

Längsschnittstudie zur Allergieentwicklung beim Umgang mit Labortieren im Rahmen der Ausbildung zur biologischen Laborfachkraft



Frank Hoffmeyer, Monika Raulf

Der berufliche Umgang mit Labortieren, meist Mäuse und Ratten, kann zu allergischen Reaktionen führen. Laut Studien entwickeln ungefähr ein Drittel der exponierten Personen Symptome einer Labortierallergie. Im Rahmen eines gemeinsamen Forschungsprojekts von BG RCI und IPA zur Erfassung der Allergenexposition und Sensibilisierung beim Umgang mit Labortieren hat das IPA in einem Unternehmen der pharmazeutischen Industrie die Allergieentwicklung von Berufseinsteigenden beim Umgang mit Labortieren untersucht.

Labortierallergien in Laboren nicht selten

Alleine im Bereich der BG RCI haben schätzungsweise rund 1.000 Versicherte, vor allem in der forschenden pharmazeutischen oder chemischen Industrie, regelmäßig direkten Umgang mit Labortieren, meist Mäuse und Ratten. Vergleichbare Expositionen bestehen aber auch im Zuständigkeitsbereich anderer Unfallversicherungsträger, zum Beispiel in Großforschungseinrichtungen oder Universitäten. Der berufliche Umgang mit diesen Labortieren und die damit verbundene Exposition gegenüber tierischen Allergenen kann zu einer Sensibilisierung im Sinne einer IgE-vermittelten Reaktion führen (Cullinan et al. 1999).

Rund ein Drittel der exponierten Personen entwickeln nach Literaturangaben Symptome einer Labortierallergie, am häufigsten sind Rhinitis, Konjunktivitis (Bindehautentzündung), seltener Hautreaktionen und bei etwa 10% der Fälle tritt ein Asthma bronchiale auf (Hollander et al. 1997). Ursächlich für diese Reaktion sind die Proteine, die in Haaren, Hautschuppen, Urin, Speichel und Serum der Versuchstiere enthalten sind (Zahradnik und Raulf 2017). Studien konnten zeigen, dass die Sensibilisierung meistens in den ersten drei Jahren der Beschäftigung stattfindet (Hunskaar and Fosse 1990). Trotz der mittlerweile in vielen Einrichtungen eingeführten Präventionsmaßnahmen zur Reduktion der Exposition stellt die Labortierallergie durchaus noch eine relevante Herausforderung für die Sicherheit und Gesundheit am Arbeitsplatz dar.

Mittlerweile leiden etwa 20% der Bevölkerung in Deutschland an der Volkskrankheit „Allergie“ mit steigender Tendenz (Weißbuch Allergien 2018). Betroffen sind auch immer mehr Berufsanfängerinnen und -anfänger, die eine allergische Prädisposition mitbringen und ihre Ausbildung beziehungsweise ihr Studium in Bereichen beginnen, die ein erhöhtes Sensibilisierungsrisiko bergen. Hierzu gehört auch der Umgang und die Pflege von Labortieren im Rahmen der Ausbildung zur Biologielaborantin und zum -laboranten.

Untersuchungen im Betrieb

Ein Mitgliedsbetrieb aus dem Bereich der pharmazeutischen Industrie hat das Angebot von BG RCI und IPA aufgegriffen, um den Einfluss der Labortierallergenbelastung auf die Entwicklung von Sensibilisierung und Beschwerden an den Atemwegen unter aktuellen Bedingungen an Arbeitsplätzen erfassen und bewerten zu lassen.

Kurz gefasst

Die berufliche Exposition gegen Labortierallergene kann zu allergischen Erkrankungen führen.

Das IPA begleitete in einer Längsschnittstudie Berufseinsteigende in einem pharmazeutischen Betrieb mit Kontakt zu Labortieren während ihrer Ausbildung.

Es ergaben sich keine Hinweise auf eine verstärkte Entwicklung von allergischen Erkrankungen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch fand keine nennenswerte Verschleppung von Labortierallergenen in den privaten Bereich statt.

