

- 2 Fish J. E., Rosenthal R. R., Batra G., Menkes H., Summer W., Permutt S., Norman Ph.: Airway responses to methacholine in allergic and nonallergic subjects. *Amer. Rev. resp. Dis.* 113, 579–586 (1976).
- 3 Cockcroft D. W., Killian D. N., Mellon J. J. A., Hargreave F. E.: Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin. Allergy* 7, 235–243 (1977).
- 4 Guidelines for bronchial inhalation challenges with pharmacologic and antigenic agents. *Amer. thorac. Soc. News*, Spring 80.
- 5 Ramsdell J. W., Hauer D., Nachtwey F. J.: Bronchial provocation testing. In Clausen J. L. (éd.): *Pulmonary function testing. Guidelines and controversies*. Academic Press, New York 1982.
- 6 Ryan G., Dolovich M. B., Obminski G., Cockcroft D. W., Juniper E., Hargreave F. E., Newhouse M. T.: Standardization of inhalation provocation tests: influence of nebulizer output, particle size, and method of inhalation. *J. Allergy clin. Immunol.* 67, 156–161 (1981).
- 7 Orehek J., Gayraud P., Grimaud C., Charpin J.: Effect of maximal respiratory manoeuvres on bronchial sensitivity of asthmatic patients as compared to normal people. *Brit. med. J.* 1975/I, 123–125.
- 8 Cockcroft D. W., Berscheid B. A.: Standardization of inhalation provocation tests; dose vs concentration of histamine. *Chest* 82, 572–575 (1982).
- 9 Cockcroft D. W., Berscheid B. A.: Slope of the dose-response curve: usefulness in assessing bronchial response to inhaled histamine. *Thorax* 38, 55–61 (1983).
- 10 Shapiro G. G.: Methacholine provocation challenge in children. *J. Allergy clin. Immunol.* 69, 365 (1982).
- 11 Myers J. R., Corrao W. M., Braman S. S.: Clinical applicability of a methacholine inhalation challenge. *J. Amer. med. Ass.* 246, 225–229 (1981).
- 12 Poe R. H., Israel R. H., Utell M. J., Hall W. J.: Chronic cough: bronchoscopy or pulmonary function testing? *Amer. Rev. resp. Dis.* 126, 160–162 (1982).
- 13 Chatham M., Bleecker E. R., Norman P. H., Smith Ph. L., Mason P.: A screening test for airway reactivity: an abbreviated methacholine inhalation challenge. *Chest* 82, 15–18 (1982).

Schweiz. med. Wschr. 114, 916–917 (1984)

Allergiestation (Leiter: Prof. B. Wüthrich)
der Dermatologischen Universitätsklinik Zürich
(Direktor: Prof. U. W. Schnyder);
Pneumologische Abteilung (Leiter: Prof. G. Fruhmann)
Medizinische Klinik I (Direktor: Prof. G. Riecker)
Klinikum Grosshadern der Universität München

Allergisches Asthma auf Enzyme in Arzneimitteln

A. L. HARTMANN, B. WÜTHRICH, X. BAUR

Zusammenfassung. Zwei Patienten, beide Nichtatopiker, erkrankten nach Kontakt mit enzymhaltigen Arzneimitteln an Asthma bronchiale, für das ätiologisch mittels RAST in beiden Fällen Trypsin, im zweiten zudem Amylase und Pepsin als relevante Allergene erkannt werden konnten. Alle bisher als Inhalationsallergene erkannten Enzyme und die in Arzneimitteln gebräuchlichen werden tabellarisch aufgeführt.

Summary. Two patients, both non-atopic, developed asthma after exposure to drugs containing enzymes. RAST identified trypsin as the causative allergen in both cases, with, additionally, amylase and pepsin in the second patient. All enzymes so far recognized as respiratory allergens, and those widely used in drugs, are presented in tabular form.

Korrespondenz: Prof. Dr. B. Wüthrich, Dermatologische Klinik, Allergiestation, Universitätsspital, Gloriastrasse 31, CH-8091 Zürich

Enzyme sind als biochemisch aktive Substanzen auch als potentielle Allergene in Betracht zu ziehen. In Tabelle 1 sind die bisher als Inhalationsallergene erkannten Enzyme mit ihren wichtigsten Anwendungsgebieten aufgeführt. Daraus ist ersichtlich, dass die ersten Berichte über proteolytische Enzyme als Inhalationsallergene nicht aus der Waschmittelindustrie, sondern aus dem Gesundheitswesen stammten [3]! Dieses Risiko ist noch keineswegs gebannt, finden doch Enzyme weiterhin breite Anwendung in verschiedensten Arzneimitteln, wie in Tabelle 2 dargestellt [9, 10]. Dank dem Nachweis spezifischer IgE mittels RAST ist an der allergischen Natur dieser Erkrankungen nicht mehr zu zweifeln [1, 2].

