leichten obstruktiven Ventilationsstörung mit deutlicher Lungenüberblähung sowie einer ausgeprägten bronchialen Hyperreaktivität vor.

Im serologischen IgE-Test (ImmunoCAP, ThermoFisher Scientific, Freiburg) betrug das Gesamt-IgE 166 kU/L. Es waren spezifische IgE-Antikörper (sIgE) gegen Hausstaub- und Vorratsmilben jeweils der CAP-Klasse 2 sowie höhere sIgE-Konzentrationen (CAP-Klasse 3) gegen eine Schimmelpilzmischung und *Aspergillus fumigatus* (6,50 kU/L) nachweisbar. Zudem auch sIgE der CAP-Klasse 2 gegen *Alternaria alternata* und Gräser sowie der CAP-Klasse 1 gegen *Fusarium proliferatum*. Im Haut-Pricktest war bei positiver Histaminkontrolle eine eindeutige Sensibilisierung auf die Schimmelpilze *Alternaria alternata* und *Aspergillus fumigatus* nachweisbar. Weiterhin zeigten sich positive Befunde für Hausstaubmilben, Gräser und Spitzwegerich.

Aufgrund der ausgeprägten positiven Befunde sowohl in der Serologie als auch im Hautpricktest gegenüber *Aspergillus fumigatus* wurde ein mehrstufiger inhalativer Provokationstest mit einer wässrigen *Aspergillus fumigatus* Lösung durchgeführt. Zehn Minuten nach jeder Konzentrationsstufe erfolgte die Messung der Lungenfunktion. Während es bei der Kontrollexposition mit physiologischer Kochsalzlösung zu keiner Veränderung der Lungenfunktionsparameter kam, fiel die FEV<sub>1</sub> nach der 3. Stufe (0,126 µg/ml; kumulative Dosis 0,0149 µg Protein) von 3,17 auf 2,45 L signifikant ab, während sich der Atemwegswiderstand von 0,91 kPa\*s auf 2,82 kPa\*s mehr als verdreifachte. Der Versicherte klagte über starken Hustenreiz sowie Atemnot. Die Nachmessungen ergaben nach inhalativer Gabe von Salbutamol eine Normalisierung des Atemwegswiderstandes und des FEV<sub>1</sub> nach zwei Stunden. Insgesamt zeigte sich somit eine deutlich positive Sofortreaktion auf *Aspergillus fumigatus*.

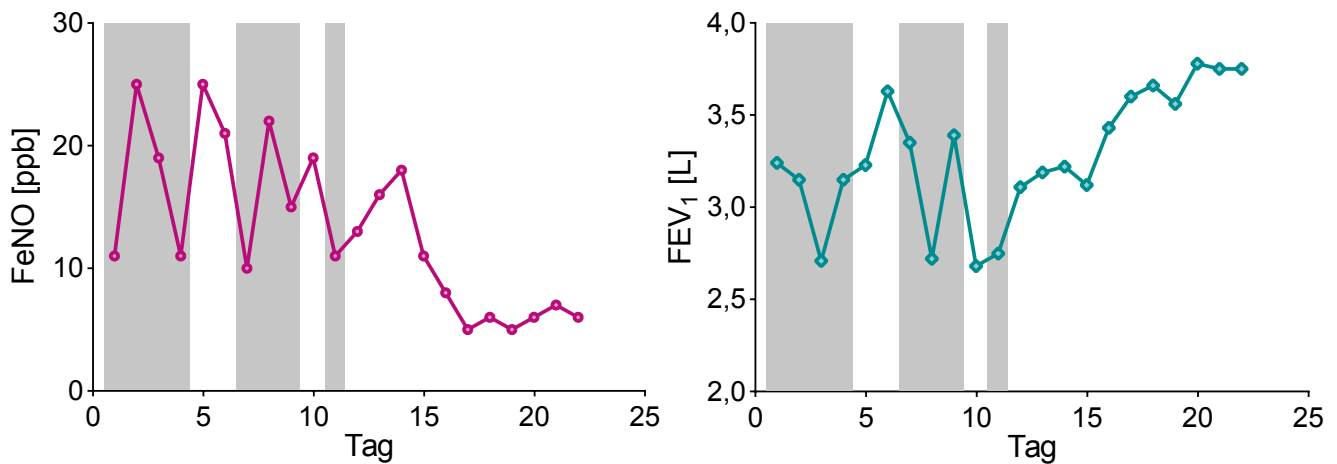


Abb. 1: Serielle tägliche FeNO und FEV<sub>1</sub>-Messwerte während einer 14tägigen Arbeitsphase (Arbeitstage grau hinterlegt) und eines sich anschließenden Urlaubs

