

meinen keine allergenspezifischen praktischen Konsequenzen wie gezielte Karenz, prophylaktische Pharmakotherapie oder gar Hyposensibilisierung. Der Patient ist aber auf das Bestehen einer atopischen Diathese und die sich daraus ergebenden Konsequenzen hinzuweisen.

Literatur in der Original-Leitlinie, z.B. unter www.gpaev.de, Gemeinsame Leitlinien

Dr. med. Peter J. Fischer
Gemeinschaftspraxis für Kinder- und Jugendmedizin
Mühlbergle 11, 73525 Schwäbisch Gmünd
E-Mail: Peter.J.Fischer@t-online.de

Dr. med. Armin Grübl
Kinderklinik München-Schwabing, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Schwabing, StKM GmbH und Klinikum Rechts der Isar (AöR) der Technischen Universität München
Kölner Platz 1, 80804 München
E-Mail: Armin.gruebl@lrz.tum.de

Nasale und bronchiale Allergen-Provokationen

Johannes Schulze, Wanda Reinmüller, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, J.W.-Goethe-Universität Frankfurt am Main

Hintergrund

Für den allergologisch tätigen Kinderarzt stellen Anamnese, Lungenfunktion, ggf. exhalierendes Stickoxid (eNO), Haut-Prick-Test und die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper die Basisdiagnostik allergischer Atemwegserkrankungen dar.

Ein positiver Haut-Prick-Test und der Nachweis spezifischer IgE-Antikörper weisen nur eine Sensibilisierung und nicht eine klinisch relevante Allergie (e.g. „Erkrankung“) nach [1, 2]. So gibt es Individuen, die sensibilisiert sind, ohne eine relevante Reaktion („Allergie“) zu zeigen [3].

Die spezifische Immuntherapie (SIT) ist mit hohen Therapiekosten, Risiken und je nach Präparat mit hohem Aufwand für den Patienten verbunden. Deshalb ist bei fehlender klarer Zuordnung

der klinischen Symptomatik zum auslösenden Allergen vor Therapieentscheidungen eine Allergenprovokation sinnvoll [1,2].

Die Provokation am betroffenen Organ bzw. an der Atemwegsschleimhaut stellt ein Korrelat der natürlichen Exposition dar und zeigt bei nachgewiesener Sensibilisierung die klinische Relevanz und den Zusammenhang zwischen Sensibilisierung, Allergie und klinischer Reaktion.

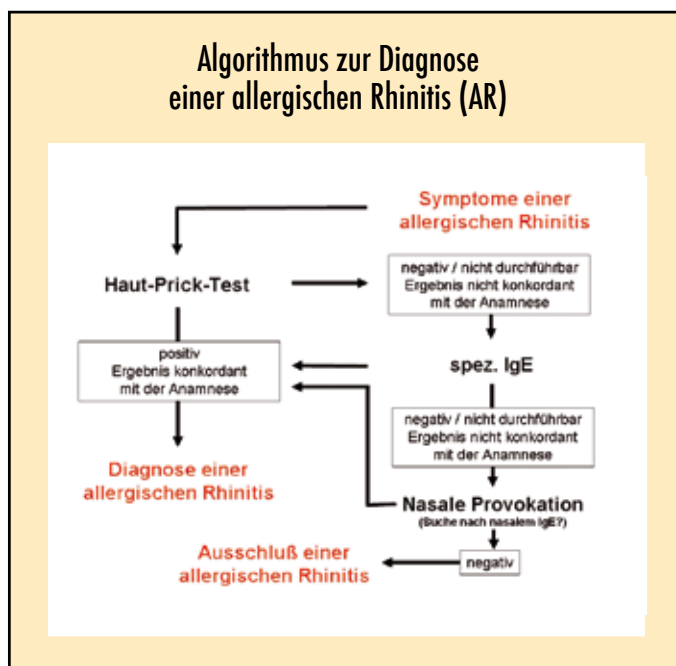


Abb. 1 (aus [1])

