

# Soforttypallergien auf Metallverbindungen: Platinsalze

## *Immediate Type Allergies Due to Metal Compounds: Platinum Salts.*

### Zusammenfassung

Soforttypallergien auf Metallverbindungen betreffen fast ausschließlich die Salze der Metalle Chrom, Nickel, Kobalt und Platin. Lediglich Platinsalze stellen ein relevantes arbeitsmedizinisches Problem bei beruflich exponierten Personen in Edelmetallscheidereien und der Katalysatorherstellung dar, die anderen Metallszallergien sind Raritäten. Die Platinsalzsensibilisierung kann einfach durch einen hochspezifischen und sensitiven Hautpricktest festgestellt werden. Die eigenen aus einer Längsschnittstudie in einer Katalysatorfertigung gewonnenen Daten zeigen, dass eine Dosis-Wirkungsbeziehung besteht. Die Definition eines validen Grenzwertes für Platinsalze ist aufgrund der großen Variabilität der Belastung bisher nicht möglich. Rauchen stellt einen prädiktiven Faktor für die Sensibilisierung dar. Die Dauer der symptomatischen Exposition mit hoher Belastung scheint für die Prognose entscheidend zu sein. Die Effektivität der Sekundärprävention konnte gezeigt werden: bei früher Expositionskarenz nach Symptombeginn (im speziellen Fall maximal ein Jahr zwischen Auftreten erster Beschwerden und Versetzung) ist in fast allen Fällen mit einer vollständigen Besserung der Symptome zu rechnen und es resultiert keine bleibende bronchiale Hyperreaktivität.

### Abstract

Immediate type allergies due to metal compounds containing chromium, nickel, cobalt and platinum are rare. However, allergies to platinum salts represent a major health hazard in few precious metal refineries and catalyst productions. Sensitization can be shown with a highly specific and sensitive skin prick test. A dose-response relationship has clearly been established by prospective longitudinal studies, however the definition of a valid threshold limit is difficult due to the high variability of exposure. Smoking is a predicting factor, whereas atopy is not. Prognosis depends on the duration of symptomatic exposure in high exposure areas. Secondary prevention (medical surveillance) is effective in the prevention of persistent symptoms and bronchial hyperresponsiveness.

### Epidemiologie

Die Platinsalzallergie wurde bisher mit Ausnahme der sehr seltenen cis-Platinallergie im Rahmen der Tumorthherapie ausschließlich an Arbeitsplätzen beschrieben. Sieht man einmal von historischen Beschreibungen ab (Erstbeschreibung bei Arbeitern eines Fotolabors [1]), so sind aktuell ausschließlich Beschäftigte

in Edelmetallscheidereien (einschließlich Laborpersonal und Handwerker) und in der Katalysatorproduktion betroffen. Grundsätzlich ist das allergene Potenzial auf halogenierte Platinverbindungen beschränkt und nimmt mit der Zahl der Halogenliganden zu [2]. Während diese Verbindungen in Edelmetallscheidereien im Rahmen der Gewinnung aus Minenerz (vor allem Südafrika) oder des Recyclings (USA, Großbritannien,

*Serienherausgeber: R. Merget, D. Nowak*

#### Institutsangaben

Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin (BGFA)

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Rolf Merget · Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin (BGFA) · Bürkle-de-la-Camp-Platz 1 · 44789 Bochum · E-mail: merget@bgfa.de

#### Bibliografie

Pneumologie 2003; 57: 606–611 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

Deutschland) im Rahmen des Scheideprozesses anfallen, werden sie bei der Katalysatorherstellung gezielt auf den Katalysator aufgebracht (so genannte Imprägnierung). Daraus ergeben sich aufgrund des Produktionsprozesses sowohl qualitativ als auch quantitativ differente Expositionsbedingungen in Scheidereien und Katalysatorfertigungen. Die ganz überwiegende Zahl der Quer- und Längsschnittstudien wurde in Scheidereien durchgeführt (Tab. 1). Die Häufigkeit der Platinsalzallergie ist aus den bisher publizierten Querschnittstudien nicht abzuschätzen, weil das Krankheitsbild den Betriebsärzten gut bekannt ist und häufig Versetzungen (z. T. auch ohne Diagnostik) vorgenommen werden. Insofern ist eine hohe Selektion durch den „healthy worker effect“ offensichtlich. Es besteht eine Inzidenz von etwa 6–35 Neusensibilisierungen pro 100 Personenjahre (Bereich aus vier Längsschnittstudien [8–11]). Neben der Expositionsqualität und -quantität ist bei diesen Angaben auch die Studiendauer zu berücksichtigen, da mit zunehmender Studiendauer die Sensibilisierungsinzidenz abnimmt.

