

Leitlinie für die Durchführung bronchialer Provokationstests mit Allergenen – Teil I

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie

E. GONSIOR(t)¹, M. HENZGEN², R. A. JÖRRES³, R. F. KROIDL⁴, R. MERGET⁵, F.-W. RIFFELMANN⁶, G. WALLENSTEIN⁷

Zusammenfassung

In Überarbeitung der 1984 erstmals veröffentlichten Leitlinien für die Durchführung von bronchialen Provokationen [28] und nach kürzlicher Erstellung von Leitlinien für Provokationstests mit pharmakologischen Substanzen [4] werden im Folgenden aktualisierte Leitlinien für die Durchführung bronchialer Provokationstests mit Allergenen vor-

gestellt. Diese wurden durch Auswertung der verfügbaren Literatur in mehreren Expertentreffen formuliert. Neben präzisen Aussagen zu Indikationen, Kontraindikationen und Sicherheitsmaßnahmen werden drei Untersuchungsprotokolle, deren Evidenz als gesichert angesehen wird, detailliert beschrieben.

Guidelines for bronchial provocation tests with allergens

Summary

Guidelines for bronchial allergen provocation tests, first published in 1984 [28], are updated by this paper. This version was compiled in repeated meetings of a panel of experts after evaluation of the

available publications. Precise statements regarding indications, contraindications, and safety measures are given. Three evidence-based protocols are submitted in detail.

Schlüsselwörter
Bronchialer Provokationstest – Allergen-Extrakt – Aerosol – Lungenfunktionsmessung – Dosierungsprotokoll

1. Einleitung

Asthma bronchiale und die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) sind die häufigsten Diagnosen bei Patienten mit intrathorakaler Atemwegsobstruktion. Bei diesen Patienten ist häufig eine spontane Variabilität im Schweregrad der Obstruktion zu beobachten und durch wiederholte Lungenfunktionsprüfungen zu dokumentieren. Eine große Variabilität im Obstruktionsgrad ist ein Hinweis auf eine vermehrte Empfindlichkeit des Patienten gegenüber Umweltreizen, die eine Verengung der Atemwege auslösen. Es ist von klini-

schem Interesse, die Auslöser und den möglichen Schweregrad dieser Anfälle zu kennen. Aus diesem Grunde sind in den letzten 40 Jahren unterschiedliche Verfahren für bronchiale Provokationstests und verschiedene Maße für die Reaktion auf bronchokonstriktiv wirkende Reize empfohlen worden. Keiner dieser Vorschläge ist allerdings allgemein akzeptiert worden [3, 4, 9, 18, 23, 28, 32, 47, 53, 62].

Ziel dieses Papiers ist es, die verschiedenen, für bronchiale Provokationstests mit *Allergenen* zur Verfügung stehenden Techniken darzustellen und breit akzeptierte Leitlinien zur Standardisierung für den deutschen Raum zu liefern. Diese Empfehlungen repräsentieren die augenblicklich validierten Techniken.

Asthma bronchiale ist funktionell durch eine variable Atemwegsobstruktion charakterisiert und morphologisch durch eine Entzündung der Bronchialschleimhaut mit Epitheldesquamation, Verdickung der subepithelial gelegenen Basalmembran, Schleimhauthyperämie, Plasmaexsudat und Schleimhautödem, Hypertrophie und Hyperplasie

Key words
Bronchial provocation test – allergen-extract – aerosol – lung function measurement – dose protocol

Stand:
17. April 2001

¹ Klinik Kurhessen, Abt. f. Innere Medizin, Bad Sooden-Allendorf

² Pneumologie und Allergologie/Immunologie der Klinik für Innere Medizin IV, FSU Jena

³ Krankenhaus Großhansdorf

⁴ Stade

⁵ Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin, Bochum

⁶ Abt. Allergologie, Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft, Schmalenberg

⁷ Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Berlin

der glatten Muskulatur, Infiltration von Schleimhaut und Submukosa mit Mastzellen, aktivierten Lymphozyten sowie eosinophilen und neutrophilen Leukozyten [20, 38].

Die funktionellen Folgen der morphologischen Veränderungen lassen sich durch bronchiale Provokationstests mit bronchokonstriktiv wirkenden Reizen demonstrieren. Diese Tests ermöglichen es, das Ausmaß der sog. „Überempfindlichkeit der Atemwege“ gegenüber einem bestimmten Stimulus zu bestimmen. Der Begriff *Überempfindlichkeit* beschreibt eine Linksverschiebung und/oder Zunahme der Steigung der Dosis-Wirkungs-Kurve.

