

Leitlinie für die Durchführung bronchialer Provokationstests mit Allergenen – Teil II

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie

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

FORTSETZUNG VON ALLERGO J 2001; 10: 193–9

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

4.6 Untersuchungsgang

4.6.1 Untersuchungszeit

Zur Ausschaltung von Einflüssen der zirkadianen Rhythmik sollte eine feste Uhrzeit für den Beginn von bronchialen Provokationstests festgelegt werden, vorzugsweise 9.00 Uhr.

4.6.2 Kontrolltag

Es ist wünschenswert, dass einem bronchialen Provokationstest mit Allergen ein Kontrolltag vorausgeht, damit der Spontanverlauf der Lungenfunktion mit den Ereignissen nach Provokation verglichen werden kann.

Idealerweise sollte am Kontrolltag die Lungenfunktionsmessung mit der gleichen Methode erfolgen, die beim Provokationstest benutzt wird. Es ist jedoch auch möglich, die Variabilität der Atemwegsobstruktion durch PEF-Monitoring zu erfassen.

Ein Provokationstest mit bronchokonstriktiven Stimuli (z.B. Histamin oder Methacholin) ist am Kontrolltag möglich. Wegen der letztlich unklaren Beziehung zwischen der Reagibilität gegenüber unspezifischen Stimuli und gegenüber Allergenen wird ein Provokationstest mit bronchokonstriktiven Stimuli vor einem Provokationstest mit Allergenen nicht zwingend gefordert. Ein solcher

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, Schmallebenberg

⁷ Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Berlin

Test ist allerdings ein wichtiges Hilfsmittel bei der Abschätzung der bronchialen Reagibilität, die in die Abschätzung der Anfangsdosis des Allergens mit eingeht.

4.6.3 Inhalationen

Die erste Inhalation erfolgt mit dem Lösungsmittel des Allergen-Extraktes. Es folgen Allergen-Inhalationen nach einem der unten genannten Dosierungsprotokolle (s. 4.7). Da die Sofortreaktion auf Allergen erst nach einem Zeitraum von 20 Minuten ihr Maximum erreichen kann, muss auch das geringste Anzeichen einer Reaktion Anlass zur Unterbrechung einer laufenden Inhalation sein und zu einer zusätzlichen Messung der Lungenfunktion führen. Wegen der relativ langsamen Ausbildung der Reaktion darf ein zeitlicher Abstand von 20 Minuten zwischen den einzelnen Inhalationsstufen nicht unterschritten werden (s. 3.4).

4.6.4 Lungenfunktionsprüfung

Der für die Untersuchung gewählte Lungenfunktionsparameter (sG_{aw}/sR_{aw} und/oder FEV_1) wird vor dem Test sowie jeweils sofort, zehn und 20 Minuten nach jeder Inhalation gemessen.

4.6.5 Positivkriterium

Der Test wird beendet, wenn nach Allergen-Inhalation

- sG_{aw} um 40% gegenüber dem Wert nach Lösungsmittelinhalation abgefallen ist und ein Absolutwert von $0,5 \text{ kPa}^{-1}\text{s}^{-1}$ unterschritten worden ist
 - bzw. sR_{aw} um 65% angestiegen ist und ein Absolutwert von $2,0 \text{ kPa}$ überschritten worden ist
 - oder FEV_1 um 20% abgefallen ist,
- jeweils im Vergleich zum Ausgangswert nach Inhalation des Lösungsmittels („Positivkriterium“).

4.6.6 Nachbeobachtung und Spätmessung

Der für den Provokationstest gewählte Lungenfunktionsparameter wird nach Abschluss der Inhalationen zu folgenden Zeitpunkten gemessen: nach einer Stunde, nach zwei Stunden, nach fünf bis acht Stunden. Parallel hierzu wird das seit Beginn des Kontrolltages geführte Peak-Flow-Protokoll mit stündlicher Messung während der Tagesstunden weitergeführt. Dies gilt auch dann, wenn keine Sofortreaktion aufgetreten ist, da es auch ohne vorausgegangene Sofortreaktion zu einer Spätreaktion kommen kann. Aus diesem Grunde soll eine Sofortreaktion nur dann mit einem Bronchospasmolytikum behandelt werden, wenn dies klinisch notwendig ist.

Nach der Spätmessung (fünf bis acht Stunden nach Inhalation) kann der Patient nach Hause ent-

lassen werden. Er ist zuvor in die Weiterführung der Peak-Flow-Kontrolle und in eventuelle Maßnahmen bei Auftreten einer Spätreaktion einzuweisen.

Sollte ausnahmsweise die Spätreaktion nicht berücksichtigt werden, so kann der Patient nach Gabe eines Bronchospasmolytikums sowie u.U. eines inhalativen Steroids (z.B. $800 \mu\text{g}$ Budesonid) entlassen werden. Das übliche Peak-Flow-Monitoring sollte trotzdem durchgeführt werden.

4.7 Dosierungsprotokolle

Die nachfolgende Aufzählung von Untersuchungsprotokollen ist nicht erschöpfend, da einige international publizierte Verfahren nicht mehr realisierbar sind, weil hierzu notwendige Komponenten nicht mehr zur Verfügung stehen.

4.7.1 Ruheatmungsprotokoll

Jede Inhalatstufe wird bei Ruheatmung (normales Atemvolumen und normale Atemfrequenz) für zwei Minuten durch den Mund inhaliert; eine Nasenklemme wird getragen.

Das Aerosol wird im Nebenschluss zu einem kontinuierlich arbeitenden Düsenvernebler für die Dauer von zwei Minuten inhaliert. Bei dem unten angegebenen Vorgehen werden insgesamt $0,52 \text{ ml}$ unverdünnter Allergen-Extrakt vernebelt.