Indikationen

Die Indikationen für einen nasalen Provokationstest im Kindes- und Jugendalter sind [1, 4] (Abb. 1):

1. Vorangegangene Untersuchungstechniken ergeben keine übereinstimmenden Ergebnisse. Die Klärung der klinischen Aktualität eines fraglichen Allergens ist aber von therapeutischer Relevanz.
2. Es wurde eine Sensibilisierung gegen inhalative Allergene nachgewiesen,

Bewertungskriterien für Symptomscores, positiv bei > 3 Punkten

Sekretion	kein Sekret	0 Punkte
	wenig Sekret	1 Punkt
	viel Sekret	2 Punkte
Irritation	0–2 x Niesen	0 Punkte
	3–5 x Niesen	1 Punkt
	> 5 x Niesen	2 Punkte
Fernsymptome	keine Fernsymptome	0 Punkte
	Tränenfluss und/oder Gaumensjucken und/oder Ohrenschnupfen	1 Punkt
	Konjunktivitis, Urtikaria, Husten	2 Punkte

Tab. 1 (aus [4])

Das Aerosol Provocation System (APS, MedicAid-dosimeter, CareFusion, Deutschland)



Abb. 2

die Anamnese erlaubt aber keine klinischen Rückschlüsse. Dies ist z. B. bei perennialen Allergenen der Fall.

- Es liegen Sensibilisierungen gegen mehrere saisonale Allergene vor. Die zeitliche Zuordnung zur Symptomatik gelingt aufgrund von Überschneidungen im Pollenflug anamnestisch nicht eindeutig.

Bei ganzjährigen Allergien wird in der nationalen Leitlinie vor einer SIT eine Organprovokation empfohlen, wobei sich die Autoren nicht auf die Art der Provokation – nasal, konjunktival oder inhalativ – festlegen. Bei Kindern ist eine nasale Provokation erstrebenswert, aber nicht zwingend notwendig [2].

Bronchiale Allergen-Provokationen werden in klinischen Studien für wissenschaftliche Fragestellungen durchgeführt. Sie können spezifische Informationen über das therapeutische Potenzial neuer Medikamente und ihre anti-inflammatorische Effekte liefern [6,7]. Eingang in den klinischen Alltag haben sie nicht gefunden. Oft ist den Ärzten der zeitliche Aufwand einer Provokation zu groß oder sie scheuen das Risiko eines Asthmaanfalles. Insbesondere bei bronchialen Provokationen bestehen Bedenken hinsichtlich der asthmatischen Spätreaktion.

Durchführung von nasalen Provokationen

Für die nasalen Provokationen bestehen ausführliche Leitlinien [4], die über das Internet zugänglich sind (http://dgaki.de/wp-content/uploads/2010/05/Leitlinie_NasaleProvokation2002.pdf). Der Test beschränkt sich auf den Nachweis einer allergischen Sofortphasenreaktion; eine Spätphasenreaktion wird nicht erfasst. Vor der Allergengabe ist eine Testung auf unspezifische Hyperreaktivität der Nasenschleimhaut durch Applikation einer Kontrolllösung (in der Regel isotonische Kochsalzlösung mit Konservierungsmittelzusatz) durchzuführen [4].

Vor der Allergenapplikation muss sich der Untersucher durch einen Probesprühstoß davon überzeugen, dass die Verneblerkammer mit Lösung gefüllt ist und der Sprayapplikator eine regelrechte Aerosolmenge abgibt. Der Sprühkopf wird in das Nasenloch der weiteren Nasenseite eingeführt und der Sprayapplikator nach lateral oben in Richtung medialer Lidwinkel gehalten. Um eine Verschleppung von Allergen in die unteren Atemwege zu vermeiden, soll der Patient vor der Applikation tief einatmen, die Luft anhalten und nach der Applikation durch die Nase ausatmen. Es werden 1–2 Sprühstöße appli-

ziert, mit dem Ziel, die untere und mittlere Nasenmuschel zu benetzen [4].