In der vorliegenden Arbeit werden eine Patientin mit iatrogenem Asthma und ein Krankenpfleger mit Berufsasthma beschrieben, bei welchen als relevante Allergene Enzyme in Arzneimitteln erkannt werden konnten. Über eingehende immunologische Untersuchungen mittels RAST und RAST-Inhibition bei diesen und zwei weiteren, in der pharmazeutischen Industrie Pankreasextrakten ausgesetzten Patienten wird an anderer Stelle berichtet [2].

Kasuistik

Fall 1. M. F., geb. 1919

Die 63jährige Patientin mit chronischen Ulcera cruris wurde am 6. Juli 1982 auf unserer Dermatologischen Poliklinik mit dem trypsinhaltigen Präparat Trypure behandelt. Innert 30 Minuten erlitt sie einen Hustenanfall, dann rasch progrediente Dyspnoe, wurde zyanotisch und musste schliesslich mit Maske und Beutel beatmet werden. Sie erholte sich schon auf dem Weg zur medizinischen Intensivstation. 3 Tage später wurde sie auf der Medizinischen Klinik erneut mit Trypure behandelt, erlitt wiederum einen Bronchospasmus und wurde hier lege artis und erfolgreich behandelt.

Tabelle 1. Enzyme als Inhalationsallergene

Enzym	Erstbeschreibung	Hauptanwendungsgebiete
Trypsin, Chymotrypsin	1951 [3]	Pharma
Papain	1951 [3]	Pharma, Nahrungsmittel
Subtilisine	1969 [4, 7, 11]	Waschmittel
Labferment/Rennin	1976 [12]	Käserei
Bromelin	1978 [5]	Pharma
Cellulase	1981 [8]	Labor
Pektinase	1983 [6]	Früchteverarbeitung
Amylase	1983 [2]	Pharma
Pepsin	1983	Pharma

Tabelle 2. Enzyme in Arzneimitteln

- A. Verdauungsfördernde Enzyme: Proteasen (Pepsin, Chymotrypsin, Trypsin, Papain, Bromelin), Amylase, Lipase, Cellulase
 B. Proteasen zur Wundreinigung
 C. Antiinflammatorische Enzyme: Proteasen, Lysozym
 D. Fibrinolytischen: Streptokinase, Urokinase
 E. Hyaluronidase

Der RAST ergab eine mittlere Konzentration spezifischer IgE gegen Trypsin und Trypsin.

Diagnose: allergisches Asthma vom Soforttyp (Typ I) auf Trypsin.

Fall 2. G. R., geb. 1947

Der damals 34-jährige Krankenpfleger litt von Oktober bis Dezember 1981 gehäuft unter trockenem Reizhusten ohne nachweisbaren Infekt, ab Januar 1982 wiederholt an Asthmaanfällen, zunächst ohne eruierbare Abhängigkeiten.

Die ausgedehnte allergologische Abklärung mit negativen Hauttests auf häusliche Allergene, Schimmelpilze, Pollen und Nahrungsmittel, mit einem grenzwertigen Gesamt-IgE (100 E/ml) und mit negativem RAST auf Hausstaub und Milbe liess ein «intrinsisches Asthma» annehmen.

Der Verlauf half weiter: Beim Zerdrücken verschiedener Medikamente für Patienten mit Magensonde erlitt G. – sicher durch manuelle Verschleppung des Allergens – innert weniger Minuten ein massives einseitiges Lidödem. Im Scratch-Test ergab das enzymhaltige Präparat Spasmo-Canulase eine stark positive Reaktion. Im RAST zeigte auch G. eine mittlere Konzentration spezifischer IgE gegen Trypsin vom Schwein, nicht aber gegen dieses Enzym vom Rind. Mit dem Gesamtextrakt aus Rinderpankreas ergab sich hingegen eine wesentlich stärker positive Reaktion! Als entscheidendes Allergen neben der Protease konnte die Amylase eruiert werden. Zudem ergab auch der RAST mit Pepsin eine zwar leichte, aber signifikant positive Reaktion.