Die Inhalation erfolgt über ein Mundstück. Zur Trennung von In- und Expirationsschenkel kann ein Rückschlagventil benutzt werden. Wenn keine Inhalationskabine benutzt wird, ist der Auslass des Systems mit einem Aerosol-Filter mit niedrigem Eigenwiderstand zu versehen, damit eine Kontamination des Untersuchungsraums vermieden wird [15, 40].

Der Untersuchungsgang ist z.B. folgender:

1. Unmittelbar vor Untersuchung werden je 5 ml Inhalat in sterilen Gefäßen vorbereitet: unverdünnter Allergen-Extrakt, Verdünnungsmittel des Extraktes, Verdünnungsreihe des Extraktes im Verhältnis $1 : 2$ bis zu der Verdünnung, die als sicher angesehen wird ($1 + 1$ bis z.B. $1 + 1023$). Alle Inhalate müssen vor Untersuchung mindestens 30 Minuten bei Raumtemperatur gelagert werden.
2. 3 ml des Inhalats (beginnend mit dem Lösungsmittel) werden steril (Spritze oder sterile Pipette) in den Vernebler überführt.
3. Spirometrie und/oder Plethysmographie zur Messung des Ausgangswertes werden durchgeführt. Die Abbruchschwellen für FEV_1 (Ausgangswert für $FEV_1 * 0,8$) und/oder sG_{aw}/sR_{aw} (Ausgangswert für $sG_{aw} * 0,6$ bzw. Ausgangswert für $sR_{aw} * 1,65$) werden berechnet.
4. Es wird ein DeVilbiss-646-Vernebler im Nebenstrom benutzt, wobei der Einatemschenkel zum Mundstück und der Ausatemschenkel in

ein Partikelfilter führen. Der Vernebler wird mit trockener Pressluft betrieben. Der Druckregler wird auf $3,5 \pm 0,1$ hPa eingestellt. Der Pressluftstrom ist während einer gesonderten Kalibrierung so eingestellt worden, dass der Vernebler $0,13 \pm 0,01$ mlmin⁻¹ des vorgelegten Inhalats vernebelt.

5. Der Patient wird angewiesen, zu entspannen und für zwei Minuten ruhig zu atmen. Eine Nasenklemme wird aufgesetzt und ein Wecker wird auf zwei Minuten eingestellt.
6. Der Patient wird angewiesen, den Vernebler aufrecht zu halten und das Mundstück in den Mund zu nehmen. Vernebler und Wecker werden gestartet.
7. Der Patient wird beobachtet, damit sichergestellt ist, dass er bequem und ruhig atmet und den Vernebler nicht kippt.
8. Nach genau zwei Minuten werden die Pressluft abgestellt und dem Patienten der Vernebler abgenommen.
9. FEV₁ und/oder sG_{aw}/sR_{aw} werden sofort, zehn und 20 Minuten nach Verneblungsende gemessen. Bei der Messung des Ausgangswertes und der Messung nach Erreichen des Positivkriteriums (s. 4.6.5) werden Dreifachmessungen durchgeführt, ansonsten genügen Einfachmessungen.
10. Auf jeder Dosisstufe werden der höchste FEV₁- und/oder sG_{aw}- bzw. der niedrigste sR_{aw}-Wert protokolliert.
11. Wenn FEV₁ und/oder sG_{aw}/sR_{aw} das Positivkriterium (s. 4.6.5) nicht erreicht haben, wird der Vernebler entleert, mit 3 ml der nächsthöheren Inhalatkonzentration beschickt, und die Schritte 5–10 werden wiederholt.
12. Wenn das Positivkriterium (s. 4.6.5) erreicht oder die Endkonzentration inhaliert worden sind, werden eventuelle Symptome (Husten, Atemnot, extrapulmonale Erscheinungen) dokumentiert. Es folgen keine weiteren Allergen-Inhalationen. Bei sehr starker Bronchialobstruktion kann ein kurz wirkendes Bronchospasmolytikum inhalativ verabreicht werden. Die Lungenfunktionsprüfungen sofort, zehn und 20 Minuten nach Inhalationsende erfolgen in der üblichen Weise.
13. Zum weiteren Untersuchungsgang s. 4.8.

4.7.2 Reservoirprotokoll

Möglicherweise ist auch die vom Arbeitskreis Bronchiale Provokationstests [4] angegebene Reservoirmethode für Provokationstests mit Allergenen geeignet. Da hierzu jedoch noch keine Erfahrungen vorliegen, kann keine Empfehlung für oder gegen dieses Protokoll gegeben werden.

4.7.3 Dosimeterprotokoll

Ein Dosimeter ist ein automatisches Ventilsystem, das es ermöglicht, von einem Düsenvernebler (DeVilbiss Nr. 646 bei 1,4 hPa Arbeitsdruck) erzeugtes Aerosol ausschließlich während der Inspiration zu applizieren. Ein Strömungsfühler aktiviert zu Inspirationsbeginn ein Magnetventil, das den Vernebler mit einer Druckluftquelle für eine Zeit von ca. 0,6 Sekunden verbindet, so dass ein Aerosol-Stoß mit Verneblung von 9,0 µl erfolgt [9]. Das Dosimeter muss bezüglich Arbeitsdruck und Verneblungszeit kalibrierbar sein; sein Steuerventil muss in unmittelbarer Verneblernähe liegen. Der Aerosol-Bolus wird während einer tiefen Inspiration für die Dauer von fünf Sekunden durch den Mund inhaliert, ohne dass bei voller Inflation der Atem angehalten wird [9, 59].