Beim allergischen Asthma bronchiale besteht eine Sensibilisierung gegenüber wenigstens einem Allergen, die mit einer Überempfindlichkeit gegenüber diesem Allergen verbunden ist. Dieses Allergen kann als bronchokonstriktiver Stimulus benutzt werden. Hierbei entspricht „Dosis“ der Allergen-Dosis und „Wirkung“ dem Ausmaß der induzierten Bronchialobstruktion.

Der im Provokationstest ermittelte Grad der Überempfindlichkeit der Atemwege hängt möglicherweise mit dem Schweregrad des Krankheitsprozesses zusammen. Dieser Zusammenhang wird durch Beobachtungen gestützt, ist allerdings aufgrund unumgänglicher therapeutischer Interventionen und wechselnder Expositionsbedingungen im Einzelfall nicht sicher zu belegen. Es erscheint gerechtfertigt, davon auszugehen, dass die unspezifische Reagibilität (z.B. gegenüber Methacholin oder Histamin) und die spezifische Reagibilität (gegenüber Allergenen) nicht immer miteinander korrelieren [19, 39, 49].

Es liegen unterschiedliche Forschungsergebnisse darüber vor, ob beim allergischen Asthma bronchiale der durch Haut- oder Serumtests ermittelte Antikörpertiter mit dem klinischen Krankheitsbild korreliert [2, 61]. Obwohl einige Autoren eine enge Beziehung zwischen Antikörpertiter, unspezifischer bronchialer Reagibilität und Ausfall des bronchialen Provokationstests mit Allergenen beschrieben haben [6–8, 16, 36, 54, 58], ist diese Verknüpfung – besonders bei schwach oder mittelstark Sensibilisierten – nicht eindeutig belegt [25, 32, 48, 56, 64].

Weiter ist bekannt, dass das Ausmaß der Überempfindlichkeit gegenüber unterschiedlichen Stimuli nicht miteinander korrelieren muss [12, 35]. Allerdings liegen widersprüchliche Befunde zu der Frage vor, ob die eine Form der Überempfindlichkeit Voraussetzung für die andere ist, ob also z.B. eine Überempfindlichkeit gegenüber Mediatoren oder cholinergen Transmittern Voraussetzung für eine Überempfindlichkeit gegenüber einem Allergen ist [11, 17].

Zusätzlich müssen die zeitlichen Verhältnisse zwischen natürlicher und iatrogenen Allergen-Exposition berücksichtigt werden. Einerseits kann eine Allergen-Exposition im Rahmen eines Provokationstests die bronchiale Empfindlichkeit sowohl gegenüber Allergenen als auch gegenüber anderen bronchokonstriktiven Stimuli nachhaltig beeinflussen; andererseits ist bei Provokationstests mit ubiquitären saisonalen Allergenen zu beachten, dass z.B. während der Pollenflugzeit die Ergebnisse sehr stark von solchen abweichen können, die außerhalb der Blühperiode erhalten werden. Auch zeitnah einwirkende nicht allergene Noxen müssen berücksichtigt werden.

Provokationstests werden derzeit sowohl in wissenschaftlichen Studien als auch mit diagnostischer Zielsetzung eingesetzt. Zur Erzielung reproduzierbarer Ergebnisse müssen *Fragestellung* und *Messbedingungen* definiert sein, also Auswahl der Patienten, Applikation und Maximaldosis des Allergens, Lungenfunktionsmessmethode sowie technische und medizinische Sicherheitsmaßnahmen. Die Untersuchungsprotokolle für pharmakologische, physikalische und allergene Stimuli sind naturgemäß eng miteinander verwandt. Grundsätzlich muss jedoch jedes Protokoll für den tatsächlich benutzten Stimulus validiert werden [35]. Die Besonderheiten bei der Untersuchung von Kindern und bei berufsbezogenen Provokationstests sind zu beachten.

2. Fragestellung

Provokationstests mit Allergenen können mit zwei unterschiedlichen Fragestellungen vorgenommen werden:

Sie können – besonders für die diagnostische Routine – zum *Aktualitätsnachweis* von Sensibilisierungen eingesetzt werden. Die Fragestellung lautet dann: Können durch eine Exposition gegenüber einem Verdachtsallergen die Symptome von Asthma bronchiale ausgelöst werden?

Sie können auch – z.B. bei experimenteller Fragestellung – zur Bestimmung der bronchialen Empfindlichkeit gegenüber einem Allergen dienen, also zur Ermittlung einer *Dosis-Wirkungs-Beziehung*.

3. Messbedingungen

Provokationstests sollen möglichst so qualifiziert durchgeführt werden, dass sie unmittelbar für wissenschaftliche Arbeiten verwendet werden können.