Vergleichbar mit der Längsschnittuntersuchung des IPA an Studienanfängerinnen und Studienanfängern der Veterinärmedizin (AllergoVet), wurden Auszubildende, die Umgang mit Labortieren haben, vor und im Verlauf ihrer mehrjährigen Ausbildung untersucht. Als Vergleichsgruppe dienten Auszubildende mit ähnlicher Altersstruktur und Geschlechterzusammensetzung aus dem gleichen Betrieb ohne berufliche Labortierexposition. Dieser Studienansatz erlaubt die Beurteilung des Einflusses von individuellen Charakteristika der Berufseinsteigenden noch bevor sie am Arbeitsplatz mit der mutmaßlichen Arbeitsplatznoxe in Kontakt treten. Außerdem können so bereits in einem sehr frühen Stadium arbeitsplatzspezifische Sensibilisierungen aufgedeckt werden.

Studiendesign und Methodik

Im Zeitraum 2014 bis 2016 konnten vor Ausbildungsbeginn insgesamt 26 Personen mit dem Berufsziel „Biologielaboranten“ (L-Gruppe), die während ihrer Ausbildung Kontakt zu Labortieren hatten, rekrutiert werden. 17 Auszubildende im kaufmännischen Bereich sowie der Produktionstechnik (K/P-Gruppe) dienten als Kontrollgruppe. Der Betriebsrat hatte im Vorfeld der Durchführung der Untersuchungen zugestimmt.

Um die bisherigen Erkrankungen und die häuslichen beziehungsweise privaten Expositionen zu erfassen, füllten die Teilnehmenden einen Fragebogen aus. Detailliert erfasst wurde das generelle Vorliegen von Beschwerden im Bereich der Augen, der Nase sowie der unteren Atemwege. Die Intensität der jeweiligen Symptome wurde wie folgt gewichtet: 0 (nicht vorhanden), 1 (gering),

2 (mäßig), 3 (schwer). Die Antworten wurden in einem additiven Score zusammengefasst; für Auge, Nase und untere Atemwege ergab sich ein maximal möglicher Score von jeweils 6, 15 und 9 Punkten.

Am Untersuchungstag selbst erfolgte eine Bestimmung des fraktionierten exhaliierten Stickstoffmonoxids (FeNO) und eine Blutentnahme durch Mitarbeitende des IPA. Die jeweilige spirometrische Untersuchung wurde in der betriebsmedizinischen Ambulanz des Unternehmens durchgeführt. Im IPA wurde im Serum spezifisches und Gesamt-IgE zur Überprüfung einer atopischen Genese und spezifischen Sensibilisierung bestimmt.

Parallel zu den Untersuchungen wurde die häusliche Allergenexposition mittels passiver Sammlung durch einen Electrostatic Dust Collector (EDC), entsprechend dem beschriebenen Verfahren von Zahradnik et al. 2021 abgeschätzt. In allen Proben wurden die Hauptallergene von Maus (Mus m 1), Ratte (Rat n 1), Katze (Fel d 1), Hund (Can f 1) sowie Hausstaubmilbenallergene und auch die Endotoxinaktivität analysiert.

Beschwerden der Studiengruppen zu Ausbildungsbeginn vergleichbar

Bei insgesamt 43 Auszubildenden konnte zu Beginn ihrer Ausbildung (Zeitpunkt A) eine Untersuchung durchgeführt werden. Sowohl die Auszubildenden mit dem Berufsziel „biologische Laborfachkraft“ (L-Gruppe) als auch die Auszubildenden der K/P-Gruppe wurden zu weiteren drei Zeitpunkten im Verlauf ihrer Ausbildung untersucht (Zeitpunkte B bis D). (Abb. 1). Das durchschnittliche Alter zum Ausbildungsbeginn lag in beiden Gruppen zwischen 19 und 20 Jahren.

Info

FeNO

- kann als ein Surrogatmarker für Entzündungen vom Th2-Typ, z. B. Eosinophilie der Atemwege, betrachtet werden.
- wird in der klinischen Praxis als wichtige nicht-invasive Methode zur Abklärung der Entstehung von Atemwegssymptomen sowie zur Einschätzung des eosinophilen Entzündungsgrad der Atemwege verwendet.
- kann auch zur Steuerung einer antiallergischen Therapie eingesetzt werden.
- Werte zwischen 25 und 50 ppb sprechen für eine milde eosinophile Infiltration und damit milde Erkrankung.

Unabhängig davon sind beim Einsatz der FeNO-Messung weitere ursächliche Faktoren wie respiratorische Infekte oder inhalative Irritantien differentialdiagnostisch zu bedenken.