Abweichende Dosimeter können verwendet werden. Die damit erzielten Ergebnisse sollten an der Originalmethode [9] validiert werden.

Bei freier Ausatmung muss der Inhalationsvorgang in einer zwangsentlüfteten Inhalationskabine erfolgen.

Das für Methacholin- und Allergen-Provokationen angegebene Originalprotokoll [9] muss in Anlehnung an Rosenthal et al. [58] dahin gehend modifiziert werden, dass auf jeder Dosisstufe 30 Atemzüge inhaliert werden. Bei fünf Atemzügen pro Dosisstufe, wie im Originalprotokoll angegeben, werden pro Stufe 45 µg Inhalat vernebelt, was für Provokationen mit Pharmaka, deren Konzentration nahezu beliebig hergestellt werden kann, ausreichend ist, nicht jedoch für handelsübliche Allergen-Extrakte. Für diese muss das Protokoll die Inhalation von ca. 500 µg unverdünnten Extraktes in der höchsten Inhalatkonzentration erlauben. Durch die Modifikation beträgt die pro Dosisstufe vernebelte Inhalatmenge 270 µl. Beim unten angegebenen Vorgehen werden so insgesamt 0,54 ml unverdünnter Allergen-Extrakt vernebelt; die Dosierung ist damit der des unter 4.7.1 dargestellten Ruheatmungsprotokolls vergleichbar.

Die Menge des vernebelten Inhalats sollte auf jeden Fall als Menge des unverdünnten Allergen-Extraktes in Milligramm angegeben werden. Eine Angabe in Atemeinheiten (breath units, BU) ist sehr unzuverlässig, da die tatsächliche Abgabe der einzelnen Dosimeter beträchtlich von der vereinbarten Norm (9,0 µl, [9]) abweichen kann.

Der Untersuchungsgang ist z.B. folgender:

1. Ein kalibriertes (s. 4.4) Dosimeter wird vorbereitet und geprüft.
2. Unmittelbar vor Untersuchung werden je 5 ml Inhalat in sterilen Gefäßen vorbereitet: unverdünnter Allergen-Extrakt, Verdünnungsmittel des Extraktes, Verdünnungsreihe des Extraktes im Verhältnis 1 : 2 bis zu der Verdünnung, die

als sicher angesehen wird (1 + 1 bis z.B. 1 + 1023). Alle Inhalate müssen vor Untersuchung mindestens 30 Minuten bei Raumtemperatur gelagert werden.

3. 2 ml des Inhalats (beginnend mit dem Lösungsmittel) werden steril (Spritze oder sterile Pipette) in den Vernebler überführt.
4. Spirometrie und/oder Plethysmographie zur Messung des Ausgangswertes werden durchgeführt. Die Abbruchschwellen für FEV₁ (Ausgangswert für FEV₁ * 0,8) und/oder sG_{aw}/sR_{aw} (Ausgangswert für sG_{aw} * 0,6 bzw. Ausgangswert für sR_{aw} * 1,65) werden berechnet.
5. Der Patient wird in die Inhalationskabine gesetzt.
6. Das Dosimeter wird kurz aktiviert, so dass eine sichtbare Aerosol-Wolke abgegeben wird.
7. Der Patient wird aufgefordert, den Vernebler aufrecht zu halten und das Mundstück in den Mund zu nehmen. Während der gesamten Untersuchung ist er zu beobachten, damit er die Inhalation korrekt durchführt und den Vernebler nicht kippt. Der Patient sollte eine Nasenklammer tragen.
8. Der Patient inhaliert aus der Ruheatmung heraus, beginnend bei FRC, langsam und tief aus dem Vernebler. Das Dosimeter wird entweder automatisch oder manuell nach Inhalationsbeginn aktiviert. Der Patient soll langsam weiter inhalieren (etwa fünf Sekunden für einen Atemzug) bis TLC erreicht ist. Die Ausatmung beginnt sofort ohne endinspiratorische Pause.
9. Schritt 8 wird wiederholt, bis 30 Atemzüge inhaliert worden sind.
10. FEV₁ und/oder sG_{aw}/sR_{aw} werden sofort, zehn und 20 Minuten nach Verneblungsende gemessen. Bei der Messung des Ausgangswertes und der Messung nach Erreichen des Positivkriteriums (s. 4.6.5) werden Dreifachmessungen durchgeführt, ansonsten genügen Einfachmessungen.
11. Auf jeder Dosisstufe werden der höchste FEV₁- und/oder sG_{aw}- bzw. der niedrigste sR_{aw}-Wert protokolliert.
12. Wenn FEV₁ und/oder sG_{aw}/sR_{aw} das Positivkriterium (s. 4.6.5) nicht erreicht haben, wird der Vernebler entleert, mit 2 ml der nächsthöheren Inhalatkonzentration beschickt, und die Schritte 7–11 werden wiederholt.
13. Wenn das Positivkriterium (s. 4.6.5) erreicht oder die Endkonzentration inhaliert worden ist, werden eventuelle Symptome (Husten, Atemnot, extrapulmonale Erscheinungen) dokumentiert. Es folgen keine weiteren Allergen-Inhalationen. Bei sehr starker Bronchialobstruktion kann ein kurz wirkendes Bron-

chospasmolytikum inhalativ verabreicht werden. Die Lungenfunktionsprüfungen sofort, zehn und 20 Minuten nach Inhalationsende erfolgen in der üblichen Weise.

14. Zum weiteren Untersuchungsgang s. 4.8.

4.7.4 Therapieverneblerprotokoll („Frankfurter Methode“)

Die Untersuchung muss in einer Inhalationskabine erfolgen.