### Serielle FeNO- und FEV<sub>1</sub>-Messungen

Zwar wurde bei dem Versicherten zweifelsfrei ein allergisches Asthma auf *Aspergillus fumigatus* nachgewiesen. Ob dies aber tatsächlich auf die berufliche Tätigkeit in der Abfallwirtschaft zurückzuführen war oder ob es sich hierbei um eine umweltbedingte und somit als schicksalhaft anzusehende Schimmelpilzallergie bei gleichzeitiger Sensibilisierung gegen andere ubiquitäre Allergene handelte, war nicht zweifelsfrei zu beantworten. Obwohl *Aspergillus fumigatus* ein für die Abfallwirtschaft typischer Keim ist, kommen Schimmelpilze der Gattung *Aspergillus* auch ubiquitär in der Umwelt häufig vor. Aus diesem Grunde sollte mit Hilfe der seriellen FeNO-Messung und Spirometrie (FEV<sub>1</sub>) ein möglicher Arbeitsbezug der Atemwegsobstruktion überprüft werden.

Die Messungen von FeNO und FEV<sub>1</sub> erfolgten jeweils einmal täglich während einer zweiwöchigen Arbeitsphase und eines sich anschließenden zweiwöchigen Urlaubs. Die Messungen erfolgten am frühen Nachmittag und somit während der Arbeitsphase nach der Arbeit. Die Spirometrie wurde grundsätzlich nach der FeNO-Messung durchgeführt.

Die Messung des FEV<sub>1</sub> wies während der Arbeitsphase eine starke Variabilität auf (Abb. 1 rechts), die während des Urlaubs deutlich abnahm. Im Gegenzug verschoben sich die FEV<sub>1</sub>-Messwerte mit der Dauer des Urlaubs nach oben, was auf eine Verringerung der Obstruktion hinweist. Auch die FeNO-Werte zeigten während der Arbeitsphase eine Variabilität (Abb. 1 links), wobei anzumerken ist, dass das Maximum der NO-Exhalation nach Allergenexposition erst nach einem bis zwei Tagen erreicht wird (Ferrazzoni et al. 2009). Dies ist bei der Interpretation des FeNO-Verlaufs zu berücksichtigen.

Insgesamt zeigten sich während der Arbeitsphase mehrere Anstiege von normalen zu pathologischen FeNO-Werten (>25 ppb). Im Gegensatz dazu zeigte sich ab dem 3. Urlaubstag eine kontinuierliche Abnahme der FeNO-Werte hin in den Normbereich (< 10 ppm), was ebenfalls für eine Besserung der Atemwegsentszündung sprach.

Um die beschriebenen Verläufe auch statistisch überprüfen zu können, wurden die gruppierten Daten aus Arbeits- und Urlaubszeiten mittels Mann-Whitney-Test miteinander verglichen. Dabei zeigte sich, dass die FeNO-Werte des Versicherten bei der Arbeit signifikant höher ( $p=0,0001$ ) und die FEV<sub>1</sub>-Werte signifikant niedriger ( $p=0,026$ ) waren, als die entsprechenden Werte während des Urlaubs. Somit konnte mit beiden gemessenen Parametern eine Assoziation zwischen der beruflichen Exposition und den Krankheitszeichen dargelegt werden.