Hinsichtlich möglicher allergischer oder irritativer Erkrankungen gab es keine Unterschiede zwischen der L-Gruppe und der Kontrollgruppe. Bezogen auf den maximal möglichen Beschwerdescore in den jeweiligen Organregionen zeigten sich überwiegend Beschwerdeintensitäten im unteren Drittel der Skala (Nase ≤ 5 , Auge ≤ 2 und untere Atemwege ≤ 3). Nur von wenigen Auszubildenden wurden stärkere Beschwerden im Bereich der Nase und Augen angegeben. Bezüglich der ärztlich

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
L	10 _A	7 _B	7 _C	8 _D		
K/P	1 _A	1 _B	0 _C	0 _D		
L		4 _A	2 _B	4 _C	2 _D	
K/P		7 _A	3 _B	2 _C	2 _D	
L			12 _A	9 _B	3 _C	5 _D
K/P			9 _A	9 _B	8 _C	3 _D
n	11	19	33	32	15	8

Abb. 1
Studienteilnehmende (Rekrutierung und Zeitablauf der Untersuchungen)

2014 bis 2016 wurden jeweils Auszubildende aus folgenden Bereichen in die Studie aufgenommen: L-Gruppe = Auszubildende mit dem Berufsziel „Biologielaborant“, K/P-Gruppe = Auszubildende im kaufmännischen Bereich (K) sowie der Produktionstechnik (P). (K/P: Zusammenfassung als Vergleichsgruppe) A–D = Untersuchungszeitpunkt. Die Untersuchungszeitpunkte A bis D sind jeweils durch eine unterschiedliche Farbintensität charakterisiert.

gestellten Diagnosen „Heuschnupfen“ und „Asthma“ sowie des Rauchverhaltens zeigten sich zwischen den Gruppen ebenfalls keine Unterschiede (Tab. 1). Unabhängig vom Berufsziel waren die Symptomscores im Bereich der Augen und Nase bei Auszubildenden mit allergischen Erkrankungen höher als bei nicht-allergischen.

Symptomscore (n)	L-Gruppe (n=26)	K/P-Gruppe (n=17)
Nase (max. 15)		
0	8 (30,8%)	3 (17,6%)
1–5	15 (57,7%)	13 (76,5%)
≥ 6	3 (11,5%)	1 (5,9%)
Auge (max. 6)		
0	16 (61,5%)	13 (76,5%)
1–2	7 (26,9%)	3 (17,6%)
≥ 3	3 (11,5%)	1 (5,9%)
Untere Atemwege (max. 9)		
0	21 (80,8%)	10 (58,8%)
1–3	5 (19,2%)	7 (41,2%)
≥ 4	0	0
Ärztliche Diagnosen (n)		
Heuschnupfen	3 (11,5%)	2 (11,8%)
Asthma	1 (3,8%)	1 (5,9%)
Heuschnupfen + Asthma	1 (3,8%)	0
Raucherstatus (n)		
Nie	20 (76,9%)	11 (64,7%)
Ex	2 (7,7%)	2 (11,8%)
gelegentlich	3 (11,5%)	2 (11,8%)
täglich	1 (3,8%)	2 (11,8%)

Tab. 1 Symptomscore, ärztliche Diagnosen und Raucherstatus der Auszubildenden

L-Gruppe = Auszubildende mit dem Berufsziel „Biologielaborant“, K/P-Gruppe = Auszubildende im kaufmännischen Bereich (K) sowie der Produktionstechnik (P)

Beschwerden, Diagnosen und Untersuchungsergebnisse während der Ausbildungszeit

Von den zu Beginn 26 auszubildenden Personen mit späteren Tätigkeiten im Tierlabor nahmen nach dem ersten (Zeitpunkt „B“), zweiten (Zeitpunkt „C“) und dritten Ausbildungsjahr (Zeitpunkt „D“) jeweils 19, 15 und 16 Personen mehrfach teil. Aus der Kontrollgruppe waren es 11, 9 und 4 Auszubildende. Die jeweiligen Symptomscores für die „Biologielaboranten“ sind in Tabelle 2 dargestellt. Relevante Verschlechterungen der anfänglichen Beschwerdeintensität zeigten sich während der Ausbildung nicht.

Unter den auszubildenden Personen im Laborbereich wurde ärztlicherseits während des Untersuchungszeitraums bei vier Teilnehmenden Heuschnupfen und bei jeweils einer Person Asthma und gleichzeitig Heuschnupfen beziehungsweise nur Asthma diagnostiziert.