### Symptome

Platinsalze verursachen bei Sensibilisierten Symptome, die typisch für eine IgE-vermittelte Soforttypallergie sind: Atemnot, Pfeifen in der Brust (Asthma), Fließschnupfen, Niesen (Rhinitis), Augenbrennen und -tränen (Konjunktivitis) und juckende Quaddeln an exponierten Hautarealen (Kontakturtikaria). In einer Kohortenstudie in einer Katalysatorproduktion (s. u.) fanden wir folgende Symptomprävalenzen bei Neusensibilisierten (n = 14): Ohne Symptome 28,6%, Rhinitissymptome 42,9%, Asthmasymptome 28,6%, Konjunktivitisymptome 21,4%, Kontakturtikaria 35,7% [9]. Wesentlich höhere Prozentzahlen fanden sich bei einem Kollektiv von 83 Platinscheiderei- und Katalysatorproduktionsbeschäftigten, die uns im Rahmen von Gutachten im Auftrag der Unfallversicherungsträger zugewiesen wurden, vor allem bezüglich Asthma und Rhinitis. Bei diesen Personen besteht die Allergie in der Regel schon einige Zeit, so dass diese Zahlen die Symptomatologie am besten beschreiben: Asthmasymptome 100%, Rhinitis 98%, Konjunktivitis 63%, Kontakturtikaria 51%

[12]. Diese Zahlen verdeutlichen, auch wenn es sich um ein selektioniertes Kollektiv handelt, dass die Platinsalzallergie fast ausnahmslos zu Asthma und Rhinitis führt, während Konjunktivitis und Kontakturtikaria nicht in jedem Fall auftreten. Während als Begründung für das weniger häufige Auftreten der Kontakturtikaria fehlender oder geringerer Hautkontakt vermutet werden kann, ist die geringere Häufigkeit okulärer Symptome nicht ohne weiteres erklärbar. Ein „recall-bias“ kann nicht ausgeschlossen werden, da die Augensymptome weniger belastend empfunden werden und in der Regel erst auf gezieltes Befragen angegeben werden. Es ist bekannt, dass eine saisonale Rhinokonjunktivitis mit Sensibilisierung gegenüber Gräserpollen in vielen Fällen ohne Asthma auftritt. Dies ist bei der Platinsalzallergie nicht der Fall, im Vergleich zu anderen Soforttypallergien präsentiert sich die Platinsalzallergie als sehr homogene Symptomatik. Die Symptome treten bevorzugt am Arbeitsplatz auf, gar nicht selten werden aber auch nächtliche asthmatische Beschwerden angegeben. Bei weiter fortgeschrittenen Erkrankungen kommt es dann nach interindividuell variabler symptomatischer Expositionsdauer zu einer „Verselbständigung“ der Erkrankung mit Asthma auch unabhängig von der Exposition.

### Pathophysiologie

Obwohl das Symptommuster der Platinsalzallergie dem einer IgE-vermittelten Sofortreaktion entspricht und eindeutig positive Hauttestreaktionen beobachtet werden, gelang ein IgE-Nachweis mittels RAST (Radio Allergo Sorbent Test) oder verwandter Verfahren nicht überzeugend. Zwar wurden in Sera Hauttestpositiver Probanden signifikant höhere Platinsalz-, „spezifische“ IgE-Antikörperkonzentrationen beschrieben [13–15], aufgrund der hohen Affinität der Platinsalze zu IgE scheint es sich dabei jedoch um eine unspezifische Bindung des Platinsalzes an IgE zu handeln. Möglicherweise wurde die Spezifität in den zitierten Studien aufgrund der Auswahl der Kontrollen (mit niedrigem IgE) in diesen Studien vorgetäuscht. Wir konnten nur in wenigen Fällen zeigen, dass Platinsalz-spezifisches IgE existiert, die Sensitivität unseres Verfahrens (Koppelung von Pt an HSA-Zellulose-

Tab. 1 Betriebsepidemiologische Studien mit Angaben zur Exposition gegenüber Platinsalzen

Querschnittstudien	n	Prävalenz Asthma-Symptome (%)*	Prävalenz positiver Pricktest (%)*	Arbeitsplatzkonzentration lösliches Pt (µg/m <sup>3</sup> )	Autoren/Jahr
Großbritannien	16	57	25	0,9–1700	Hunter u. Mitarb. 1945 [3]
Deutschland	64	23	19	< 0,08	Merget u. Mitarb. 1988 [4]
Deutschland	64	23	19	< 0,1	Bolm-Audorff u. Mitarb. 1992 [5]
USA	107	44	14	> 2 in 50–75 %	Brooks et al. 1990 [6] Baker u. Mitarb. 1990 [7]
Längsschnittstudien	n	Inzidenz Asthma-Symptome (%)*	Inzidenz positiver Pricktest (%)*	Arbeitsplatzkonzentration lösliches Pt (µg/m <sup>3</sup> )	Autoren/Jahr
Südafrika**	78	20,5/Jahr	11/Jahr	> 2 in 27 %	Calverley u. Mitarb. 1995 [8]
Deutschland***	159	0,8/Jahr	1,8/Jahr	0,005–3,7 (> 2 in 4 %)	Merget u. Mitarb. 2000 [9]