Klinisch werden in einem Symptom-score Kriterien wie die nasale Irritation, die nasale Sekretion, mögliche Fernsymptome und die nasale Obstruktion erfasst (Tab. 1). Die nasale Irritation wird durch Zählen des Niesens ermittelt, die Bewertung der nasalen Sekretion erfolgt durch Untersucherbeurteilung bei der vorderen Rhinoskopie, die Beurteilung von Fernsymptomen nach Patientenangaben und Untersucherurteil. Ein Symptomscore > 3 gilt als positive Reaktion [4].

Hinsichtlich der Notwendigkeit der Rhinomanometrie gibt es unterschiedliche Ansichten. Während die deutsche Leitlinie diese als festen Bestandteil der Untersuchung vorsieht [4], lässt die europäische Leitlinie die Durchführung im Ermessen des Arztes („can be made“) [1].

Bronchiale Provokationen

Bronchiale Provokationen mit Allergenen gehen auf die Vorarbeiten von Cockcroft et al. zurück [5]. Eine vorgegebene Konzentration oder Dosis eines Allergens wird so lange verdoppelt, bis es zu einer asthmatischen Frühreaktion (EAR) kommt und die Einsekundenkapazität (FEV₁) im Vergleich zur Ausgangsmessung um 20

Prozent abfällt. Diese Konzentration bzw. Dosis ist definiert als die sogenannte PC_{20} oder $PD_{20}FEV_1$. Die EAR hat ein Maximum nach 15 bis 30 min und klingt innerhalb von zwei Stunden ab. Nach drei bis acht Stunden kann es zu einer asthmatischen Spätreaktion kommen (LAR), definiert durch einen Abfall der FEV_1 von $> 15\%$ [6,7]. Während die allergische Frühreaktion für den Allergiker ein Alarmsignal darstellt und ihn vor einer Exposition warnt, ist die Spätreaktion mit der asthmatischen Entzündung, z. B. dem Einstrom von eosinophilen Granulozyten, verbunden [6, 7].

Neue Verneblersysteme, die die bronchiale Provokation erleichtern, sind auf dem Markt, z. B. das Aerosol Provocation System (APS, MedicAid-dosimeter, Care-Fusion, Deutschland). Hier wird die Inhalation des Aerosols vom Computer gesteuert und integrierte Prozessoren garantieren eine hochkonstante und reproduzierbare Verneblerleistung (Abb. 2).

In einem von unserer Arbeitsgruppe publizierten Stufenprotokoll [8] be-

nutzten wir lyophilisiertes Allergen (Allergopharma KG, Reinbek, Deutschland) in einer einzigen Konzentration von 5.000 SBE/mL (standardisierte biologische Einheiten). Konstante Konzentrationen haben den Vorteil, dass Fehler durch Verdünnungsreihen vermieden werden und dass die Lösung während der Provokation nicht gewechselt werden muss. Nach der Basismessung und der Inhalation von NaCl 0,9% Lsg. wird mit einer niedrigen Dosis von 10 SBE Allergen provoziert. Diese wird im Verlauf von fünf Stufen verdoppelt. Damit werden im gesamten Protokoll kumulative Dosen von 10, 30, 70, 150 und 310 SBE abgegeben. Nach zehn Minuten Einwirkzeit wird die FEV_1 gemessen. Bei einem Abfall der FEV_1 von 10–20% im Vergleich zum Ausgangswert wird die Spirometrie nach weiteren fünf Minuten wiederholt. Dann erfolgt die Inhalation der nächsten Provokationsstufe bis die $FEV_1 > 20\%$ abfällt (Abb. 3 a und b). Das APS hat den Vorteil, dass bei Überschreitung der $PD_{20}FEV_1$ eine Warnmeldung gegeben

wird und dass die $PD_{20}FEV_1$ automatisch berechnet wird.