3.1 Indikationen

Für diagnostische Zwecke sind bronchiale Provokationstests mit Allergenen immer dann indiziert, wenn die Diagnose nicht mit ausreichender Sicher-

heit aus der Vorgeschichte, den Symptomen, dem Hauttest oder dem Muster der Serumantikörper abgeleitet werden kann und wenn sich hieraus wichtige Konsequenzen für Therapie, Prävention und/oder Kompensation ergeben.

Provokationstests mit Allergenen können durchgeführt werden,

- wenn Anamnese und Antikörpernachweis sich nicht entsprechen,
- wenn Antikörper gegen anamnestisch nicht zu identifizierende Allergene vorhanden sind (z.B. bei Sensibilisierung gegen mehrere perenniale Umweltallergene),
- fakultativ auch zur Absicherung der Diagnose,
- vor Einleitung einer Hyposensibilisierungsbehandlung,
- bei Begutachtungen (wenn ein gerichtsverwertbarer Kausalitätsnachweis erbracht werden muss).

3.2 Kontraindikationen

Es existieren keine gesicherten Daten, aus denen Kontraindikationen abgeleitet werden könnten. Bronchialtests mit Allergenen sind jedoch empirisch kontraindiziert, wenn aufgrund vorbestehender Symptome eine zweifelsfreie Beurteilung der Reaktion nicht möglich ist oder wenn der Patient durch die Untersuchung in nicht vertretbarer Weise gefährdet werden kann.

Sie sind nur zulässig, wenn der Untersucher in ihrer Durchführung erfahren ist und die unten genannten Sicherheitsmaßnahmen eingehalten werden.

Unter praktischen Gesichtspunkten sind bronchiale Provokationstests mit Allergenen kontraindiziert,

- wenn eine deutliche Bronchialobstruktion besteht:
 - $sG_{aw} < 0,4 \text{ kPa}^{-1} \text{ s}^{-1}$ bzw. $sR_{aw} > 2,5 \text{ kPa s}$
 - $FEV_1 < 70\%$ des Sollmittelwerts,
- wenn Symptome einer akuten bronchialen Entzündung bzw. eines „bronchialen Infektes“ bestehen,
- wenn Hypoxämie und/oder Hyperkapnie vor Provokation bestehen,
- wenn Begleiterkrankungen eine adäquate Behandlung bei Zwischenfällen erschweren, z.B. koronare Herzkrankheit, arterielles Aneurysma,
- wenn der Patient die Untersuchungsprozedur und die Risiken eines bronchialen Provokationstests nicht versteht,
- wenn eine Schwangerschaft besteht,
- wenn eine schwere Hypertonie vorliegt,
- wenn ein behandlungsbedürftiges Krampfleiden besteht,
- wenn die Begleittherapie nicht die unter 3.3.2 angegebenen Kriterien erfüllt.

3.3 Voraussetzungen beim Patienten

Neben den oben genannten Kontraindikationen müssen verschiedene Voraussetzungen auf Seiten des Patienten beachtet werden.

3.3.1 Aufklärung und Einwilligung

Der Patient ist über den Untersuchungsablauf sowie über mögliche Risiken ausführlich zu informieren. Der Inhalt dieser Aufklärung ist schriftlich zu dokumentieren. Entsprechend allgemeiner Übung ist das Protokoll dieser Aufklärung durch den Patienten mindestens 24 h vor dem Test zu unterzeichnen, der hierbei versichert, dass er der Untersuchung zustimmt.

3.3.2 Begleittherapie

Bei der Indikationsstellung muss bedacht werden, dass der Patient medikamentös nicht in solcher Weise behandelt werden darf, dass die Reaktion im Test durch die Medikamentenwirkung unterdrückt oder maskiert werden kann. Bei der hieraus abzuleitenden Empfehlung für Mindestabsetzfristen muss zwischen eindeutigen Versuchsbedingungen und Praktikabilität sorgfältig abgewogen werden. Aus diesem Grunde weichen die Empfehlungen dieser Richtlinie geringfügig von denen der ERS-Richtlinie [62] ab.