Untersuchungszeitpunkte Symptomscore	A n=21	B n=19	C n=15	D n=16
Nase (max. 15)				
0	7 (33,3%)	5 (26,3%)	5 (33,3%)	6 (37,5%)
1–5	11 (52,4%)	12 (63,2%)	8 (53,4%)	8 (50,0%)
≥ 6	3 (14,3%)	2 (10,5%)	2 (13,3%)	2 (12,5%)
Auge (max. 6)				
0	16 (76,2%)	10 (52,6%)	10 (66,7%)	12 (75,0%)
1–2	4 (19,0%)	8 (42,1%)	5 (33,3%)	4 (25,0%)
≥ 3	1 (4,8%)	1 (5,3%)	0	0
Untere AW (max. 9)				
0	18 (85,7%)	14 (73,7%)	12 (80,0%)	16 (100%)
1–3	3 (14,3%)	4 (21,1%)	3 (20,0%)	0
≥ 4	0	1 (5,2%)	0	0

Tab. 2 Veränderung des Symptomscore der Auszubildenden mit dem Berufsziel „biologische Laborfachkraft“ im Laufe der jährlichen Untersuchungen

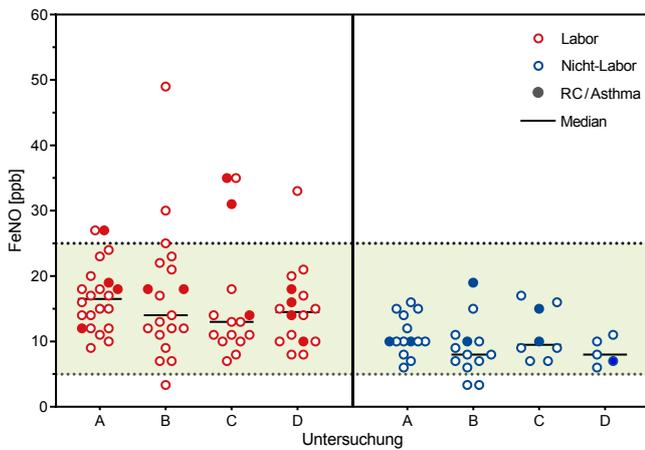


Abb. 2a FeNO-Werte zu Ausbildungsbeginn (A) und im Follow-up (B: 1 Jahr, C: 2 Jahre, D: 3 Jahre) für die beiden Untersuchungsgruppen. Teilnehmende mit bekannter Rhinokonjunktivitis oder Asthma sind mit ausgefüllten Symbolen dargestellt. Der Normbereich ist hervorgehoben.

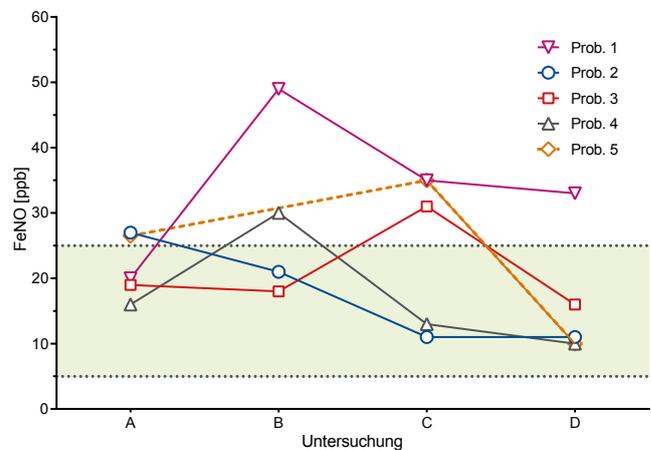


Abb. 2b FeNO-Werte zu Ausbildungsbeginn (A) und im Follow-up (B: 1 Jahr, C: 2 Jahre, D: 3 Jahre) für 5 Auszubildende mit dem Berufsziel „biologische Laborfachkraft“. Der Normbereich ist hervorgehoben.

Änderungen der spirometrischen Parameter im Längsschnitt konnten auf Basis der vorliegenden Protokolle nicht beurteilt werden.

Die FeNO-Eingangswerte (Zeitpunkt A) waren mit 16 ppb für die L-Gruppe signifikant höher als für die P/K-Gruppe mit 10 ppb ($p=0,001$) (Abb. 2a). Dieser Unterschied zwischen den Gruppen bestand im Follow-up und auch nach drei Jahren (Zeitpunkt D) weiter ($p=0,011$). Während bei der P/K-Gruppe sämtliche im Untersuchungszeitraum gemessenen FeNO-Werte kleiner als 25 ppb waren, lagen in der L-Gruppe bei fünf Teilnehmenden die Werte über 25 ppb (s. Abb. 2b) (s. Info-Kasten). Vier Teilnehmende zeigten nach zwei bzw. drei Jahren einen temporären Anstieg. Bei einem weiteren Teilnehmenden war im Verlauf eine Normalisierung des initial leicht erhöhten FeNO Wertes zu beobachten.