\*Prozentangaben in Prozent der untersuchten Personen. \*\*Studiendauer 2 Jahre. \*\*\*Studiendauer 5 Jahre; da nach Hauttestkonversion eine Versetzung erfolgte, ist die Zahl der Asthmasymptome nicht vergleichbar mit den Angaben von Calverley u. Mitarb. [8]. Die Längsschnittstudie aus Deutschland wurde in der Katalysatorproduktion durchgeführt, alle anderen Studien in Scheidereien.

scheiben oder von HSA-Pt-Konjugaten an Zellulosescheiben) war inakzeptabel niedrig. Eine ähnlich geringe Validität hat die Histaminfreisetzung aus basophilen Leukozyten [4]. Es besteht weitgehende internationale Übereinstimmung, dass In-vitro-Tests zur Detektion einer Platinsalzsensibilisierung nicht geeignet sind [16].

Charakteristisch für das Krankheitsbild der Platinsalzallergie ist eine so genannte „Sensibilisierungsperiode“, ein symptomfreies Intervall von meist wenigen Monaten zwischen Expositionsbeginn und ersten Beschwerden. Es existieren keine Hinweise darauf, dass Platinsalze bei der Erstexposition zu Beschwerden führen können. Die Erkrankung tritt meist innerhalb der ersten beiden Jahre nach Expositionsbeginn auf, kann aber auch bei schon viele Jahre asymptomatisch Exponierten auftreten, so dass im Einzelfall die Dauer der Exposition bis zum Ausreten erster Symptome diagnostisch nicht verwertbar ist.

### Besonderheiten

Bei der Platinsalzallergie ist die Voraussetzung eines sensitiven und spezifischen Krankheitsmarkers in idealer Weise erfüllt. Es steht ein hoch spezifischer Prickhauttest zur Verfügung. Nimmt man einen Quaddeldurchmesser von 4 mm bei Testung mit einer 1 g/l Natriumhexachloroplatinat-Lösung als Positivkriterium, so besitzt dieser Test eine Spezifität von 1,0. Die Sensitivität des Hautpricktests wurde in Längsschnittbeobachtungen bei noch Exponierten sehr hoch gefunden [8–9]; allerdings kann sich der Prickhauttest nach Expositionskaenz wieder negativieren, so dass die Sensitivität bei ehemals Exponierten geringer ist [12].

Platinsalze wirken nicht – oder zumindest nicht wesentlich – irritativ. Inhalative Provokationstests bei Kontrollpersonen verliefen negativ [17]. Bei Beschäftigten in Betrieben mit Platinsalzexposition besteht zwar Exposition gegenüber Irritanzen wie Chlorgase und Vanadiumverbindungen, diese Belastung ist aber vermutlich von untergeordneter Bedeutung.

Platinsalze führen bei bronchialen Provokationstests ausschließlich zu Sofortreaktionen, manchmal auch zu dualen Reaktionen. Isolierte Spätreaktionen kommen nicht vor [17]. Dieses uniforme Reaktionsmuster ist für andere niedermolekulare Allergene nicht typisch.

Kürzlich konnte gezeigt werden, dass offensichtlich eine Gen-Expositions-Interaktion für die Platinsalzallergie existiert, wobei interessanterweise der Assoziationsgrad zwischen HLA-Phänotypen und Sensibilisierung von der Expositionsquantität abhängig war [18].

Die Analytik von Platin ist bis in den Picogramm-Bereich hinein möglich, Kurzzeitexpositionen sind messbar [19].

### Rheinfelden-Studie

Es handelt sich um eine prospektive Studie über 5 Jahre in einer Katalysatorfertigung der Fa. Degussa in Rheinfelden [9]. Primäres Ziel dieser Studie war die Definition einer Dosis-Wirkungsbeziehung für Platinsalze. Der in Deutschland gültige Grenzwert von  $2 \mu\text{g}$  lösliches Platin/ $\text{m}^3$  schien nicht zu schützen, denn trotz angeblicher Einhaltung des Grenzwertes fanden sich in zwei deutschen Scheidereien Prävalenzen einer Platinsalzallergie von jeweils etwa 20% (Tab. 1). Die aus dem Ausland berichteten höheren Platinsalzkonzentrationen an Arbeitsplätzen ließen es wahrscheinlich erscheinen, dass die deutschen Messwerte nicht die Realität abbildeten. Im Rahmen der Studie wurden 159 Beschäftigte der Katalysatorproduktion (94,6% der rekrutierten Personen), 50 Handwerker (92,6%) und 66 Kontrollen aus anderen Bereichen der Firma (76,7%) untersucht. Eine besondere Stärke der Studie besteht in der geringen Rate der Personen, die eine Untersuchung verweigerten. Nach Tätigkeitsmerkmalen wurden 115 Personen einer hohen Exposition zugeordnet, diese hatten alle an den Produktionsstraßen selbst gearbeitet. Alle Studienteilnehmer wurden im ersten Jahr halbjährlich, danach bis zum fünften Jahr jährlich untersucht (Fragebogen, Pricktest Platinsalz und Umweltallergene, EAST Umweltallergene, Spirometrie, Histaminest). Das Studienprotokoll sah nach Konversion des Hauttests mit Platinsalz, d.h. nach Ausbildung einer mindestens 4 mm großen Quaddel mit einer  $10^{-2}$  M Hexachloroplatinsäurelösung unabhängig von Symptomen eine sofortige innerbetriebliche Versetzung aus dem Katalysatorbetrieb in einen Bereich ohne Platinsalzexposition vor, da bekannt ist, dass alle Personen mit positivem Pricktest früher oder später arbeitsbezogene Atembeschwerden entwickeln [8]. Während der fünfjährigen Studiendauer entwickelten 14 Personen eine Hauttestkonversion, alle waren hoch gegenüber Platinsalzen exponiert. Damit war gesichert, dass eine Dosis-Wirkungsbeziehung existiert. Dies ist zwar plausibel, aber nur für wenige Berufsallergene tatsächlich dokumentiert.