Verlauf: Inzwischen hatte G. auch nach Anwendung von Trypsin während 3 Tagen unter asthmatischen Beschwerden gelitten.

Diagnose: allergisches Berufsasthma vom Soforttyp (Typ I) auf Proteasen und Amylase in Arzneimitteln.

Diskussion

Beide vorgestellten Patienten zeigen keine atopisch belastete Anamnese, doch konnten in beiden Fällen bereits gestützt auf die genaue Verlaufsbeobachtung inhalierte Pankreasenzyme als die relevanten Aller-

gene erkannt werden. In Fall 2 zeigte sich mittels RAST, dass die Sensibilisierung gegen die Amylase wesentlich ausgeprägter war als gegen die Protease Trypsin. Auch wies dieser Patient eine zwar leichte, aber signifikant positive Reaktion im RAST mit der sauren Protease Pepsin auf. Von der Amylase und von Pepsin lagen unseres Wissens bisher keine Berichte allergischer Erkrankungen vor.

Dies unterstreicht die bereits bei der Pektinase [6] gezogene Schlussfolgerung, dass grundsätzlich alle Enzyme als Inhalationsallergene anzusehen sind und nicht nur die Waschmittelproteasen, bei denen das Risiko unter Kontrolle gebracht werden konnte [13]. Enzyme sollten deshalb – insbesondere auch in Arzneimitteln – nicht in potentiell atembare Form gehandelt und gehandhabt werden. Bis dahin sind wegen deren breiten Anwendung in Industrie, Gewerbe, Labor und Pharmazie die Enzyme bei jeder ätiologischen Abklärung des Asthma bronchiale gebührend zu berücksichtigen.

- 1 Baur X.: Studies on the specificity of human IgE antibodies to the plant proteases papain and bromelain. Clin. Allergy 9, 451–457 (1979).
- 2 Baur X., Wiesmann K. J., Wüthrich B.: Enzyme sind die allergenwirksamen Komponenten von inhaliertem Pankreatin. Dtsch. med. Wschr. 109, 257 (1984).
- 3 Beecher W.: Hyperesthetic rhinitis and asthma due to digestive ferments. Ill. med. J. 59, 343 (1951).
- 4 Flindt M. L. H.: Pulmonary disease due to inhalation of derivatives of bacillus subtilis containing proteolytic enzyme. Lancet 1969/I, 1177–1181.
- 5 Galleguillos F., Rodriguez J. C.: Asthma caused by bromelain inhalation. Clin. Allergy 8, 21–24 (1978).
- 6 Hartmann A. L., Walter H., Wüthrich B.: Allergisches Berufsasthma auf Pektinase, ein pektolytisches Enzym. Schweiz. med. Wschr. 113, 265–267 (1983).
- 7 Pepys J., Hargreave F. E., Longbottom J. L., Faux J.: Allergic reactions of the lungs to enzymes of Bacillus subtilis. Lancet 1969/I, 1181–1184.
- 8 Ransom J. H., Schuster M.: Allergic reactions to enzymes used in plant cloning experiments. J. Allergy clin. Immunol. 67, 412–415 (1981).
- 9 Sakula A.: Bronchial asthma due to allergy to pancreatic extract: a hazard in the treatment of cystic fibrosis. Brit. J. Dis. Chest 71, 295–299 (1977).
- 10 Storch H., Dellas Th., Bellmann H.: Tierexperimentelle Untersuchungen zu Immunogenität, humoraler Nachweisreaktion und Anaphylaxiegefahr bei parenteraler Hyaluronidasegabe. Z. exp. Chir. 2, 128–133 (1978).
- 11 Wüthrich B., Ott F.: Berufsasthma durch Proteasen in der Waschmittelindustrie. Schweiz. med. Wschr. 99, 1584–1586 (1969).
- 12 Wüthrich B.: Zum Allergenkatalog beruflicher Inhalationsallergien: Asthma bronchiale auf ein synthetisches Labferment, Rhinitis allergica auf Protease und Rhinoconjunctivitis allergica auf Puppe des Falters Galleria mellonella. Berufsdermatosen 24, 123–131 (1976).
- 13 Zachariae H., Hoegh-Thomsen J., Witmeur O., Wide L.: Detergent enzymes and occupational safety. Allergy 36, 513–516 (1981).