Für jede Inhalationsstufe (Lösungsmittel und Allergen-Verdünnungen) wird ein handelsüblicher Düsenvernebler (z.B. Heyer-Prallhelmvernebler oder Pari-Vernebler) mit 1,5 ml Inhalat befüllt. Pressluft mit konstantem Druck (z.B. 2 hPa) dient als Energiequelle. Vor Inhalationsbeginn wird der gefüllte Vernebler gewogen (s. 4.4).

Die Inhalation erfolgt bei Ruheatmung, indem der Patient zunächst frei in den Untersuchungsraum ausatmet, dann das Verneblermündstück unter dichtem Abschluss mit den Lippen in den Mund nimmt, den Vernebler durch Knopfdruck aktiviert und ein normales Atemzugvolumen inhaliert. Der Vorgang wird mit einer freien Exhalation beendet. Er wird so lange wiederholt, bis kein sichtbares Aerosol mehr erzeugt wird. Danach werden der Vernebler erneut gewogen und aus der Gewichts Differenz der Inhalatverbrauch ermittelt [30]. Da bei diesem Verfahren stets eine mehr oder weniger große Restmenge im Vernebler verbleibt, ist die Ermittlung der tatsächlich vernebelten Inhalatmenge durch Auswiegen erforderlich. Bei dem unten angegebenen Vorgehen wird Allergen-Aerosol aus ca. 0,8 ml unverdünntem Allergen-Extrakt vernebelt.

Der Untersuchungsgang ist z.B. folgender:

1. Unmittelbar vor Untersuchung werden je 3 ml Inhalat in sterilen Gefäßen vorbereitet: unverdünnter Allergen-Extrakt, Verdünnungsmittel des Extraktes, Verdünnungsreihe des Extraktes im Verhältnis 1 : 2 bis zu der Verdünnung, die als sicher angesehen wird (1 + 1 bis z.B. 1 + 1023). Alle Inhalate müssen vor Untersuchung mindestens 30 Minuten bei Raumtemperatur gelagert werden.
2. 1,5 ml des Inhalats (beginnend mit dem Lösungsmittel) werden steril (Spritze oder sterile Pipette) in den Vernebler überführt. Der gefüllte Vernebler (bzw. sein Vorratsgefäß) wird mit einer Genauigkeit von 0,001 g gewogen, das Gewicht wird notiert.
3. Spirometrie und/oder Plethysmographie zur Messung des Ausgangswertes werden durchgeführt. Die Abbruchschwellen für FEV₁ (Ausgangswert für FEV₁ * 0,8) und/oder sG_{aw}/sR_{aw} (Ausgangswert für sG_{aw} * 0,6 bzw. Ausgangswert für sR_{aw} * 1,65) werden berechnet.
4. Es wird ein Heyer-Prallhelmvernebler im

- Hauptstrom benutzt, wobei der Patient zur Inspiration das Verneblermundstück in den Mund nimmt und nach Inspirationsbeginn einen Druckknopf zur Vernebleraktivierung betätigt. Der Vernebler wird mit trockener Pressluft betrieben. Der Druckregler wird auf $2,0 \pm 0,1$ hPa eingestellt.
5. Dem Patienten wird eine Nasenklemme aufgesetzt.
 6. Der Patient wird angewiesen, den Vernebler aufrecht zu halten, das Mundstück in den Mund zu nehmen und mit der Inhalation zu beginnen.
 7. Der Patient inhaliert bei normalem Atemzugvolumen und normaler Atemfrequenz aus dem Mundstück des Verneblers. Zur Exhalation geht der Patient vom Mundstück ab und atmet frei in die Inhalationskabine aus.
 8. Der Patient wird beobachtet, damit sichergestellt ist, dass er bequem und ruhig atmet und den Vernebler nicht kippt.
 9. Wenn im Vernebler kein sichtbarer Aerosol-Nebel mehr erzeugt wird, werden die Inhalation beendet und dem Patienten der Vernebler abgenommen.
 10. Der Vernebler wird gewogen. Aus der Gewichts Differenz vor und nach Inhalation wird die abgegebene Inhalatmenge für diese Dosisstufe ermittelt. Diese Menge wird notiert.
 11. FEV₁ und/oder sG_{aw}/sR_{aw} werden sofort, zehn und 20 Minuten nach Verneblungsende gemessen. Bei der Messung des Ausgangswertes und der Messung nach Erreichen des Positivkriteriums (s. 4.6.5) werden Dreifachmessungen durchgeführt, ansonsten genügen Einfachmessungen.
 12. Auf jeder Dosisstufe werden der höchste FEV₁- und/oder sG_{aw}- bzw. der niedrigste sR_{aw}-Wert protokolliert.
 13. Wenn FEV₁ und/oder sG_{aw}/sR_{aw} das Positivkriterium (s. 4.6.5) nicht erreicht haben, wird der Vernebler entleert, mit 1,5 ml der nächsthöheren Inhalatkonzentration beschickt, und die Schritte 6–12 werden wiederholt.
 14. Wenn das Positivkriterium (s. 4.6.5) erreicht oder die Endkonzentration inhaliert worden sind, werden eventuelle Symptome (Husten, Atemnot, extrapulmonale Erscheinungen) dokumentiert. Es folgen keine weiteren Allergen-Inhalationen. Bei sehr starker Bronchialobstruktion kann ein kurz wirkendes Bronchospasmolytikum inhalativ verabreicht werden. Die Lungenfunktionsprüfungen sofort, zehn und 20 Minuten nach Inhalationsende erfolgen in der üblichen Weise.
 15. Die inhalierte Gesamtdosis wird durch Be-

rechnung der Teildosen für jede Dosisstufe (Inhalatmenge geteilt durch Verdünnungsverhältnis) und anschließendes Aufsummieren ermittelt.