### Tätigkeit ursächlich für Erkrankung

Die Beschwerden des Versicherten konnten auf die Tätigkeit in dem Abfallwirtschaftsbetrieb mit Exposition gegen Schimmelpilze zurückgeführt werden. Dies erfolgte unter Berücksichtigung der Ergebnisse der seriellen Messungen und der Tatsache, dass der Versicherte als Kind oder Jugendlicher keinerlei Anzeichen einer allergischen Atemwegserkrankung aufwies und die Beschwerden etwa vier Jahre nach Beginn der Tätigkeit auftraten. Dafür sprach auch, dass die Sensibilisierung gegenüber dem abfallwirtschaftstypischen Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus* sowohl serologisch als auch im Hauttest deutlich ausgeprägter war als gegenüber den sonstigen Allergenen. Es wurde die Anerkennung einer BK 4301 im Sinne einer obstruktiven Atemwegserkrankung durch

*Aspergillus fumigatus* empfohlen. Der Versicherte gab die gefährdende Tätigkeit auf und begann noch im Sommer desselben Jahres eine Umschulung zum Immobilienkaufmann.

Bei einer Nachuntersuchung etwa sieben Monate nach Tätigkeitsaufgabe, klagte der Versicherte über gebesserte, aber weiterhin bestehende ganzjährige asthmatische und rhinische Beschwerden. Funktionsanalytisch bestand weiterhin eine leichtgradige obstruktive Ventilationsstörung mit Lungenüberblähung und deutlicher bronchialer Hyperreaktivität. Die BK-bedingte MdE seit Tätigkeitsaufgabe wurde auf 20 v. H. geschätzt.

### Diskussion

Anhand der oben dargestellten Kasuistik konnte gezeigt werden, dass serielle FeNO-Messungen bei der Arbeit und im Urlaub helfen können, die Assoziation zwischen der beruflichen Exposition und Krankheitszeichen nachzuweisen. In dem hier beschriebenen Fall ergab die serielle FeNO-Messung während der arbeitsfreien Zeit signifikant niedrigere Werte als während der Arbeit.

Teilweise liefern serielle FEV<sub>1</sub>-Messungen ähnliche Ergebnisse wie die FeNO-Messungen. Die Durchführung der Spirometrie ist allerdings deutlich anspruchsvoller als die der FeNO-Messung, was zu einer höheren Zahl an fehlenden Werten führen kann. Zudem ist die Spirometrie von der Atemtechnik des Probanden abhängig, was die Ergebnisse zum Teil schwer interpretierbar macht und auch die Möglichkeit zur Manipulation der Ergebnisse eröffnet (Vandenplas et al 2017). Um serielle Messungen während der Arbeits- und Urlaubszeiten durchzuführen, ist es generell erforderlich, dass die Tätigkeit noch nicht aufgegeben wurde.

Dabei ist im Einzelfall zu prüfen, ob es vertretbar ist einen Versicherten mit Verdacht auf Berufsasthma, bei dem bereits im AIT zweifelsfrei ein allergisches Asthma auf einen Arbeitsstoff nachgewiesen wurde, erneut den Expositionen am Arbeitsplatz auszusetzen.

### Bisher nur wenige Daten aus der Literatur

Kasuistiken, in denen die Ergebnisse serieller FeNO-Messungen zur Diagnose von Berufsasthma beigetragen haben, sind in der Literatur bisher nur selten beschrieben (Merget et al. 2015, 2016). Inzwischen wurden im IPA serielle FeNO-Messungen in 41 Fällen im Rahmen von Begutachtungen bei Verdacht auf Berufsasthma durchgeführt und gemeinsam ausgewertet (van Kampen et al. 2019). Lediglich in sechs Fällen lag ein positives AIT-Ergebnis vor, was sich wiederum nur in drei Fällen in den FeNO-Verläufen bei der Arbeit und

