



# Holzstauballergie sicher diagnostizieren

## IPA entwickelt und optimiert Testverfahren

Sabine Kespohl, Monika Raulf-Heimsoth

Holzstäube können sowohl allergische als auch irritative Atemwegsbeschwerden induzieren. Europaweit sind mehr als drei Millionen Beschäftigte gegenüber Holzstäuben exponiert. Die Sensibilisierungsprävalenz liegt in Abhängigkeit des verarbeiteten Holzes bei exponierten Beschäftigten zwischen drei Prozent für nicht tropische Hölzer und bis zu 30 Prozent bei tropischen Hölzern. Im Fokus dieser Übersicht steht die Diagnostik der IgE-vermittelten Holzstauballergie.

Aus einer EU-weiten Studie (1) geht hervor, dass im Jahr 2006 mehr als drei Millionen Beschäftigte beruflich gegenüber Holzstäuben exponiert waren. Im europäischen Vergleich hat Deutschland mit rund 700 000 Beschäftigten die meisten Arbeitsplätze in der Holzverarbeitenden Industrie, gefolgt von Spanien und Großbritannien mit jeweils rund 400 000 Beschäftigten.

Meist liegt an den Arbeitsplätzen eine Mischexposition gegenüber verschiedenen Holzstäuben vor. Die in Deutschland am häufigsten verarbeiteten Laubholz-/ Hartholz-Spezies waren Eichen- (*Quercus spec.*) und Buchenholz (*Fagus spec.*); die häufigsten Nadelholz-/ Weichholz-Spezies waren Kiefern- (*Pinus spec.*) und Fichtenholz (*Picea spec.*). Eine Exposition gegenüber unspezifizierten Hölzern, darunter auch tropische/exotische Hölzer, bestand bei mehr als 50 Prozent der Beschäftigten.

### Studien zeigen Risiko asthmatischer Erkrankung durch Holzstaub

Das Risiko einer berufsbedingten asthmatischen Erkrankung bei Holzstaub-exponierten Beschäftigten wurde aktuell in einer Meta-Analyse mit 19 Studien in sechs Ländern über den Zeitraum von 1991-2008 gezeigt (2). Das relative Risiko einer asthmatischen Erkrankung war um den Faktor 1,53 bei Holzstaub-exponierten Beschäftigten im Vergleich zur Normalbevölkerung (95% CI: 1,25-1,87) erhöht. Eine weitere Literaturübersicht mit 37 Studien (3) stützt eine Assoziation zwischen Holzstaubexposition und dem Auftreten von Asthma, chronischer Bronchitis, Rhinokonjunktivitis und chronischer Verschlechterung der Lungenfunktion.

Eine aktuelle Auswertung der Verdachtsanzeigen auf eine Berufskrankheit (BK) der Nummer 4301, allergisch, obstruktive Atemwegserkrankungen, verursacht durch Holzstaub von 1999-2009 in Deutschland (DGUV Referat BK-Statistik/ZIGUV Sankt Augustin) zeigte insgesamt rückläufige Zahlen. Durchschnittlich wurden jährlich zwischen 116 (im Jahr 1999) und 55 (im Jahr 2009) Verdachtsfälle gemeldet. Allerdings sind bestätigte Verdachtsfälle einer allergisch obstruktiven Atemwegserkrankungen eher seltene Berufskrankheiten, die allerdings im Einzelfall mit gravierenden Einschnitten für das Berufsleben verbunden sein können.