16. Zum weiteren Untersuchungsgang s. 4.8.

4.8 Nachbeobachtungsprotokoll

Die *Nachbeobachtung* wird bei allen Dosierungsprotokollen in gleicher Weise durchgeführt.

- Zur Nachbeobachtung werden ab Ende der Inhalationen bis zum Ablauf der 24-Stunden-Frist stündlich Peak-Flow-Messungen durchgeführt.
- FEV₁ und/oder sG_{aw}/sR_{aw} werden eine Stunde und zwei Stunden nach Inhalationsende bestimmt.
- Der Patient kann jetzt das Labor verlassen, muss sich aber weiterhin in der Nähe aufhalten. Ausnahmsweise kann der Patient nach inhalativer Gabe eines Bronchospasmolytikums und eines Kortikosteroids nach Hause entlassen werden. Das Peak-Flow-Monitoring muss jedoch weitergeführt werden (s. unten).
- Fünf bis acht Stunden nach Inhalationsende werden erneut FEV₁ und/oder sG_{aw}/sR_{aw} gemessen (*Spätmessung*).
- Der Patient wird nochmals über das Peak-Flow-Monitoring und das Verhalten bei einer Verschlechterung des Messwertes und/oder bei Auftreten von Beschwerden instruiert. Er wird aus der Beobachtung entlassen.

5. Definition der Reaktion

Bei *qualitativer Auswertung* lautet die Beurteilung der Sofortreaktion „positiv“, wenn nach einer Inhalationsstufe oder bis zu zwei Stunden nach der letzten Allergen-Inhalation das Positivkriterium (s. 4.6.5) erreicht worden ist; andernfalls lautet die Beurteilung „negativ“.

Die Beurteilung der Spätreaktion lautet „positiv“, wenn zwei bis acht Stunden nach der letzten Allergen-Inhalation das Positivkriterium erreicht worden ist; andernfalls lautet die Beurteilung „negativ“.

Bei *quantitativer Auswertung* ist das Ausmaß der Sofortreaktion definiert als die maximale Verschlechterung des benutzten Lungenfunktionsparameters gegenüber dem Ausgangswert (maximaler prozentualer Abfall von FEV₁ und/oder sG_{aw} bzw. Anstieg von sR_{aw}) innerhalb der ersten beiden Stunden nach Allergen-Inhalation.

Das Ausmaß der Spätreaktion ist definiert als die maximale Verschlechterung des Lungenfunktionsparameters zwei bis acht Stunden nach Provokation.

Bei bronchialen Provokationstests mit Allergenen kann nach Allergen-Inhalation starker Husten auftreten, ohne dass das Positivkriterium erfüllt ist. Dies kommt besonders bei Patienten mit nur geringgradig erhöhter bronchialer Reagibilität vor

[46]. Treten Husten oder extrapulmonale Symptome im Verlauf einer Provokation auf, so ist diese zu beenden und als „klinisch positiv“ zu werten. Die Symptome sind zu dokumentieren.

Husten als isolierte Manifestation der Spätreaktion ist bisher nicht beschrieben worden.

Die Sofortreaktion kann auch als $PC_{xx;Allergen}$ [16] oder $PD_{xx;Allergen}$ [24] ausgedrückt werden. „xx“ gibt hierbei die prozentuale Änderung des Lungenfunktionsparameters an.

Eine durch Allergen-Exposition ausgelöste Zunahme der bronchialen Reaktivität wird im Allgemeinen entweder als die Abnahme von PC_{20} oder als das Verhältnis von PC_{20} vor und nach Provokation definiert.

6. Analyse und Interpretation

6.1 Interpretation der Reaktion

Die bronchiale Reaktion auf Allergen kann qualitativ, als Dosis-Wirkungs-Beziehung oder als Zeit-Wirkungs-Beziehung betrachtet werden. Die qualitative Interpretation hat ihren Platz bei klinischer Fragestellung, bei welcher geklärt werden soll, ob eine Sensibilisierung „manifest und pathogen“ [34] ist, d.h. praktische Relevanz besitzt.

Quantitative Vergleiche können nur dann angestellt werden, wenn genau die gleiche Allergen-Dosis verabreicht wurde. Üblicherweise werden Zeit-Wirkungs-Beziehungen über die maximale Reaktion zu einem vorgegebenen Zeitpunkt ausgewertet. Dies kann sowohl für die Früh- wie auch die Spätreaktion angewendet werden.

Eine Alternative stellt die Bestimmung der Fläche unter der Dosis-Wirkungs-Kurve [1] dar.

6.2 Reproduzierbarkeit

Über die Reproduzierbarkeit der Reaktion werden unterschiedliche Angaben gemacht:

Nach Kopferschmitt-Kubler et al. [44] sind die Steigung der Dosis-Wirkungs-Kurve und PD_{20FEV1} gut reproduzierbar. Nach Inman et al. [37] kann die maximale Reaktion nach Allergen-Inhalation sowohl in der Sofort- als auch in der Spätreaktion mit etwa $\pm 23\%$ reproduziert werden.

Mit reproduzierbaren Untersuchungen kann nur dann gerechnet werden, wenn das benutzte Protokoll in allen Voraussetzungen und Punkten peinlich genau eingehalten wird.

Die Reproduzierbarkeit muss mit anerkannten statistischen Verfahren analysiert werden [10, 42].