Wenn ein Therapieeinfluss ausgeschaltet werden soll, sind folgende *Mindestabsetzfristen* einzuhalten:

- kurz wirksame β -Adrenergika: 6 Stunden,
- Salmeterol und Formoterol: 24 Stunden,
- Anticholinergika: 12 Stunden,
- Theophyllin: 12 Stunden,
- retardiertes Theophyllin: 24 Stunden,
- retardierte orale β -Adrenergika: 24 Stunden,
- Cromoglicinsäure: 24 Stunden,
- Nedocromil: 24 Stunden,
- orale Kortikosteroide: 14 Tage (s. Anmerkung),
- inhalierbare Kortikosteroide: 14 Tage (s. Anmerkung),
- Antihistaminika außer Astemizol: 2 Tage,
- Astemizol: 6 Wochen,
- Leukotrienantagonisten: 7 Tage (s. Anmerkung),
- zentral wirkende Antihypertensiva (Rauwolfia-Alkaloide, Guanethidin, α -Methyldopa, Clonidin u.Ä.): 21 Tage,
- trizyklische Psychopharmaka: 21 Tage,
- β -Rezeptoren-Blocker und Sotalol: 24 Stunden.

Anmerkung: In der täglichen Praxis müssen Kortikosteroide nicht abgesetzt werden. Diese Begleitmedikation ist jedoch im Untersuchungsprotokoll zu dokumentieren. Provokationstests unter Kortikosteroidtherapie können wegen Unterdrückung einer isolierten Spätreaktion falsch negativ ausfallen. Als Faustregel kann gelten, dass eine Korti-

kosteroidtherapie fortzuführen ist, wenn es die Fragestellung des Provokationstests zulässt.

Die Absetzfrist für Leukotrienantagonisten ist eine Abschätzung aus der Halbwertszeit. Zurzeit liegen keine Untersuchungen zur Wirkungsdauer vor.

3.4 Sicherheitsmaßnahmen

Provokationstests mit Allergenen erfordern sorgfältige Vorsichtsmaßnahmen und eine engmaschige Überwachung des Reaktionsausfalls am Untersuchungs- und am Folgetag.

- Während der Untersuchung und bis zwei Stunden nach der letzten Allergen-Inhalation ist der Patient im Labor vom Untersuchungspersonal unmittelbar zu überwachen. Bis zur Spätmessung (fünf bis acht Stunden nach der letzten Allergen-Inhalation) muss er unter Beobachtung bleiben.
- Von Testbeginn an ist PEF für 24 Stunden stündlich (ausgenommen während des Schlafs) zu kontrollieren. Während dieser Zeit muss der Patient Zugang zu einem kurz wirksamen inhalierbaren β -Mimetikum haben. Er muss instruiert sein, wie er sich bei Atembeschwerden zu verhalten hat und wie er ggf. einen Arzt erreichen kann. Bei Verschlechterung des PEF um mehr als 20% soll dieses Medikament inhaliert werden, und der Erfolg der Maßnahme ist nach zehn Minuten zu dokumentieren. Sollte sich keine Besserung eingestellt haben, ist ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.
- Da eine unbeabsichtigte Allergen-Überdosierung bei Provokationstests nie vollständig ausgeschlossen werden kann, ist eine regelmäßig überprüfte Ausrüstung zur kardiopulmonalen Wiederbelebung im Untersuchungsraum vorzuhalten. Sauerstoff, inhalier- und injizierbare Bronchospasmolytika, injizierbare Antihistaminika und Kortikosteroide sowie Adrenalin müssen verfügbar sein.
- Von Beginn der Untersuchung an muss im Untersuchungsraum ein inhalierbares, kurz wirksames Bronchospasmolytikum zur sofortigen Anwendung bereitstehen.
- Wenn ein Aerosol-Filter für die Ausatmung nicht sinnvoll eingesetzt werden kann, muss die Inhalation in einer geschlossenen, zwangsentlüfteten Inhalationskabine stattfinden, damit eine Kontamination des Untersuchungsraumes vermieden wird [29, 31].
- Während der Untersuchung muss ein sachkundiger Arzt jederzeit verfügbar sein.
- Das Personal, das den Test durchführt, muss ausgebildet und erfahren sein.
- Die Kontraindikationen (s. 3.2) müssen beachtet sein.

- Nach Inhalation des Verdünnungsmittels des vorgesehenen Allergen-Extraktes darf es zu keiner relevanten Verschlechterung der Lungenfunktion kommen (s. 4.6.5).
- Die Anfangsdosis des Allergens muss aufgrund von Anamnese, bronchialer Reagibilität und Sensibilisierungsgrad (Hauttest oder RAST) ausgewählt werden.
- Das Tempo der Allergen-Applikation (d.h. die Verneblerleistung oder der Abstand zwischen aufeinander folgenden Allergen-Inhalationen) muss so eingestellt sein, dass vor der Verabreichung der nächsten Dosis eine mögliche Sofortreaktion ihr Maximum erreicht hat. Dies ist besonders bei der Benutzung von Aerosol-Dosimetern zu beachten und bedeutet, dass für Allergen-Inhalationen ein Mindestabstand von 20 Minuten zwischen den Dosierungsschritten einzuhalten ist.
- Vor jeder Dosissteigerung muss eine Lungenfunktionsprüfung erfolgen.
- Ist die Reaktion 20 Minuten nach Inhalationsende nahe dem „Positivkriterium“ (s. 4.6.5), sollte die zuletzt gegebene Allergen-Dosis wiederholt werden.
- An einem Untersuchungstag darf wegen der Möglichkeit einer Spätreaktion nur ein Allergen getestet werden.
- Zur Erfassung der Spätreaktion soll fünf bis acht Stunden nach der letzten Allergen-Inhalation eine Nachuntersuchung mit Lungenfunktionsprüfung erfolgen.