Welche Aussage zur Dosis-Wirkungsbeziehung kann gemacht werden? In zwei aufeinander folgenden Jahren wurden direkt an den Katalysator-Produktionsstraßen mittels stationärem Monitoring mediane Luftkonzentrationen von 14 bzw.  $37 \text{ ng}/\text{m}^3$  (Bereich  $4,4 - 549 \text{ ng}/\text{m}^3$ ) für lösliches Platin ermittelt (Abb. 1). Der Median der mittels personengetragener Probenahme erfassten Konzentrationen betrug in Bereichen mit hoher Exposition 177 (Bereich  $43 - 3697 \text{ ng}/\text{m}^3$ ) (nur 1993 gemessen). Die Problematik der Ermittlung eines Schwellenwertes für das Auftreten einer Sensibilisierung wird durch die weite Streuung der Messwerte verursacht, wobei zum einen ein Faktor 10 zwischen stationärer und personengetragener Probenahme, zum anderen eine Streuung von etwa zwei Zehnerpotenzen zwischen höchsten und niedrigsten Werten der stationären Proben zu beachten ist. Bei personengetragener Probenahme wurde der Grenzwert von  $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  in wenigen Fällen überschritten. Die Häufigkeit von Spitzenexpositionen wurde kürzlich für Platinsalze untersucht [19]. Die Autoren erfassten Kurzzeitexpositionen an drei verschiedenen Arbeitsplätzen und konnten in 11 von 103 Messungen (10,7%) eine Überschreitung des Grenzwertes von  $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  feststellen. In 7 Fällen wurde jedoch Atemschutz getragen, so dass diese Messwerte gesondert zu betrachten sind. Somit konnten bei 4 Messungen (3,9%) Überschreitungen des Grenzwertes

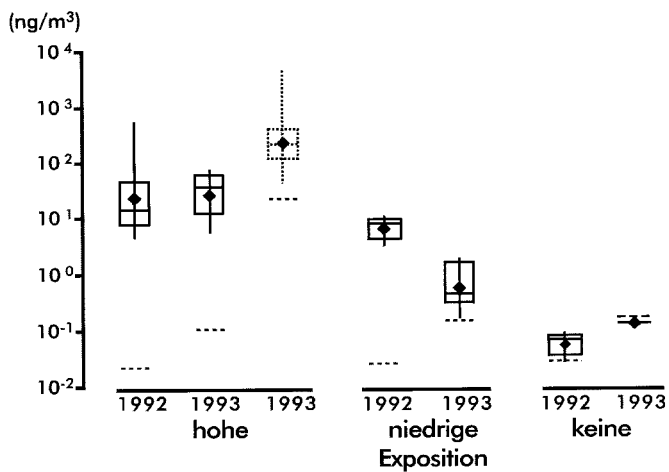


Abb. 1 Konzentrationen löslichen Platins in den Expositionsbereichen. Die Box-and-Whisker-Plots repräsentieren Mediane, untere und obere Quartilen sowie Minima und Maxima. Die Punkte sind geometrische Mittelwerte. Der gestrichelte Plot bezeichnet durch personal sampling erhaltene Werte (nur 1993), die gestrichelten Linien die Detektionslimits (n = 16, 12, 22, 8, 8, 8 und 4 Messungen [von links]).