6.3 Einsatz zu Forschungszwecken

Die pharmakologische Beeinflussung der Allergen-induzierten Reaktion ist ein Modell bei der Entwicklung antiasthmatischer Pharmaka. Es muss allerdings grundsätzlich hinterfragt werden, ob die Unterdrückung der durch Provokation erzeugten

Effekte repräsentativ für die klinische Wirksamkeit ist.

Durch bronchiale Provokationstests mit Allergenen wird eine bronchiale Entzündungsreaktion induziert oder verstärkt, die mit einer vorübergehenden bronchialen Hyperreaktivität einhergeht. Diese Entzündungsreaktion spielt eine wesentliche Rolle für das Verständnis der Pathophysiologie des Asthma bronchiale [13, 51].

Neben der inhalativen Applikation wird für diese und ähnliche Fragestellungen die segmentale Provokation mit endoskopischer Applikation eingesetzt.

7. Fazit

Obwohl methodische Fragen kein Selbstzweck sind, sind sie sowohl bei klinischen Entscheidungen als auch in der Forschung von Bedeutung. Es ist offensichtlich, dass diese Leitlinie nicht alle Dilemmata auf dem Gebiet der bronchialen Provokationstests mit Allergenen löst. Es müssen noch zahlreiche nicht abgedeckte oder kontrovers diskutierte Fragen geklärt werden.

Konsequenterweise sollten die Verbesserung und Standardisierung von bronchialen Provokationstests ein ständiges Bemühen sein. In der Folge sollen einige der geklärten und einige der offenen Probleme dargestellt werden.

7.1 Allgemeines

- Provokationstests sind als sicher anzusehen, wenn sie entsprechend dieser Leitlinie durchgeführt werden.
- Standardisierte und validierte Untersuchungsprotokolle sollten benutzt werden, denn sie gestatten den Vergleich mit publizierten Daten.
- Neu entwickelte und möglicherweise bessere Methoden sollten in Bezug auf Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit mit den jetzigen Standardverfahren überprüft werden.

7.1.1 Methodik

- Für Forschungszwecke muss die Verneblerleistung für jedes einzelne Gerät bekannt sein. Bei kurzen Verneblungszeiten kann die Dosismittlung auch durch Auswiegen vor und nach Inhalation erfolgen.
- Für Forschungszwecke sollte immer derselbe Vernebler unter identischen Randbedingungen (Betriebsdruck, Füllvolumen, Verneblungsdauer) benutzt werden.
- Es sind drei Protokolle standardisiert (Ruheatmungsmethode, Dosimetermethode, Frankfurter Methode).
- Für das Ruheatmungsprotokoll werden eine zweiminütige Inhalation, eine Verneblerleistung von 0,13 ml/min und verdoppelte Konzentra-

tionen empfohlen.

- Für das Dosimeterprotokoll sollten verdoppelte Konzentrationen mit 30 Atemzügen von 9 µl pro Inhalationsstufe benutzt werden.
- FEV₁ und/oder sG_{aw} bzw. SR_{aw} sind die Lungenfunktionsmessmethoden der Wahl.
- Die Anfangskonzentration des Allergen-Extraktes muss aufgrund der individuellen Verhältnisse des Patienten festgelegt werden.

7.2 Forschungsbedarf

- Ist der Ausfall eines bronchialen Provokationstests mit Allergen aus dem Ergebnis eines Provokationstests mit Histamin oder Methacholin und dem Ergebnis einer Hauttitration mit dem in Frage stehenden Allergen quantitativ vorher-sagbar?
- Welche Allergen-Dosis führt zu sicheren, spezifischen und sensitiven Provokationsergebnissen; d.h., wie ist die Allergen-Dosis zu ermitteln, die den natürlichen Expositionsbedingungen entspricht?
- Es besteht Forschungsbedarf hinsichtlich der Ver-

gleichbarkeit der hier angeführten Methoden.

- Allergen-Extrakte müssen standardisiert bzw. vorhandene Standards angewandt werden.
- Die Effekte einer medikamentösen Begleittherapie müssen untersucht werden.

7.3 Weiterentwicklung der Leitlinie

Diese Leitlinie sollte in fünf Jahren auf Aktualität überprüft werden. Bis dahin sollten formalisierte Verfahren der Evidenzbeurteilung in den Erstellungsprozess eingeführt werden.

Durch Kommentare und Vorschläge haben zu dieser Leitlinie beigetragen: X. Baur (Hamburg), K.-Ch. Bergmann (Bad Lippspringe), P. Ganshorn (Münnerstadt), R. Köbrich (Höchberg), G. Kröll (Frankfurt), G. Müller (Wedel), A. Paap (Reinbek).

Diese Leitlinie wurde erarbeitet vom gemeinsamen Arbeitskreis „Bronchiale Provokationstests“ der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie und der Sektion Allergologie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie.