3.5 Lungenfunktionsmessmethoden

Eine Bronchialobstruktion kann auf verschiedenen Wegen nachgewiesen werden, wobei zwei Gruppen von Messverfahren zu unterscheiden sind: solche, die mit einer vorausgehenden tiefen Inspiration und forcierten Expiration verbunden sind (FVC, FEV₁, PEF, MEF_x) [57], und solche ohne diese Atemmanöver (spezifischer Atemwegswiderstand, sR_{aw}, oder spezifische Atemwegsluftfähigkeit, sG_{aw}) [23, 31]. Beide Gruppen haben Vor- und Nachteile, da einerseits eine tiefe Inspiration eine vorübergehende Bronchodilatation und eine forcierte Expiration eine Bronchokonstriktion auslösen kann [26, 27, 55], andererseits Atemwegswiderstand und -leitfähigkeit durch Kehlkopfbewegungen unkontrollierbar beeinflusst werden können.

Obwohl die verschiedenen Lungenfunktionsmessmethoden sehr unterschiedliche Aspekte der Atemmechanik erfassen, ist ihr Verhalten unter den Bedingungen der klinischen Routine sehr ähnlich [30].

Unter den Methoden mit besonderen Atemmanövern ist FEV₁ die Methode der Wahl. Für die

aus der Fluss-Volumen-Kurve abgeleiteten Parameter (MEF_x) ist kein klarer Vorteil zu erkennen [23]. Die Messung von FEV_1 ist gut standardisiert, die Aussage dieses Parameters bestens untersucht [57]. Ausgehend von Provokationstests mit Methacholin liegen Hinweise dafür vor, dass Mehrfachmessungen von FEV_1 bei jedem Untersuchungsschritt das Untersuchungsergebnis im Vergleich zu Einfachmessungen nicht verbessern [60]. Aus diesem Grunde sind Dreifachmessungen nur für die Ausgangsmessung und die Messung nach Erreichen des Positivkriteriums erforderlich.

Die Registrierung der forcierten Expiration als Fluss-Volumen-Kurve ist zur Artefakterkennung und für die Qualitätskontrolle des Atemmanövers hilfreich.

Lungenfunktionsmethoden ohne tiefe In- und forcierte Expiration, wie spezifischer Atemwegswiderstand (sR_{aw}) oder spezifische Atemwegsleitfähigkeit (sG_{aw}), sind empfindlicher als FEV_1 . Ihre Reproduzierbarkeit ist erheblich schlechter als die von FEV_1 , was allerdings durch die größere Empfindlichkeit von sR_{aw} bzw. sG_{aw} ausgeglichen wird [30, 50, 52].

sR_{aw} ist im deutschen Sprachraum verbreitet, international jedoch nicht gebräuchlich. Da sR_{aw} den rechnerischen Kehrwert von sG_{aw} darstellt, ist der Informationsgehalt beider Größen identisch. Zu beachten ist, dass ihre Beziehung zueinander nicht linear ist.

Die Messung des Atemwegswiderstandes mit der Oszillations- oder der Unterbrechermethode ist für die Beurteilung bronchialer Provokationstests ungeeignet, da höhere Widerstandswerte bei diesen Verfahren unterschätzt werden [41]. Sie haben allerdings ihren Platz in der Überwachung des Testverlaufs.

Die Impulsoszillometrie ist für bronchiale Provokationstests mit Allergenen noch nicht ausreichend validiert. Die Benutzung des Atemwegswiderstandes (R_{aw}) empfiehlt sich ebenfalls nicht, da dieser Parameter vom thorakalen Gasvolumen und bei Kindern von den Körpermaßen abhängig ist.

Bei Abwägung aller Vor- und Nachteile sind FEV_1 und sG_{aw}/sR_{aw} empfehlenswert und als annähernd gleichwertig anzusehen. Idealerweise werden beide Parameter gleichzeitig benutzt.