### Entwicklung optimierter Testverfahren

Im Rahmen eines Kooperationsprojektes zur Verbesserung der Diagnostik der Holzstauballergie zwischen dem IPA und der BG Holz und Metall (BGHM) wurden im ersten Schritt unterschiedliche Extraktionsmethoden für Holzstäube getestet, um zunächst die Menge löslicher Proteine aus Holzstaub zu maximieren. Durch ein mehrstufiges Extraktionsverfahren war es möglich, den Gehalt IgE-bindender Proteinen aus Holzstäuben zu erhöhen und sogar bei einzelnen Holzarten, beispielsweise bei Abachiholz und Robinienholz IgE-bindende Proteine zu identifizieren (5). Kürzlich wurden neue Allergene aus Fichtenholz (*Picea abies*) als klinisch relevante Holzallergene beschrieben (6). Weiterhin konnte die *In-vitro*-Diagnostik für Holzallergene durch die mehrstufige Holzstaubextraktion und die Verwendung von im IPA hergestellten ImmunoCAPs im Gegensatz zur ursprünglich verwendeten

**Expositionsbestimmung:** Quantifizierung der Allergenbelastung in staub- und luftgetragenen Proben aus der Umgebung beziehungsweise dem Arbeitsplatz des Patienten (z.B. durch Sandwich-ELISA)

**Hautpricktestung:** Auftropfen der Allergenlösung und Anritzen der Haut, Messung der Histaminfreisetzung durch mastzellgebundene allergenspezifische IgE-Antikörper in der Haut, Auswertung erfolgt anhand der gebildeten Quaddeln bzw. Erythem auf der Haut

**Serologischer IgE-Test:** Nachweis einer IgE-vermittelten (Typ I) Sensibilisierung auf spezifische Allergene (z.B. ImmunoCAP) im Blutserum

**CCD-Inhibitionstest:** Serologische Spezifizierung der IgE-Allergenbindung hinsichtlich potentieller klinischer Relevanz (proteinogen: klinische Relevanz ist wahrscheinlich; glykogen: klinische Relevanz nicht wahrscheinlich)

**Basophiler Aktivierungstest (BAT):** Messung von Oberflächenmolekülen (z.B. CD63), die nach Stimulation mit Allergenen oder CCDs auf der Oberfläche von Basophilen verstärkt exprimiert werden. Auf diese Weise können auch Sensibilisierungen detektiert werden, bei denen der Nachweis von zirkulierenden IgE-Antikörpern im Blut nicht möglich war.

**Provokationstestung:** nasale oder bronchiale Applikation von Allergenlösungen bzw. -aerosolen, rhinomanometrische bzw. spirometrische Messung der Veränderungen an den oberen und unteren Atemwegen nach Allergenexposition



Abb. 1: Diagnostisches Stufendiagramm zur Bestimmung einer Holzallergie

Scheibentechnik zum Nachweis von holzspezifischem IgE deutlich verbessert werden (5). Die entsprechenden Nachweisverfahren sind so weit etabliert, dass sie in der Routinediagnostik bei Verdacht auf eine Holzstauballergie eingesetzt werden können. Die verfügbaren Holzallergene finden Interessierte auf dem aktuellen Anforderungsbogen des IPA für spezifische IgE-Diagnostik ([www.ipa-dguv.de](http://www.ipa-dguv.de)).

#### Diagnostik IgE-vermittelter Holzstaubsensibilisierung

Die Diagnose einer berufsbedingten Holzstauballergie wird entsprechend eines diagnostischen Stufendiagramms (Abb. 1), basierend auf Anamnese, Hauttestung, *In-vitro*-Tests und spezifischer Provokation, gestellt. Im Infokasten (S. 30) sind verschiedene Tests dargestellt, mit denen die Differentialdiagnostik bei einer Holzstaubsensibilisierung durchgeführt werden kann. Insbesondere bei polysensibilisierten Patienten, die gegenüber mehreren Stoffen sensibilisiert sind, ist es schwierig, den ursächlichen Auslöser allergischer Beschwerden zu bestimmen. Der Einsatz verschiedener Testsysteme kann im Einzelfall helfen, die klinische Relevanz einer Holzstaubsensibilisierung besser abzuschätzen.