Literatur

1. **Aalbers R, Kauffman HF, Koëter GH, Postma DS, Vries K de, Monchy GJR de.** Dissimilarity in methacholine and adenosine 5'-monophosphate responsiveness 3 and 24 hours after allergen challenge. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 352–7.
2. **Aas K.** The Bronchial Provocation Test. Springfield: Thomas, 1975.
3. **American Thoracic Society.** Guidelines for methacholine and exercise challenge testing – 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 309–29.
4. **Arbeitskreis Bronchiale Provokationstests.** Leitlinien für die Durchführung bronchialer Provokationstests mit pharmakologischen Substanzen. *Pneumologie* 1998; 52: 214–20.
5. **Baur X, Huber H, Degens PO, Allmers H, Ammon J.** Relation between occupational asthma case history, bronchial methacholine challenge and specific challenge test in patients with suspected occupational asthma. *Am J Ind Med* 1998; 33: 114–22.
6. **Bruce CA, Rosenthal RR, Lichtenstein LM, Norman PS.** Diagnostic tests in ragweed-allergic asthma. A comparison of direct skin tests, leukocyte histamine release, and quantitative bronchial challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 53: 230–9.
7. **Bryant DH, Burns MW.** Bronchial histamine reactivity: its relationship to the reactivity of the bronchi to allergens. *Clin Allergy* 1976; 6: 523–32.
8. **Bryant DH, Burns MW, Lazarus L.** The correlation between skin tests, bronchial provocation tests and the serum level of IgE specific for common allergens in patients with asthma. *Clin Allergy* 1975; 5: 145–57.
9. **Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, Sheffer AL, Spector SL, Townley RG.** Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 56: 323–7.
10. **Chinn S.** Repeatability and method comparison. *Thorax* 1991; 46: 454–6.
11. **Cockcroft DW.** Bronchial inhalation test II. *Ann Allergy* 1987; 59: 89–99.
12. **Cockcroft DW.** Airway hyperresponsiveness: therapeutic implications. *Ann Allergy* 1987; 59: 405–14.
13. **Cockcroft DW.** Modulation of airway responsiveness. *Ann Allergy* 1988; 60: 465–71.
14. **Cockcroft DW, Hurst TS, Gore BP.** Importance of evaporative water losses during standardized nebulized inhalation provocation tests. *Chest* 1989; 96: 505–8.
15. **Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JA, Hargreave FE.** Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7: 235–43.
16. **Cockcroft DW, Murdock KY, Kirby J, Hargreave FE.** Prediction of airway responsiveness to allergen from skin sensitivity to allergen and airway responsiveness to histamine. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 264–7.
17. **Cockcroft DW, Ruffin RE, Dolovich J, Hargreave FE.** Allergen-induced increase in nonallergic bronchial reactivity. *Clin Allergy* 1977; 7: 503–13.
18. **Cropp GJA, Bernstein IL, Boushey HA, Hyde RW, Rosenthal RR, Spector SL, Townley RG.** Guidelines for bronchial inhalation challenges with pharmacologic and antigenic agents. *ATS News* 1980; spring: 11–9.
19. **Dierkes-Globisch A, Merget R, Bergmann E-M, Schultze-Werninghaus G.** Fehlende Assoziation von Hautsensibilisierung, spezifischer und unspezifischer bronchialer Reaktivität beim Hausstaubmilbenasthma. *Allergo J* 1997; 6: 127–32.
20. **Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, Beasley CRW, Twentymann OP, Howarth PH, Holgate ST.** Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 434–57.
21. **Durham SR, Craddock CF, Cookson WO, Benson MK.** Increases in airway responsiveness to histamine precede allergen-induced responses. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 764–70.
22. **Eiser NM.** Bronchial provocation tests. In: Nadel JA, Pauwels R, Snashdall PD, eds. *Bronchial Hyperresponsiveness*. Oxford – London – Edinburgh – Boston – Palo Alto – Melbourne: Blackwell, 1987: 173–254.
23. **Eiser NM, Kerrebijn KF, Quanjer PH.** Guidelines for standardization of bronchial challenges with (nonspecific) bronchoconstricting agents. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; 19: 495–514.
24. **Frølund L, Madsen F, Scharling B, Heinig JH, Svendsen UG.** Bronchial allergen challenge: dose versus concentration. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 219–25.