3.6 Symptome

Obwohl die durch den Provokationstest induzierte Bronchialobstruktion in erster Linie durch Lungenfunktionsmessmethoden nachgewiesen werden kann, sind Symptome wie Husten, Atemnot und extrapulmonale Erscheinungen von klinischer Bedeutung und müssen dokumentiert werden („klinisch positiver Test“).

4. Durchführung

4.1 Hintergrund

Die bronchiale Provokation mit Allergenen sollte so weit wie möglich nach den gleichen Gesichtspunkten durchgeführt werden wie sie für bronchiale Provokationstests mit pharmakologischen Stimuli gelten. Es muss allerdings beachtet werden, dass die Reaktion nach Allergen-Inhalation komplexer ist und länger andauert als die Reaktion bei pharmakologischen Tests.

Die *Sofortreaktion* ist charakterisiert durch eine Bronchialobstruktion, die ihr Maximum bis zu 20 Minuten nach Inhalation erreicht und nach 120 Minuten beendet ist [11].

Die *Spätreaktion* beginnt zwei bis acht Stunden nach Allergen-Inhalation und kann in Einzelfällen mehrere Tage anhalten. Sie wird nicht nur durch einen Muskelspasmus und andere direkte Mediatoreffekte verursacht, sondern auch durch eine zelluläre Entzündungsreaktion.

Die Allergen-induzierte Zunahme der bronchialen Reagibilität (bestimmt mit Histamin oder Methacholin) tritt drei Stunden [21] bis mehrere Tage [17] nach Allergen-Exposition auf, vornehmlich bei Patienten, bei denen eine Spätreaktion zu beobachten ist. Das Untersuchungsprotokoll muss sowohl die Sofort- als auch die Spätreaktion berücksichtigen.

Die Standardisierung von bronchialen Provokationstests mit Allergenen ist insofern problematisch, als die Beziehung zwischen inhalativer Exposition, Provokationsdosis und klinischem Bild nicht ausreichend bekannt ist. Das Problem der allgemein gültigen relevanten Allergen-Dosis ist somit bisher ungelöst.

4.2 Ambulant oder stationär

Bronchiale Provokationstests mit Allergenen können ambulant durchgeführt werden, wenn keine besonderen Risiken bestehen und keine schwer zu behandelnden Reaktionen zu erwarten sind. Als besondere Risiken sind anzusehen: Hinweise für einen sehr hohen Sensibilisierungsgrad; lebensbedrohliche Asthmaanfälle in der Vorgeschichte; bekanntermaßen schwer zu dosierende Allergene (z.B. Platinsalze, Amylase). Die stationäre Durchführung empfiehlt sich insbesondere, wenn eine ausgeprägte Spätreaktion zu erwarten ist, bei nicht standardisierten Allergenen und bei Berufsalergenen mit gleichzeitig vorhandener irritativer Wirkung.

4.3 Dosierung

4.3.1 Kommerzielle Allergen-Extrakte

Allergen-Extrakte für bronchiale Provokationstests müssen den gültigen internationalen Standardisierungsanforderungen genügen [45, 66]. Die kom-

merziell verfügbaren Extrakte erfüllen diese Forderung nicht durchgehend. Unbeschadet dieser teilweise fehlenden Standardisierung haben sich die nach Erfahrungswerten eingestellten kommerziellen Allergen-Extrakte zur Provokation in der Praxis bewährt. Die Extrakte werden gefriergetrocknet geliefert und nach Herstellervorschrift rekonstituiert. Unverdünnte, rekonstituierte Extrakte können bei maximal 4 °C dunkel über drei Monate gelagert werden. Alle Verdünnungen aus dem rekonstituierten Extrakt werden unmittelbar vor Untersuchung frisch hergestellt; sie sind nicht aufzubewahren.

Die Ausgangskonzentration für den bronchialen Provokationstest muss individuell aufgrund des anamnestisch und durch Antikörperbestimmung festgestellten Sensibilisierungsgrades und der bronchialen Reagibilität festgelegt werden (s. 3.4).

Aus Gründen der Praktikabilität ist es zulässig, eine Ausgangskonzentration von 1 + 999 eines kommerziellen Extraktes – bei Berücksichtigung der individuellen Verhältnisse – als sicher anzusehen.

Dosissteigerungen in Zehnerschritten (1 + 999, 1 + 99, 1 + 9) sind vertretbar; Steigerungen mit Dosisverdopplung (1 + 1023, 1 + 511, 1 + 255 usw.) sind naturgemäß genauer und weniger risikobehaftet. Bei Extraktverdünnungen von weniger als 1 + 9 sollte die Dosissteigerung durch Verdopplung erfolgen.