im Urlaub widerspiegelte. Dies spricht für eine eher geringe Sensitivität des Testverfahrens. In den übrigen 35 Fällen lag entweder kein (n=19) beziehungsweise ein zweifelhaft negatives (n=15) oder unklares (n=1) AIT-Ergebnis vor und die seriellen Messungen sollten zur Klärung der Diagnose beitragen. Die Daten von 28 Fällen mussten ausgeschlossen werden, da entweder zu wenige Messdaten vorlagen (n=10) oder es zu keiner Zeit zu einem FeNO-Anstieg größer 20 ppb kam (n=12). Diese Ergebnisse können allerdings aufgrund der eher geringen Sensitivität oder aber auch der Möglichkeit, dass es gerade in der ausgewählten Arbeitsphase zu keiner entsprechenden Exposition kam, keinesfalls für den Ausschluss eines Berufsasthmas herangezogen werden. In sechs weiteren Fällen traten FeNO-Anstiege größer 20 ppb gleichermaßen im Urlaub wie bei der Arbeit auf. Dies ließe sich durch das Vorliegen eines Infektes oder eines Asthmas gegen ubiquitäre Allergene erklären, was jedoch aus den jeweiligen Daten nicht klar unterscheidbar ist. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass eine exakte Dokumentation der Arbeits- und Urlaubstage bezüglich Besonderheiten, bestimmter Arbeitsprozesse, Infekte etc. im Rahmen der seriellen Messungen unverzichtbar ist. Bei sechs der letztlich sieben (87 %) Versicherten mit Verdacht auf allergisches Berufsasthma, einem negativen oder unklaren AIT, aber mit FeNO-Anstiegen bei der Arbeit von >20 ppb wurde nach Berücksichtigung aller verfügbaren Befunde (Anamnese, Sensibilisierung gegen Berufsstoffe, Zunahme der Hyperreaktivität oder Konzentration der Sputum-Eosinophilen während des AIT etc.) die Diagnose Berufsasthma gestellt.

Insgesamt ist die FeNO-Messung zwar eine einfache und schnelle Methode, die Durchführung serieller Messungen mit der erforderlichen Dokumentation ist jedoch komplex, zeitaufwändig und die Daten sind oft schwer zu interpretieren. Unabhängig von den genannten Schwierigkeiten können serielle FeNO-Messungen in Arbeits- und Urlaubsphasen ergänzende und hilfreiche Informationen bei der Diagnose von Berufsasthma liefern, wie auch in dem hier beschriebenen Fall aus der Abfallwirtschaft.

Die Autoren:  
**Dr. Christian Eisenhawer,**  
**Prof. Dr. Rolf Merget,**  
**Dr. Vera van Kampen**  
 IPA



### Literatur

- EAACI: Guidelines for the diagnosis of occupational asthma. Subcommittee on 'Occupational Allergy' of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Clin Exp Allergy* 1992; 22:103-108
- Vandenplas O, Suojalehto H, Cullinan P. Diagnosing occupational asthma. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 6-18
- Ferrazzoni S, Scarpa MC, Guamieri G, Corradi M, Mutti A, Maestrelli P. Exhaled nitric oxide and breath condensate pH in asthmatic reactions induced by isocyanates. *Chest*. 2009; 136: 155-162
- Merget R, Sander I, van Kampen V, Raulf M, Brüning T. Triticale allergy in a farmer. *Am J Ind Med*. 2016; 59: 501-505
- Merget R, Sander I, van Kampen V, et al. Serial measurements of exhaled nitric oxide at work and at home: a new tool for the diagnosis of occupational asthma. *Adv Exp Med Biol*. 2015; 834: 49-52
- Quirce S, Campo P, Domínguez-Ortega J, Fernández-Nieto M, Gómez-Torrijos E, Martínez-Arcediano A, Mur P, Delgado J. New developments in work-related asthma. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13: 271-281
- Quirce S, Lemière C, de Blay F, del Pozo V, Gerth Van Wijk R, Maestrelli P, Pauli G, Pignatti P, Raulf-Heimsoth M, Sastre J, Storaas T, Moscato G. Noninvasive methods for assessment of airway inflammation in occupational settings. *Allergy* 2010; 65: 445-458
- Vandenplas O, Suojalehto H, Aasen TB, Baur X, Burge PS, de Blay F, Fishwick D, Hoyle J, Maestrelli P, Muñoz X, Moscato G, Sastre J, Sigsgaard T, Suuronen K, Walusiak-Skorupa J, Cullinan P; ERS Task Force on Specific Inhalation Challenges with Occupational Agents. Specific inhalation challenge in the diagnosis of occupational asthma: consensus statement. *Eur Respir J* 2014; 43: 1573-1587
- Vandenplas O, Suojalehto H, Cullinan P. Diagnosing occupational asthma. *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 6-18
- van Kampen V, Brüning T, Merget R. Serial fractional exhaled nitric oxide measurements off and at work in the diagnosis of occupational asthma. *Am J Ind Med* 2019; 62: 663-671