in Bereichen gemessen werden, in denen kein Atemschutz verwendet wurde. Die Autoren schließen, dass der Grenzwert zu hoch sei oder dass die Sensibilisierung auf anderem Wege zustande kommen müsse (z.B. durch Hautresorption). Diese Schlussfolgerung ist aber aufgrund der dargelegten seltenen Grenzwertüberschreitungen nicht zulässig (gerade diese könnten ja die Sensibilisierung verursachen). Es können zwar Bereiche ohne Gefährdung definiert werden (bis etwa 10 ng lösliches Platin/m<sup>3</sup>), aufgrund der weiten Streuung ist aber eine für die arbeitsmedizinische Vorsorge gültige Grenzwertdefinition bisher nicht möglich. Es muss bezweifelt werden, dass eine Präzisierung des Grenzwertes mit vertretbarem Aufwand möglich sein wird. Dies ist auch die Auffassung der Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) (MAK-Kommission), die den MAK-Wert für lösliche Platinverbindungen 1997 aussetzte. Bisher lehnt die MAK-Kommission Grenzwerte für allergene Substanzen auch grundsätzlich ab. Eine Expertengruppe der WHO empfahl eine Kurzzeitbegrenzung auf 2 µg/m<sup>3</sup> (ceiling, deutsch: Spitzenbegrenzungskategorie = 1), d.h. diese Konzentration darf auch nicht kurzfristig überschritten werden [16]. Es ist denkbar, dass bereits durch Einhalten dieser Vorgabe die

Zahl der Neuerkrankungen gesenkt werden kann, ein völliges Verhindern neuer Sensibilisierungen wird jedoch kaum erreichbar sein.

### Prädiktive Faktoren für eine Sensibilisierung

Atopie ist scheinbar kein Risikofaktor für die Platinsalzallergie (Tab. 2). Beachtet man, dass aufgrund des preemployment screening mit Ausschluss von Atopikern praktisch keine Atopiker in der Studie von Venables u. Mitarb. [7] verbleiben und somit eine Berechnung kaum Sinn macht, so bleibt die Rheinfelden-Studie, bei der kein preemployment screening durchgeführt und Atopie auch nicht als Risikofaktor definiert wurde. Alle vier Längsschnittstudien zeigen konsistent, dass Rauchen einen Risikofaktor darstellt. Die Rheinfelden-Studie belegte erstmals, dass Asthma (bronchiale Hyperreaktivität) kein prädiktiver Faktor für eine Platinsalzallergie (Sensibilisierung) zu sein scheint, einschränkend ist auf die geringe Zahl von Asthmatikern bzw. Personen mit bronchialer Hyperreaktivität im untersuchten Kollektiv hinzuweisen (nur 8/115 Personen in der hoch exponierten Gruppe wiesen bei Erstuntersuchung eine bronchiale Hyperreaktivität auf).

### Prognose und Präventionsstrategien

Grundsätzlich ist beim Berufsasthma die Prognose schlecht, bei einmal manifestem Asthma tritt Beschwerdefreiheit nach Expositions-karenz bei maximal der Hälfte der Fälle auf (Übersicht bei [20]). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die meisten Daten sich auf das Isocyanatasthma, also eine im Pathomechanismus vermutlich differente Erkrankung beschränken und dass die älteren Studien meist nicht detailliert beschreiben, wie nach Symptomen gefragt wurde.

Beim Platinsalzasthma konnte gezeigt werden, dass sich Symptome sowie unspezifische und spezifische bronchiale Reaktivität nach Expositions-karenz von im Mittel zwei Jahren nicht ändern [21]. Jedoch zeigte eine kürzliche Studie, dass nach einer längeren Zeit von im Mittel fast fünf Jahren die Hauttestreaktivität abnimmt, jedoch die unspezifische bronchiale Hyperreaktivität bestehen bleibt. Symptome meist leichter Art (Atembeschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung oder Einwirkung von Irri-

Tab. 2 Prädiktive Faktoren für Sensibilisierungen (Pricktest) gegenüber Platinsalzen in den vier bisher publizierten Längsschnittstudien. Die Studie von Venables u. Mitarb. 1989 und Niezborala u. Mitarb. 1996 sind historische prospektive Studien. Es sind jeweils die relativen Risiken für die Risikofaktoren Rauchen, Atopie und bronchiale Hyperreaktivität sowie die 95%-Konfidenzintervalle dargestellt. n. d. nicht dargestellt

Autoren	Produktion	Preemployment Screening für Atopie	Rauchen	Atopie	Hyperreaktivität
Venables u. Mitarb. 1989 [10]	Scheiderei	ja	5,05 (1,68 – 15,2)	2,29 (0,88 – 5,99)	n. d.
Calverley u. Mitarb. 1996 [8]	Scheiderei	ja	8,0 (2,6 – 25,0)	n. d.	n. d.
Niezborala u. Mitarb. 1996 [11]	Scheiderei	ja	5,53 (1,56 – 19,72)	n. d.	n. d.
Merget u. Mitarb. 2000 [9]	Katalysator	nein	3,9 (1,6 – 9,7)	1,1 (0,9 – 1,4)	1,1 (0,9 – 1,3)