Die Endkonzentration ist eine Frage der klinischen Gewichtung von Sensitivität und Spezifität des Tests. Die Herstellerangaben sollen so weit als möglich berücksichtigt werden.

4.3.2 Nicht kommerzielle Allergen-Extrakte

Stehen kommerzielle Extrakte eines bestimmten Materials nicht zur Verfügung, können wässrige oder Frugoni-Extrakte [33] aus nativem Allergen-Material hergestellt werden. Zuverlässige Angaben über Dosissteigerung und Maximaldosis sind für diese unstandardisierten Extrakte praktisch nicht zu machen; sie sind daher mit größter Vorsicht einzusetzen.

Eine positive Reaktion sollte an geeigneten Vergleichspersonen überprüft werden.

4.4 Aerosol-Erzeugung

Für die Sicherheit und Aussagefähigkeit des bronchialen Provokationstests mit Allergenen ist es unerlässlich, sowohl die Allergen-Dosis als auch die bronchiale Reaktion präzise zu erfassen. Es ist von außerordentlicher Bedeutung, dass Aerosol-Erzeugung und -Applikation inter- und intraindividuell reproduzierbar sind, damit die gleiche Dosis in der gleichen Art bei unterschiedlichen Untersuchungsterminen abgegeben werden kann.

Die gegenwärtig akzeptierte Standardisierung der Dosis betrifft die Menge der Provokationssubstanz, die den Mund erreicht.

Folgende Faktoren bestimmen die Aerosol-Deposition in den Atemwegen [65]: Anzahl und Größe der Aerosol-Partikel, Temperatur und Feuchte der Umgebungsluft, Luftwegsgeometrie und Atemtyp. Da ein erheblicher Teil des Aerosols im Mund- und Rachenraum deponiert wird, kann die Dosis, welche die tieferen Atemwege erreicht, nur geschätzt werden.

Am weitesten verbreitet ist die Aerosol-Erzeugung mit druckluftbetriebenen Düsenverneblern. Für alle Vernebler muss bekannt sein, welche Aerosol-Menge bei einem gegebenen Druck erzeugt wird.

Die Verneblerleistung variiert für die einzelnen Exemplare des gleichen Typs und der gleichen Charge so stark, dass jedes Exemplar einzeln kalibriert werden muss. Bei angemessener Behandlung ist die Leistung des einzelnen Verneblers jedoch über lange Zeit hin sehr gut reproduzierbar.

Eine Kalibrierung muss unter den gleichen Bedingungen erfolgen, unter denen der Provokationstest durchgeführt wird. Es ist für klinische Zwecke ausreichend, für einen gegebenen Druck des Antriebsgases und eine gegebene Strömungsgeschwindigkeit am Verneblerausgang den Gewichtsverlust des Verneblers pro Zeiteinheit zu ermitteln. Bei Aerosol-Dosimetern kann der Gewichtsverlust nach z.B. 20 Betätigungen zur Kalibrierung herangezogen werden. Diese Kalibrierung über den Gewichtsverlust ist ein anerkanntes Verfahren [3, 22]. Da sie bei längeren Verneblungszeiten die Verdampfung von Wasser aus der zu vernebelnden Lösung nicht berücksichtigt, müssen bei Provokationen mit wissenschaftlicher Fragestellung u.U. präzisere Messverfahren für die Verneblerleistung eingesetzt werden [14, 63]. Auf jeden Fall sollte die im Vernebler verbleibende Restmenge nach Inhalation sende verworfen werden [43].

Bei Verneblern mit intermittierender Aerosol-Erzeugung kann die Dosis ermittelt werden, indem jeder Vernebler vor und unmittelbar nach jedem Inhalationsschritt gewogen wird. Wegen der hierbei zu ermittelnden geringen Gewichts-differenz muss die Waage sowohl für das Gewicht des zu wiegenden Teils ausgelegt sein als auch eine hinreichende Genauigkeit haben (z.B. 0,001 g bei einem Wiegebereich von 200 g).

Bei Düsenverneblern sind Aerosol-Menge und -Eigenschaften vom Betriebsdruck abhängig. Düsenvernebler müssen daher bei konstantem Druck betrieben werden. Falls keine zentrale Gasversorgung benutzt wird, muss der Druckluftkompressor in der Lage sein, den Betriebsdruck über die gesamte Verneblungszeit aufrechtzuerhalten.

Die Mehrzahl der Düsenvernebler erzeugt ein polydisperses Aerosol mit einem medianen aerodynamischen Massendurchmesser (MMAD) von 1–4 µ [63]. Innerhalb dieses Bereichs hat eine Änderung des Partikeldurchmessers nur einen geringen Einfluss auf das Untersuchungsergebnis [59].