Bei der Eingangsuntersuchung konnte bei der Hälfte der L-Gruppe eine Sensibilisierung gegen inhalative Umwelallergene nachgewiesen werden, während in der Vergleichsgruppe die Sensibilisierungsrate bei 23,5% lag. Eine Sensibilisierung gegen die Labortiere Maus und Ratte zeigte sich bei der Eingangsuntersuchung in keiner der beiden Gruppen. Bezüglich weiterer Tierallergene wiesen jeweils 6 bis 12% der Teilnehmenden in beiden Gruppen eine Sensibilisierung gegen Katzen- oder Hundeschuppen auf. In der L-Gruppe bestanden geringe Prävalenzen für eine Sensibilisierung gegen Kaninchen- und Meerschweinchenepithelien (Tab. 3). In der Studienlaufzeit entwickelten sich keine neuen Sensibilisierungen gegen Maus- bzw. Rattenurinproteine.

Serologische Parameter	Probandengruppe	
	L-Gruppe (n=26)	K/P-Gruppe (n=17)
Atopie-Screen n=17 (sx1 $\geq 0,35$ kU/L)	13 (50%)	4 (23,5%)
Gesamt-IgE n=10 (> 100 kU/L)	7 (27%)	3 (17,6%)
Mausurinprotein (n $\geq 0,35$ kU/L)	0 (0%)	0 (0%)
Rattenurinprotein (n $\geq 0,35$ kU/L)	0 (0%)	0 (0%)
Katzenschuppen (n $\geq 0,35$ kU/L)	2 (7,7%)	1 (5,9%)
Hundeschuppen (n $\geq 0,35$ kU/L)	2 (7,7%)	2 (11,8%)
Kaninchenepithelien (n $\geq 0,35$ kU/L)	1 (3,8%)	0 (0%)
Meerschweinchenepithelien (n $\geq 0,35$ kU/L)	2 (7,7%)	0 (0%)

Tab. 3 Sensibilisierungen vor Beginn der Ausbildung

Häusliche Exposition

Das Auslegen der Passivsammler (EDC) im häuslichen Bereich der Studienteilnehmenden sollte insbesondere der Abschätzung der Verschleppung von Maus- und Rattenallergenen aus dem Arbeitsbereich in den Privatbereich dienen. Von den insgesamt im Untersuchungszeitraum analysierten 108 Passivsammlern lag die Mausallergenkonzentration nur in sieben Proben (6,5%) oberhalb der Nachweisgrenze. Dabei stammte eine Probe aus dem Privatbereich der P/K (Kontroll-)Gruppe. Rattenallergene konnten in zwei Proben nachgewiesen werden, wobei eine Probe aus dem Haushalt eines Hunde- und Katzenbesitzers und die andere aus dem Haushalt eines Rattenbesitzers stammte. Insgesamt belegen diese Untersuchungen keine nennenswerte Verschleppung der Maus- und Rattenallergene aus dem Labor in den häuslichen Bereich. Hinsichtlich der weiteren Allergenkonzentrationen von Katzen-, Hunde- und Hausstaubmilben-Allergenen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Proben aus den Haushalten der Teilnehmenden der L- und der P/K-Gruppe. Die Endotoxinkonzentrationen der Proben aus den Haushalten der Auszubildenden mit Labortierkontakt und aus dem P/K-Bereich unterschieden sich ebenfalls nicht.

Kein Anstieg von allergischen Beschwerden während der Ausbildung

Insbesondere Längsschnittstudien mit Berufsanfängern bzw. Studieneinsteigern sind geeignet, um belastbare Aussagen zum Risiko der Entstehung von berufsbedingten Atemwegserkrankungen zu machen, da sich in den ersten zwei bis drei Jahren nach Beginn der Allergenexposition die höchste Inzidenz für die Entstehung von arbeitsplatzbezogenen Beschwerden zeigt (Hunskaar and Fosse 1990). Dieser Zeitraum von mindestens drei Jahren war im Rahmen dieser Studie gegeben.