Sicherheit

Bronchiale Allergenprovokationen sind sicher, wenn sie von erfahrenen Untersuchern durchgeführt werden, und sie führen zu keiner andauernden Veränderung der Lungenfunktion oder zu einer Verschlechterung des Asthmas [6]. Die Publikationen zur Sicherheit der Methode beziehen sich in der Regel auf Grundlagenarbeiten [5, 8] und die Zusammenfassung von klinischen Studien [6, 9]. Die letzte ERS-Leitlinie zur spezifischen Provokation wurde 1993 publiziert [7]. In der ersten Stunde nach der Provokation sollte die FEV_1 alle zehn Minuten gemessen werden, dann nach 90 und 120 Minuten. Im Anschluss in stündlichen Abständen für mindestens sieben Stunden.

Wir überblicken bronchiale Provokationen bei insgesamt 105 Probanden [8, 11, 12]. Nach unserem besten Wissen gibt es

Typischer Verlauf einer bronchialen Provokation mit Milbe

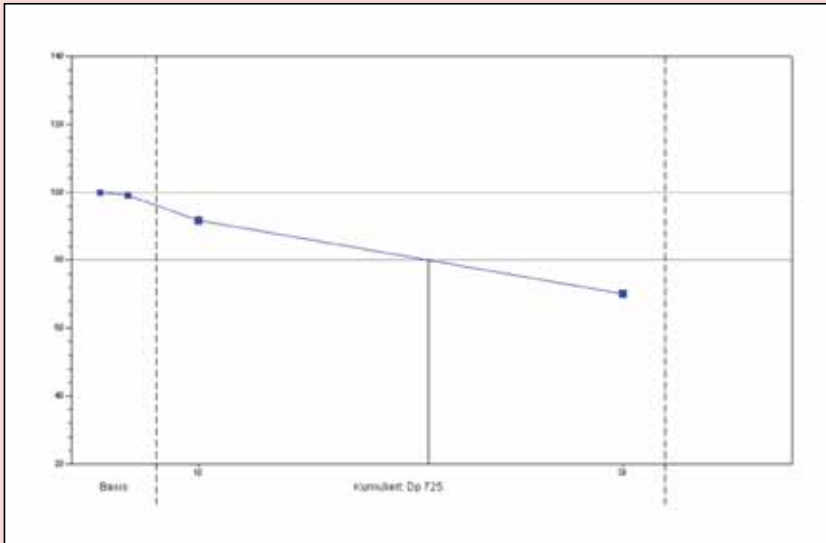


Abb 3a: Typischer Verlauf einer bronchialen Provokation mit Milbe. Der Ausgangswert der FEV₁ wird auf 100 % gesetzt. In Anschluss erfolgt eine Leermessung mit NaCl 0,9% und dann die Provokation mit dem Allergen (x-Achse kumulierte Dosis des Milbenallergens, y-Achse Abfall der FEV₁ in %; der Schnittpunkt beider Geraden definiert die PD₂₀FEV₁, hier 21 SBE)

keine Veröffentlichung über die Sicherheit der bronchialen Provokationen im klinischen Alltag. Seit 2005 führten wir bei über 500 Kindern und Jugendlichen Provokationen mit Hausstaubmilbe durch. Bei 82 Prozent der Untersuchungen kam es zu asthmatischen Frühreaktionen, die mit der Inhalation von Salbutamol behandelt werden konnten. Die asthmatische Spätreaktion messen wir mit Hilfe des elektronischen Peak-flow-Meters (AM-1) zuhause. Die Familien erhalten eine Instruktion über das Verhalten im Falle einer Spätreaktion. Es muss gewährleistet sein, dass die Patienten in der Lage sind, ein Betamimetikum zu inhalieren. Entsprechend der Literatur [6,7] kommt es bei etwa 45 Prozent der Patienten nach Milbenprovokation zu einer LAR. Bis auf einen Fall (ein Kind hatte am Morgen vor der Provokation mit einem LABA inhaliert, doch die Eltern teilten uns dies nicht mit) kam es seit 2005 nie zu einer Vorstellung bei einem Arzt oder in einer Notfallambulanz nach einer bronchialen Provokation. Kein Kind musste hospitalisiert werden. Bei der Provokation mit Gräsern ist der Anteil der