Die Benutzung einer Mund-Nasen-Maske ist nur dann sinnvoll, wenn gleichzeitig eine Nasenklemme getragen wird.

4.5 Arbeitsmedizinische Besonderheiten

Bronchiale Provokationstests bei Verdacht auf Allergen-bedingtes Berufsasthma sind insbesondere dann indiziert, wenn keine ausreichend zuverlässige diagnostische Aussage mit einfachen Untersuchungsverfahren möglich ist.

Bronchiale Provokationstests können mit Extrakten bzw. Lösungen von Berufsallergenen durchgeführt werden; dies wurde für einige Allergene wie z.B. Mehl, Tierhaare, Naturlatex, Platinsalze u.a. gezeigt. Daneben sind ein Reexpositionstest am Arbeitsplatz oder ein arbeitsplatzbezogener inhalativer Expositionstest möglich.

Beim Test am Arbeitsplatz muss sichergestellt sein, dass die potenziell Asthma induzierende Substanz auch tatsächlich vorhanden ist.

Beim arbeitsplatzbezogenen inhalativen Expositionstest werden im Labor die Arbeitsbedingungen so weit als möglich simuliert. Für viele Noxen sind Routinemethoden für die Generierung definierter Luftkonzentrationen und deren Messung noch zu entwickeln.

Reexpositionstests mit ausschließlich irritativ wirkenden Substanzen (z.B. Chlorgas, Ammoniak) sind in der Regel nicht indiziert.

Bei Provokationstests mit Substanzen, die sowohl irritativ als auch immunologisch wirken (z.B.

Isocyanate), sind irritativ wirkende Konzentrationen zu vermeiden. Dies ist durch Erfassung der Expositionintensität sicherzustellen. Bei Substanzen, bei denen eine Überwachung der Expositionintensität nicht möglich ist, sind Untersuchungen an einem Vergleichskollektiv wünschenswert.

Die Provokation mit Staub stellt eine Sonderform des arbeitsplatzbezogenen Expositionstests dar. Sie erfordert speziell konstruierte Expositionskammern oder -systeme; auch einfache Pulverinhalatoren können eingesetzt werden. Bei Provokationen mit staubförmigen Substanzen sollte vor der Testsubstanz eine geeignete Kontrollsubstanz, z.B. Laktosepulver, appliziert werden. Anschließend wird der als Krankheitsursache angesehene Arbeitsstoff in steigender Dosis (Konzentration) verabreicht [5].

Die Zeit der Exposition sollte (bei fehlender Reaktion) in der Regel 30–60 Minuten nicht unterschreiten. Besondere Bedeutung hat bei nicht standardisierten Tests die Erstellung der Zeit-Wirkungs-Kurve. Es wird empfohlen, nach einer positiven Reaktion in der ersten Stunde alle zehn Minuten die Lungenfunktion zu messen, danach in stündlichen Abständen bis mindestens acht Stunden nach Expositionsende.

PD Dr. Einhard Gonsior (†)

TEIL II UND LITERATUR FOLGEN
IN DER AUSGABE 5/2001

Personalia

PD Dr. Wolfgang Uter, Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), Institut an der Georg-August-Universität Göttingen, hat einen Ruf auf eine C3-Professur für Epidemiologie im Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen/Nürnberg angenommen. Der Vorstand der Bundesärztekammer hat **PD Dr. Axel Schnuch**, Leiter des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK), Institut an der Georg-August-Universität Göttingen, erneut für drei Jahre zum Ordentlichen Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft berufen.

Langener Wissenschaftspreis 2001

Das Paul-Ehrlich-Institut, Langen/Hessen, hat den Langener Wissenschaftspreis 2001 ausgeschrieben. Das Institut verleiht den Preis für hervorragende wissenschaftliche Arbeiten auf dem Gebiet der Infektionsmedizin, der Immunologie, der Hämatologie oder der Allergologie. Einzel- und Gruppenbewerbungen, bevorzugt von jüngeren Wissenschaftlern, sind in sechsfacher Ausfertigung bis zum **30.06.2001** an die Leitung des Paul-Ehrlich-Instituts Paul-Ehrlich-Straße 51–59 D-63225 Langen zu richten. Der Bewerbung sind ein Lebenslauf, eine Kurzbeschreibung des zu würdigenden Projektes sowie dazu relevante Publikationen beizufügen. Der von den Stadtwerken Langen GmbH gestifteten Preis ist mit 20.000 DM dotiert.