Die serologische IgE-Bestimmung gibt Auskunft über zirkulierende IgE-Antikörper im Blut. Neben der spezifischen IgE-Bestimmung auf Holzallergene im Serum sollten zusätzlich kreuzreaktive Kohlenhydratkomponenten („cross-reactive carbohydrate determinant“ CCD; ► IPA-Journal 03/2010) getestet werden, um unspezifische Kreuzreaktionen aufzudecken. Wie verschiedene Untersuchungen zeigen, haben IgE-Antikörper gegen CCD-Strukturen in der Regel keine klinische Relevanz. Die CCD-Problematik bei der *In-vitro*-Testung von pflanzlichen Berufsallergenen wurde in zahlreichen Studien untersucht (6, 7, 8). Bei positiven CCD-Ergebnissen kann die IgE-Bindung an Holzallergene durch Inhibitionsteste spezifiziert werden.

Im Basophilen Aktivierungstest (BAT) wird die Expression von Oberflächenmolekülen (z.B. CD63) induziert durch die Stimulation mit Holzallergenen sowie CCDs und mittels durchflusszytometrischer Analyse erfasst. Auf diese Weise können auch Holzsensibilisierungen detektiert werden, bei denen der Nachweis von zirkulierenden IgE-Antikörpern im Blut nicht möglich war. Ergänzt werden diese *In-vitro*-Untersuchungen durch den Hautpricktest, der die Histaminfreisetzung durch Holzallergene in Form von Rötung/Quaddel auf der Haut anzeigt. Eine Summation aller Einzeltestergebnisse kann zur Detektion der

tatsächlich relevanten Holzspezies beitragen. Die Sensibilisierung gegen einzelne Holzarten kann nachfolgend in einem spezifischen Provokationstest mit Allergenlösungen überprüft werden.

Bislang gab es allerdings nur in sehr geringer Auswahl standardisierte, kommerzielle Holzallergentestlösungen für die Hauttestungen und die spezifische IgE-Bestimmung im Serum. Aufgrund der aktuell verfügbaren diagnostischen Testverfahren am IPA ist es jetzt möglich, auch in schwierigen Fällen (z. B. polysensibilisierte Patienten) eine Holzstauballergie standardisiert und gesichert zu diagnostizieren und das ursächliche Holzallergen zu identifizieren.

#### Die Autorinnen

Dr. Sabine Kespohl, Prof. Dr. Monika Raulf-Heimsoth  
IPA

#### Literatur

1. Kauppinen T, Vincent R, Liukkonen T, Grzebyk M, Kauppinen A, Welling I, et al. Occupational exposure to inhalable wood dust in the member states of the European Union. *Ann Occup Hyg* 2006;50:549-61.
2. Perez-Rios M, Ruano-Ravina A, Etmann M, Takkouche B. A. Meta-analysis on wood dust exposure and risk of asthma. *Allergy* 2010;65:467-73.
3. Jacobsen G, Schaumburg I, Sigsgaard T, Schlünssen V. Non-Malignant Respiratory Diseases and Occupational Exposure to Wood Dust. Part II. Dry Wood Industry. *Ann Agric Environ Med* 2010;17:29-44.
4. Kespohl S, Kotschy-Lang N, Tomm J, von Bergen M, Maryska S, Brüning T, Raulf-Heimsoth M. Occupational IgE-Mediated Softwood Allergy: Characterization of the Causative Allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;157:202-208
5. Kespohl S, Merget R, Brüning T, Raulf-Heimsoth M. Immunglobulin-E-vermittelte Allergien durch Holzstäube - Identifizierung eines Majorallergens aus Abachtholz. *Allergo Journal* 2005;14:402-407
6. Jappe U, Raulf-Heimsoth M. Kreuzreagierende Kohlenhydratdeterminanten (cross-reactive carbohydrate determinants = CCD) und ihre Bedeutung für die Allergiediagnostik. *Allergologie* 2008;31:82-90
7. Quirce S, Salcedo G. The role of cross-reactive carbohydrate determinants in the diagnosis of occupational allergy. *Clin Exp Allergy* 2010;40:962-964
8. Kespohl S, Schlünssen V, Jacobsen G, Schaumburg I, Maryska S, Meurer U, Brüning T, Sigsgaard T, Raulf-Heimsoth M. Impact of cross-reactive carbohydrate determinants on wood dust sensitization. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1099-106