LAR geringer und liegt bei ca. 15 bis 30 Prozent [8,10]. Einzig bei Provokationen mit Schimmelpilzen (*Alternaria*) kommt es in über 90 Prozent zu einer LAR. Diese Untersuchungen führen wir immer stationär durch, ebenso wählen wir eine geringere Eingangsstufe in der Provokation (5 SBE).

Bei nasalen Provokationen kann es problematisch sein, dass insbesondere Kinder das Allergen einatmen können und dann möglicherweise Asthmasymptome entwickeln. Ein nasaler Sprühstoß mit dem Pumpspray der Firma Allergopharma enthält 200 bis 250 SBE Allergen. In der bronchialen Provokationsstudie mit Rhinitikern und leichten Asthmatikern war die mittlere Allergendosis, die zu einem Abfall von 20% FEV₁ führte, 65,2 SBE ± 65,9 Gräserallergen [8] und damit ein Viertel der Dosis eines Sprühstoßes in der nasalen Provokation.

Zusammenfassung

Nasale und bronchiale Provokationen liefern dem allergologisch tätigen Arzt wichtige zusätzliche Informationen über die klinische Relevanz von allergischen Atemwegserkrankungen. Die bronchiale Provokation hat den Vorteil, dass eine quantitative Aussage über die Relevanz des Allergens durch Angabe einer Schwellendosis möglich ist und die mit dem Asthma verbundene LAR erfasst wird.

Insbesondere bei Diskrepanzen zwischen Befund und Anamnese und vor der Durchführung einer SIT mit einem perennialen Allergen sollten Provokationen Anwendung finden. Für den erfahrenen Untersucher und bei der Anwendung von modernen Provokationssystemen sind die Methoden sicher.

Zugehörige Veränderung der Fluss/Volumen-Kurve

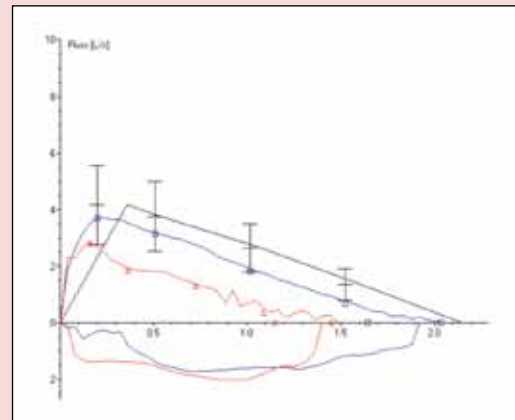


Abb. 3b

Korrespondenzadresse:
 Dr. med. Johannes Schulze
 J. W.-Goethe-Universität Frankfurt am Main, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Abteilung Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Mukoviszidose
 Theodor-Stern-Kai 7
 60590 Frankfurt am Main
 E-Mail: johannes.schulze@kgu.de

Literatur

[1] Scadding G et al.: Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper. *Clinical and Translational Allergy* 2011; 1: 2.

[2] Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. Leitlinien der GPA, DGAKI, ÄDA, ÖGAI und SGAI, 2009.

[3] Kerkhof M, Droste JH, de Monchy JG, Schouten JP, Rijcken B: Distribution of total serum IgE and specific IgE to common aeroallergens by sex and age, and their relationship to each other in a random sample of the Dutch general population aged 20-70 years. *Dutch ECRHS Group, European Community Respiratory Health Study. Allergy* 1996; 51: 770-776.