25. **Fuchs E, Gronemeyer W.** Die Beziehung von Provokationstesten zu Anamnese und Hautreaktion beim Asthma bronchiale. 1959; 848–51.
26. **Gayraud P, Orehek J, Grimaud C, Charpin J.** Bronchoconstrictor effects of a deep inspiration in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 433–9.
27. **Gimeno F, Berg WC, Sluiter HJ, Tammeling GJ.** Spirometry-induced bronchial obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1972; 105: 68–74.
28. **Gonsior E.** Richtlinien für die Durchführung von bronchialen Provokationen mit Allergenen und pharmakodynamischen Substanzen bei obstruktiven Atemwegserkrankungen. *Allergologie* 1984; 7: 238–42.
29. **Gonsior E.** Bronchialtest. In: Fuchs E, Schulz K-H, Hrsg. *Manuale allergologicum*. Deisenhofen: Dustri Verlag Dr. Karl Feistle, 1995: IV,8.1–13.
30. **Gonsior E, Krüger M, Meier-Sydow J.** Influence of physiological method and criterion of evaluation on results of bronchial antigen provocation tests. In: Herzog H, Hrsg. *Asthma*, Bd 14, 1980: 104–8.
31. **Gonsior E, Meier-Sydow J, Thiel C.** Routine application of bodyplethysmography in bronchial antigen challenge. *Bull Physiopath Respir* 1972; 8: 519–20.
32. **Gronemeyer W, Fuchs E.** Der inhalative Antigen-Pneumometrie-Test als Standard-Methode in der Diagnose allergischer Krankheiten. *Int Arch Allergy* 1959; 14: 217–40.
33. **Hansen K.** Die spezielle Diagnostik bei allergischen Krankheiten. In: Berger W, Hansen K, Hrsg. *Allergie*. Leipzig: Thieme, Leipzig, 1940: 256–7.
34. **Hansen K.** Die spezielle Diagnostik bei allergischen Krankheiten. In: Berger W, Hansen K, Hrsg. *Allergie*. Leipzig: Thieme, 1940: 265–6.
35. **Hargreave KF, Fink JN, Cockcroft DW, Fish JE, Holgate EH, Roberts RS, Shapiro D, Sheppard D.** The role of broncho-provocation. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 517–24.
36. **Harris LH.** Experimental reproduction of mold allergy. *J Allergy* 1941; 12: 279–89.
37. **Inman MD, Watson R, Cockcroft DW, Wong BJ, Hargreave FE, O'Byrne PM.** Reproducibility of allergen-induced early and late asthmatic responses. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1191–5.
38. **Jeffrey PK.** Morphology of the airway wall in asthma and in chronic pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1152–8.
39. **Jörres R, Nowak D, Magnussen H, Speckin P, Koschyk S.** The effect of ozone exposure on allergen responsiveness in subjects with asthma or rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 56–64.
40. **Juniper EF, Frith PA, Dunnett C, Cockcroft DW.** Reproducibility and comparison of response to inhaled histamine and methacholine. *Thorax* 1978; 33: 705–10.
41. **Kappos A, Gonsior E, Schultze-Werninghaus G, Giese D.** Zur Interpretation der Unterschiede bei plethysmographischer oder oszillatorischer Bestimmung des Atemwiderstandes. *Prax Pneumol* 1981; 35: 772–5.
42. **Knox AJ, Wisniewski A, Cooper S, Tattersfield AE.** A comparison of the Yan and a dosimeter method for methacholine challenge in experienced and unexperienced subjects. *Eur Respir J* 1991; 4: 497–502.
43. **Kongerud J, Soyseth V, Johansen B.** Room temperature influences output from the Wright nebulizer. *Eur Respir J* 1989; 2: 681–4.
44. **Kopferschmitt-Kubler MC, Bigot H, Pauli G.** Allergen bronchial challenge tests: variability and reproducibility of the early response. *J Allergy* 1987; 80: 730–40.
45. **Löwenstein H.** Report on behalf of the International Union of Immunological Societies (IUIS) Allergen Standardization Subcommittee. *Arb Paul Ehrlich Inst* 1983; 63: Suppl 4: 542–5.
46. **McFadden ER Jr.** Exertional dyspnea and cough as preludes to acute attacks of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1975; 292: 555–9.
47. **Melillo G, Aas K, Cartier A, Davies RJ, Debelic M, Dreborg S, Kerrebijn KF, Lassen A, Pinto Mendes J, Rizzo A, Rosenthal RR, Tateishi S, Cooscio R.** Guidelines for the standardization of bronchial provocation tests with allergen. An update by an international committee. *Allergy* 1991; 46: 321–9.
48. **Melielo G, Bonini S, Cocco G, Davies RJ, Monchy JGR de, Frølund L, Pelikan Z.** Provocation tests with allergens (Report). *Allergy* 1997; 52: Suppl 35: 5–36.
49. **Mergert R, Dierkes A, Rueckmann A, Bergmann E-M, Schultze-Werninghaus G.** Absence of relationship between degree of nonspecific and specific bronchial responsiveness in occupational asthma due to platinum salts. *Eur Respir J* 1996; 9: 211–6.
50. **Newball HH.** The unreliability of the maximal midexpiratory flow as an index of acute airway changes. *Chest* 1975; 67: 311–4.
51. **O'Byrne PM.** Allergen-induced airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 119–27.
52. **Olive JT, Hyatt RE.** Maximal expiratory flow and total respiratory resistance during induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1972; 106: 366–76.
53. **Österreichische Gesellschaft für Lungenerkrankungen und Tuberkulose.** Empfehlungen zur Standardisierung der inhalativen Provokation zur Messung der unspezifischen bronchialen Reagibilität. *Prax Klin Pneumol* 1986; 40: 356–64.
54. **Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, Bonini S, Canonica GW, Romagnani S, Tursi A, Zanussi C.** Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 96: 580–7.
55. **Pliss LB, Ingenito EP, Ingram RH.** Responsiveness, inflammation, and effects of deep breaths on obstruction in mild asthma. *J Appl Physiol* 1989; 66: 2298–304.
56. **Popa V, Teculescu D, Stănescu D, Gavrilăscu N.** The value of inhalation tests in perennial bronchial asthma. *J Allergy* 1968; 42: 130–9.
57. **Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R.** Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J* 1993; 6: Suppl 16: 4–39.
58. **Rosenthal RR, Bruce CA, Lichtenstein LL, Norman PS.** The role of inhalation challenge. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1975; 49: 89–94.
59. **Ryan G, Dolovich MB, Obminski G, Cockcroft DW, Juniper EF, Hargreave FE, Newhouse MT.** Standardization of inhalation provocation tests: influence of nebulizer output, particle size and method of inhalation. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 156–61.
60. **Scott GR, Küng M.** How many spirometers for a histamine challenge? *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 268–71.
61. **Spector SL, Farr R.** Bronchial inhalation challenge with antigens. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64: 580–6.
62. **Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, Juniper EF, Malo J-L.** Airway responsiveness: standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J* 1993; 6: Suppl 16: 53–83.
63. **Sterk PJ, Plomp A, Vate JF van d, Quanjer PH.** Physical properties of aerosols produced by several jet and ultrasonic nebulizers. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1984; 20: 65–72.
64. **Stevens FA.** A comparison of pulmonary and dermal sensitivity to inhaled substances. *J Allergy* 1934; 5: 285–7.
65. **Summers QA.** Inhaled drugs and the lung. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 259–68.
66. **WHO Expert Committee on Biological Standardization.** Guidelines for the preparation and establishment of reference materials and reference reagents for biological substances (Forschungsbericht). Geneva: WHO, 1978.

PD Dr. Einhard Gonsior (†)

c/o DGAI-Geschäftsstelle, Frau E. Ratzinger