Dabei zeigten sich zum Ausbildungsbeginn vergleichbare Prävalenzen von ärztlich diagnostizierten allergischen Erkrankungen beziehungsweise entsprechender Leitsymptome. Wenn Symptome auftraten, waren diese eher leicht ausgeprägt. Es ergaben sich Hinweise darauf, dass insbesondere Auszubildende mit Angaben zu relevanten Beschwerden bereits vor Beginn der Ausbildung auf eine weitere Teilnahme an der Studie verzichteten. Möglicherweise bestand in diesen Fällen trotz Anonymisierung der Daten die Sorge, dass die Entwicklung „allergischer Probleme“ sich negativ auf die Fortsetzung einer Ausbildung im Bereich „Labortiere“ auswirken könnte. Der Anteil der Auszubildenden mit einer Sensibilisierung gegen Umweltallergene lag bei der Laborgruppe mit 50% zum Ausbildungsbeginn sogar höher als in der Vergleichsgruppe und in aktuellen Surveys (Schmitz et al. 2014).





Eine Zunahme von Beschwerden im Bereich der Augen, oberen und unteren Atemwege oder ärztlich bestätigter allergischer Diagnosen war während der Studie in beiden Gruppen nicht zu beobachten.

Im Laufe des Follow-up traten bei den Teilnehmenden aus der Laborgruppe mit Kontakt zu Labortieren keine Sensibilisierung gegen Maus- beziehungsweise Rattenallergene neu auf. Auch ließ sich keine nennenswerte Verschleppung von Maus- und Rattenallergene in den häuslichen Bereich verzeichnen.

Bei vier Auszubildenden der Laborgruppe kam es zu einem geringgradigen Anstieg der FeNO-Werte (alle Werte < 50 ppb). Nach drei Jahren zeigte nur noch eine teilnehmende Person leicht erhöhte Werte.

Fazit

Neue allergische Erkrankungen oder Sensibilisierungen gegen Maus- und Rattenallergene bei Auszubildenden konnten in dieser Längsschnittuntersuchung nicht nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis unterstützt die Annahme, dass die aktuelle Exposition gegenüber Labortierallergenen, wie sie in der Labortierhaltung in modernen Versuchstieranlagen von forschenden Pharmaunternehmen vorliegen, durch Umsetzung entsprechender präventiver Maßnahmen ein eher geringes Ausmaß aufweist. Obwohl keine Expositionsmessungen in den Arbeitsbereichen parallel zum Studienverlauf stattfanden, zeigten die häuslichen Messungen, dass keine nennenswerte Verschleppung in die häuslichen Bereiche der Auszubildenden erfolgte.

Die Autoren:

PD Dr. Frank Hoffmeyer
Prof. Dr. Monika Raulf
IPA

Literatur

Cullinan P, Cook A, Gordon S, Nieuwenhuijsen MJ, Tee RD, Venables KM, McDonald JC, Taylor AJ: Allergen exposure, atopy and smoking as determinants of allergy to rats in a cohort of laboratory employees. *Eur Respir J* 1999; 13:1139-1143.

Hollander A, Heederik D, Doekes G: Respiratory allergy to rats: exposure-response relationships in laboratory animal workers. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:562-567.

Hunikaar, S. & Fosse, R.T. Allergy to laboratory mice and rats: a review of the pathophysiology, epidemiology and clinical aspects. *Lab. Anim* 1990; 24:358-374.

Schmitz R, Thamm M, Ellert U, Kalcklösch M, Schlaud M. Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Ergebnisse der KiGGS-Studie – Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1). *Bundesgesundheitsbl* 2014; 57:771-778.

Weißbuch Allergie in Deutschland; Herausgeber: Ludger Klimek (AeDA), Christian Vogelberg (GPA), Thomas Werfel ((DGAKI), 4. überarbeitete und erweiterte Auflage. © Springer Medizin Verlag GmbH, München 2018. ISBN 978-3-89935-312-9.

Zahradnik E, Raulf M. Respiratory allergens from furred mammal. *Environmental and occupational exposure. Vet Sci* 2017; 4; 38.

Zahradnik E, Sander I, Kleinmüller O, Lotz A, Liebers V, Janssen-Weets B, Kler S, Hilger C, Beine A, Hoffmeyer F, Nienhaus A, Raulf M. Animal Allergens, Endotoxin, and β -(1,3)-Glucan in Small Animal Practices: Exposure Levels at Work and in Homes of Veterinary Staff. *Ann Work Expo Health* 2021; 66: 27-40.