[4] Riechelmann H, Bachert C, Goldschmidt O, Hauswald B, Klimek L, Schlenker WW, Tasman AJ, Wagenmann M; German Society for Allergology and Clinical Immunology (ENT Section); Working Team for Clinical Immunology: Durchführung des nasalen Provokationstests bei Erkran-

kungen der oberen Atemwege. *Laryngorhinootologie* 2003; 82: 183-188.

[5] Cockcroft DW, Ruffin RE, Dolovich J, Hargreave FE: Allergen-induced increase in non-allergic bronchial reactivity. *Clin Allergy* 1977; 7: 503-513.

[6] Boulet LP, Gauvreau G, Boulay ME, O'Byrne P, Cockcroft DW: The allergen bronchoprovocation model: an important tool for the investigation of new asthma anti-inflammatory therapies. *Allergy* 2007; 62: 1101-1110.

[7] Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, Juniper EF, Malo JL: Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl.* 1993; 16: 53-83.

[8] Schulze J, Rosewich M, Dressler M, Riemer C, Rose

MA, Zielen S: Bronchial allergen challenge using the medicaid dosimeter. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 157: 89-97

[9] Ravensberg AJ, van Rensen EL, Grootendorst DC, de Kluijver J, Diamant Z, Ricciardolo FL, Sterk PJ: Validated safety predictions of airway responses to house dust mite in asthma. *Clin Exp Allergy.* 2007;37:100-107.

[10] Hatzivlassiou M, Grainge C, Kehagia V, Lau L, Howarth PH: The allergen specificity of the late asthmatic reaction. *Allergy* 2010; 65: 355-358.

[11] Schubert R, Kitz R, Beermann C, Rose MA, Lieb A, Sommerer PC, Moskovits J, Alberternst H, Böhles HJ, Schulze J, Zielen S: Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in asthma after low-dose allergen challenge. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 148: 321-329.

[12] Rosewich M, Rose MA, Eickmeier O, Travaci M, Kitz R, Zielen S: Montelukast as add-on therapy to beta-agonists and late airway response. *Eur Respir J* 2007; 30: 56-61.

Aktuelle Fragen an den Allergologen

Allergische Reaktion nach Bratwurstverzehr

Frau W. aus F. fragt:

Ein fünf Jahre alter Junge hat sich nach zweimaliger allergischer Sofortreaktion nach Bratwurstgenuss vorgestellt. Das erste Mal kam es 30 Minuten nach Konsum einer Bratwurst zu Brennen im Mund sowie Schwellung von Mund und Augen, ohne dass der Junge eine systemische Reaktion zeigte. Einige Monate später kam es eine Minute nach Konsum einer Bratwurst erneut zu Brennen und Schwellung enoral, Engegefühl im Hals und einmaligem Erbrechen. Bisher hat der Junge Schweinefleisch problemlos vertragen, das spezifische IgE gegen Schweinefleisch war negativ, das Gesamt-IgE betrug 196 kU/l. Bislang sind keine anderen Nahrungsmittelunverträglichkeiten beobachtet worden. Wie sollte man nun am besten diagnostisch vorgehen?



Prof. Dr. med. Matthias Kopp,
Univ.-Klinikum Lübeck, Schwerpunkt Kinderpneumologie und Allergologie:

Bratwurst enthält eine Reihe an Inhalts-

stoffen, die ursächlich für die beschriebene Sofortreaktion sein könnten. Dazu zählen neben dem Schweinefleisch selbst Speck, Milchprotein, Sojaprotein, Lupinenmehl, Gewürzextrakte und Sellerie. Eine IgE-vermittelte Sofortreaktion könnte insbesondere gegen Kuhmilchprotein, Lupinenmehl, Schweinefleisch oder Sellerie

erfolgen. Da der Junge bisher Schweinefleisch und offenbar auch Kuhmilch problemlos vertragen hat, erscheint mir insbesondere eine Abklärung in Richtung Soja- oder Lupinen-Allergie bzw. Sellerie sinnvoll.

Lupinen kommen ursprünglich aus Südamerika und gehören zur Familie