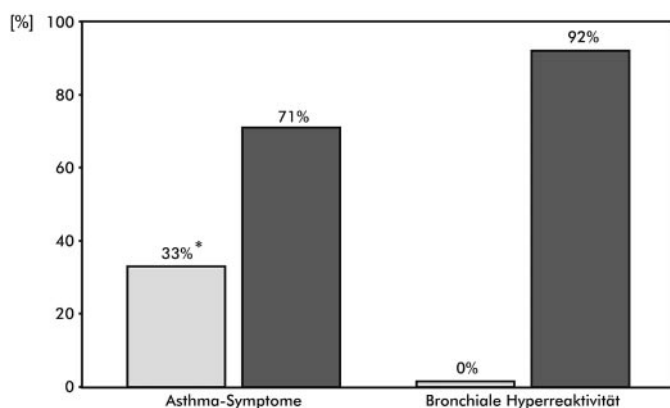


Abb. 2 Vergleich der Prognose (Symptome und bronchiale Hyperreaktivität) bei Platinsalzallergikern nach Versetzung in Abhängigkeit von der Zeitdauer der symptomatischen Expositionsdauer. Helle Säulen: 12 Katalysatorarbeiter, die im Mittel 7 Monate symptomatisch exponiert waren. Dunkle Säulen: 24 Scheidereiarbeiter, die im Mittel 20 Monate symptomatisch exponiert waren. Die Untersuchungen fanden nach einer mittleren Karenzzeit von 2 Jahren statt.

\* Sehr geringe Beschwerden,

tantien, bei Virusinfekten, nur selten ohne Anlass) persistieren bei etwa der Hälfte der (ehemaligen) Platinsalzastrhmatiker mit längerer symptomatischer Exposition, nicht jedoch bei Personen mit erst kurz andauernden Beschwerden (Abb. 2). Die Heilungschancen bei manifester Platinsalzallergie sind somit schlecht. Dabei sind schwere asthmatische Erkrankungen selten und treten nur bei sehr wenigen Personen mit langandauernder symptomatischer Exposition auf. Rhinitische und konjunktivische Beschwerden sowie die Kontakturtikaria haben eine bessere Prognose. Fast alle Platinsalzallergiker, die nach Karenz symptomatisch bleiben, weisen leichte Atembeschwerden bei Einwirkung unspezifischer Irritantien und bei körperlicher Belastung auf.

Die Prävention berufsbedingter obstruktiver Atemwegserkrankungen kann in Primärprävention (Ausschaltung von Risikofaktoren), Sekundärprävention (Früherkennung von Erkrankungen durch Vorsorgeuntersuchungen) und Tertiärprävention (Begrenzung und Ausgleich von Krankheitsfolgen) unterteilt werden.

Unter Primärprävention versteht man Maßnahmen, die potenziell krankheitsauslösende Faktoren (bereits vor Auftreten von Erkrankungen) beseitigen oder zumindest minimieren und damit Erkrankungen vermeiden. Wesentliche Maßnahme der Primärprävention ist die Reduktion der Exposition. Dies kann geschehen zum Beispiel durch Verbesserung der Ventilation, durch Verwendung persönlicher Schutzmaßnahmen, durch chemische oder physikalische Modifikation von Substanzen, oder im Idealfall Ersatz des Gefahrstoffes durch weniger gefährliche Substanzen. In der Katalysatorherstellung ist der Ersatz von Platinverbindungen durch Palladiumverbindungen effektiv (persönliche Mitteilung Dr. Kniffka, Rheinfelden).

Informationen zur Effektivität primärpräventiver Maßnahmen sind für das Platinsalzastrhma spärlich und allenfalls aus den etwas niedrigeren Prävalenzraten in neueren Studien, sowie der geringeren Prävalenz in der Rheinfelden-Studie abzuleiten (in der Katalysatorproduktion ist die Exposition durch uniformere

Produktionsbedingungen und höheren Automatisierungsgrad auch nach Augenschein geringer als in Edelmetallscheidereien). Bei der Platinsalzallergie existieren bislang allerdings keine Interventionsstudien, die es erlauben, den Effekt primärpräventiver Maßnahmen konkret zu quantifizieren.

Ebenfalls zur Primärprävention zu rechnen sind auch Beratungen im Rahmen eines „preemployment screenings“. Es gilt Risikofaktoren zu detektieren, die in der Person des Untersuchten begründet sind. Die praktische Bedeutung des „preemployment screenings“ ist gering, da der positive prädiktive Wert eines entsprechenden, vor Beschäftigungsbeginn festzulegenden Selektionskriteriums – das im Übrigen sozialpolitisch nicht unproblematisch ist – unter anderem von der Häufigkeit der Erkrankung im Ausgangskollektiv abhängig ist. So ist die Berücksichtigung der Atopie und des Rauchens grundsätzlich nur von geringem praktischen Nutzen, da vergleichsweise hohe Zahlen von Bewerbern abgewiesen werden müssten, um einige wenige neue Erkrankungsfälle zu verhindern. Dennoch sollten Beschäftigte mit Exposition gegenüber Platinsalzen darauf hingewiesen werden, dass Rauchen das Risiko erhöht, an einer Allergie zu erkranken.

Sekundärprävention dient der möglichst frühzeitigen Erfassung von Krankheitszeichen (Symptome und/oder Befunde) im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen, um durch eine frühzeitige Intervention die Krankheit zu verhindern oder zumindest eine schwere Krankheit zu vermeiden.

In einigen Studien konnte eine Korrelation der Zeitdauer symptomatischer Exposition mit Krankheitsindikatoren gefunden werden. Dies erscheint banal, unterstützt aber die Forderung nach frühzeitiger Tätigkeitsaufgabe nach Auftreten erster Beschwerden. Bei einem einmal bestehenden Berufsastrhma ist bei fortdauernder Exposition mit einer Verschlimmerung bei einem Teil der Betroffenen zu rechnen. Die Konsequenzen einer Versetzung in Niedrigexpositionsbereiche wurden bisher nur selten untersucht [22]. Bei der Platinsalzallergie konnte in einer Querschnittuntersuchung gezeigt werden, dass eine Versetzung in Niedrigexpositionsbereiche eine akzeptable Lösung darstellt [12]. Selektionseffekte sind hierbei jedoch nicht auszuschließen, weshalb Längsschnittdaten abgewartet werden sollten, bis die Versetzung in „Niedrigexpositionsbereiche“ allgemein empfohlen werden kann.

Die Effektivität eines medizinischen Überwachungsprogrammes zur Vermeidung eines Berufsastrhmas durch Platinsalze konnte in der Rheinfelden-Studie demonstriert werden (Abb. 2 u. 3 [23]). Ein medizinisches Überwachungsprogramm mit jährlichen Untersuchungen und Tätigkeitswechsel bei Konversion des Hauttests mit Platinsalzen konnte ein manifestes Asthma und auch eine bronchiale Hyperreaktivität verhindern. In Deutschland und Südafrika ist die Sekundärprävention Stütze der Prävention, während in Großbritannien große Anstrengungen unternommen werden, durch Expositionsmonitoring auf Expositionsquellen aufmerksam zu machen und diese gezielt zu eliminieren.

Es besteht weitgehende internationale Übereinstimmung, dass medizinische Überwachungsprogramme in Betrieben mit direktem Kontakt zu Platinsalzen effektiv sind.

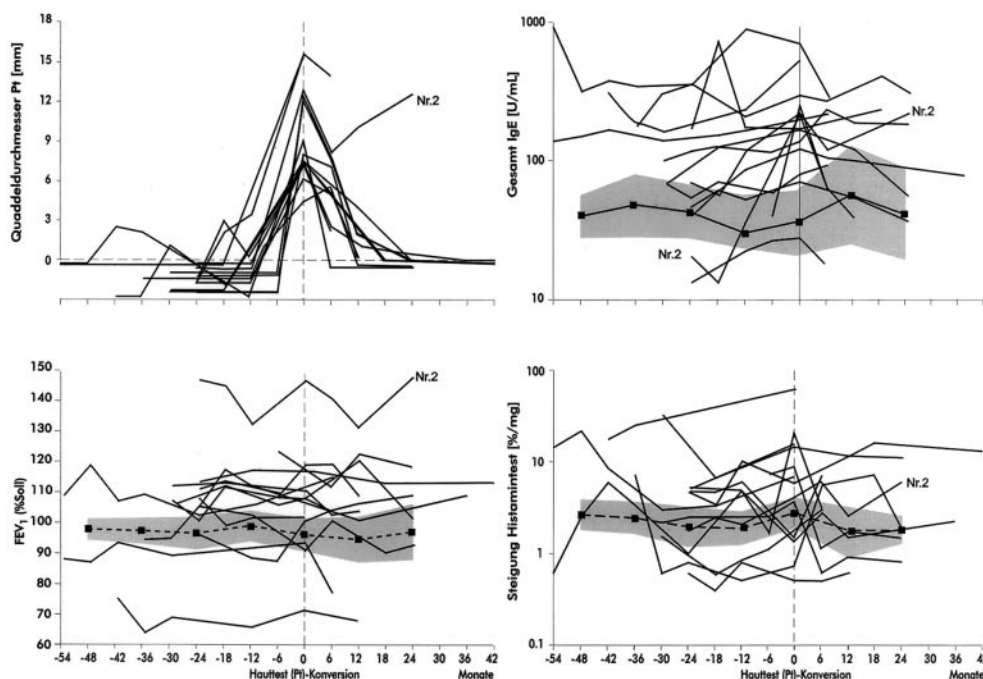


Abb. 3 FEV<sub>1</sub>, Hautpricktest mit Platinsalz, bronchiale Hyperreaktivität (Steigung der Dosis-Wirkungskurve) und gesamt-IgE in Hautpricktestkonvertern. Für jede Person wurde der Zeitpunkt der Hauttestkonversion auf die Zeit „0“ gezeichnet. Die schattierte Fläche zeigt die Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervalle von 1:3 gematchten Kontrollen (gematcht für Alter, Rauchen, Tätigkeit, Expositionsgruppe). Person Nr. 2 gab nach Verletzung gelegentlichen Platinsalzkontakt durch in die Werkstatt transportierte Geräte an. Beachte die bei dieser Person im Gegensatz zu allen anderen persistierende Sensibilisierung.

## Literatur

- 1 Karasek SR, Karasek M. The use of platinum paper. Report of the Illinois State Commission of Occupational Diseases to His Excellency Governor Charles S. Deneen. Chicago: Warner Printing Company, 1911; 97
- 2 Cleare MJ, Hughes EG, Jacoby B et al. Immediate (type I) allergic responses to platinum compounds. *Clin Allergy* 1976; 6: 183–195
- 3 Hunter D, Milton R, Perry KMA. Asthma caused by the complex salts of platinum. *Br J Ind Med* 1945; 2: 92–98
- 4 Merget R, Schultze-Werninghaus G, Muthorst T et al. Asthma due to the complex salts of platinum – a cross sectional survey of workers in a platinum refinery. *Clin Allergy* 1988; 18: 569–580
- 5 Bolm-Audorff U, Bienfait HG, Burkhard J et al. Prevalence of respiratory allergy in a platinum refinery. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 64: 257–260
- 6 Brooks SM, Baker DB, Gann PH et al. Cold air challenge and platinum skin reactivity in platinum refinery workers. *Chest* 1990; 97: 1401–1407
- 7 Baker DB, Gann PH, Brooks SM et al. Cross-sectional study of platinum salts sensitization among precious metals refinery workers. *Am J Indust Med* 1990; 18: 653–664
- 8 Calverley AE, Rees D, Dowdeswell RJ et al. Platinum salt sensitivity in refinery workers: incidence and effects of smoking and exposure. *Occup Environ Med* 1995; 52: 661–666
- 9 Merget R, Kulzer R, Dierkes-Globisch A et al. Exposure-effect relationship of platinum salt allergy in a catalyst production plant – Conclusions from a five-year prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 364–370
- 10 Venables KM, Dally MB, Nunn AJ et al. Smoking and occupational allergy in workers in a platinum refinery. *Br Med J* 1989; 299: 939–942
- 11 Niezborala M, Garnier R. Allergy to complex platinum salts: a historical prospective cohort study. *Occup Environ Med* 1996; 53: 252–257
- 12 Merget R, Schulte A, Gebler A et al. Outcome of occupational asthma due to platinum salts after transferral to low exposure areas. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; 72: 33–39
- 13 Cromwell O, Pepys J, Parish WE et al. Specific IgE antibodies to platinum salts in sensitized workers. *Clin Allergy* 1979; 9: 109–117

- 14 Biagini RE, Bernstein IL, Gallagher JS et al. The diversity of reagenic immune responses to platinum and palladium metallic salts. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 794–802
- 15 Murdoch RD, Pepys J, Hughes EG. IgE antibody responses to platinum group metals: a large scale refinery survey. *Br J Ind Med* 1986; 43: 37–43
- 16 WHO. Environmental Health Criteria 125. Genf: Platinum, IPCS, 1991
- 17 Merget R, Schultze-Werninghaus G, Bode F et al. Quantitative skin prick and bronchial provocation tests with platinum salt. *Br J Ind Med* 1991; 48: 830–837
- 18 Newman Taylor AJ, Cullinan P, Lympny PA et al. Interaction of HLA phenotype and exposure intensity in sensitization to complex platinum salts. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 435–438
- 19 Maynard AD, Northage C, Hemingway M et al. Measurement of short-term exposure to airborne soluble platinum in the platinum industry. *Ann occup Hyg* 1997; 41: 77–94
- 20 Chan-Yeung M. Evaluation of impairment/disability in patients with occupational asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 950–951
- 21 Merget R, Reineke M, Rückmann A et al. Nonspecific and specific bronchial responsiveness in occupational asthma due to platinum salts after allergen avoidance. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1146–1149
- 22 Grammer LC, Shaughnessy MA, Henderson J et al. A clinical and immunologic study of workers with trimellitic-anhydride-induced immunologic lung disease after transfer to low exposure jobs. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 54–57
- 23 Merget R, Caspari C, Dierkes-Globisch A et al. Effectiveness of a medical surveillance programme for the prevention of occupational asthma due to platinum salts. A nested case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 707–712

## Bereits publizierte Beiträge zu dieser Serie:

- 1 Kühlschmierstoffe. *Pneumologie* 2003; 57: 212–221
- 2 Getreidestaub. *Pneumologie* 2003; 57: 335–339
- 3 Cellulasen. *Pneumologie* 2003; 57: 388–391
- 4 Isocyanate. *Pneumologie* 2003; 57: 526–531