

# Nicht-invasive Methoden verbessern die Diagnostik beim allergischen Berufsasthma

Studie untersucht exhalierendes Stickstoffmonoxid vor und nach arbeitsplatzbezogenen Inhalationstests



Vera van Kampen, Julia Engel, Thomas Brüning, Rolf Merget

Der arbeitsplatzbezogene Inhalationstest wird zum Nachweis eines allergischen Berufsasthmas eingesetzt. Dabei gilt die Messung der Lungenfunktion als Goldstandard. Inwieweit die nicht-invasive Messung des ausgeatmeten Stickstoffmonoxids die Diagnostik verbessern kann, wurde in der hier vorgestellten Studie am IPA untersucht.

Zum Nachweis eines allergischen Berufsasthmas wird vielfach der arbeitsplatzbezogene Inhalationstest (AIT) mit potenziell allergen wirkenden nativen Arbeitsstoffen oder Allergenlösungen als Goldstandard eingesetzt. Als Zielparame-ter gilt dabei in der Regel die Lungenfunktion, vor allem die expiratorische Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>). Es ist jedoch aus der Literatur bekannt, dass das Ergebnis des AIT sowohl falsch positiv als auch falsch negativ sein kann (s. Info-Kasten). Da es vor allem bei allergischen Asthmaerkrankungen zu einer erhöhten Produktion von Stickstoffmonoxid in den bronchialen Epithelzellen kommt, gilt die Höhe des ausgeatmeten Stickstoffmonoxids (FeNO) mittlerweile als sicherer Marker für die eosinophile Atemwegs-entzündung. Aus diesem Grund geriet die nicht-invasive und technisch einfach durchzuführende Messung von FeNO vor und nach dem AIT in den letzten Jahren immer mehr in den Fokus wissenschaftlichen Interesses.

## Messungen des ausgeatmeten Stickstoffmonoxids

Im IPA wurde jetzt der zusätzliche Nutzen einer FeNO-Messung vor und nach dem AIT sowie mögliche Einflussfaktoren auf den FeNO-Anstieg untersucht. Dazu wurde zunächst der optimale Grenzwert (Cutoff) eines FeNO-Anstiegs, der ein positives AIT-Ergebnis möglichst gut vorhersagt, definiert. Darüber hinaus wurden diejenigen Patienten, die im AIT lungenfunktionsanalytisch fraglich oder negativ reagierten, jedoch einen FeNO-Anstieg oberhalb des Cutoffs aufwiesen, näher untersucht und klassifiziert.

In diese monozentrische, retrospektive Studie wurden 148 Patienten mit arbeitsplatzbezogenen asthmatischen Beschwerden eingeschlossen, die sich im Zeitraum von 2006 bis 2015 im IPA einem AIT unterzogen. Neben einer detaillierten Anamneseerhebung erfolgten am ersten Tag eine körperliche Untersuchung, Routine-Laboruntersuchungen

## Kurz gefasst

- Der arbeitsplatzbezogene Inhalationstest (AIT) mit potenziell allergen wirkenden Arbeitsstoffen oder Allergenlösungen wird als Goldstandard zum Nachweis eines allergischen Berufsasthmas angesehen.
- Die Studie am IPA zeigt, dass die Messung des exhalieren FeNO vor und nach dem AIT sinnvoll ist und in einzelnen Fällen zu einer verbesserten Diagnostik des allergischen Berufsasthmas beiträgt.

einschließlich Gesamt- und Allergen-spezifischem IgE, Röntgenaufnahme des Thorax, Haut-Prick-Test, Methacholin-Test zur Bestimmung der bronchialen Empfindlichkeit sowie wiederholte Lungenfunktionsmessungen. Am zweiten Tag wurde der AIT mit dem vermuteten Allergen durchgeführt und zunächst der Basis-FeNO-Wert bestimmt. Am dritten Tag (24 Stunden nach dem AIT) erfolgten nochmals eine FeNO-Messung und ein Methacholin-Test, um zu überprüfen, ob es durch den AIT zu einem Anstieg im FeNO-Gehalt oder der bronchialen Empfindlichkeit gekommen war. Bei einigen Patienten wurde zusätzlich Sputum vor und 24 Stunden nach dem AIT gewonnen und der Gehalt an Sputum-Eosinophilen ermittelt.

Der AIT wurde mit einer Vielzahl von Allergenen durchgeführt. Generell mussten zwei Positivkriterien – Abfall  $FEV_1 \geq 20\%$  und Verdoppelung des spezifischen Atemwegswiderstandes (sRt) auf mindestens 2 kPa\*s – erfüllt sein, damit der AIT als positiv gewertet wurde; dies war bei 31 Patienten (21 %) der Fall. Zwölf Patienten (8 %) erfüllten lediglich ein Positivkriterium und wurden als „fraglich“ eingestuft. Die restlichen 105 Patienten (71 %) erfüllten keines der Kriterien, womit ihr AIT formal als negativ bewertet wurde. Die im AIT eingesetzten Allergene waren vielfältig, ließen sich jedoch in die drei Gruppen hochmolekular, niedermolekular und Isocyanate als besondere Unterform der niedermolekularen Substanzen einteilen. Die positiven Testergebnisse verteilten sich nahezu identisch auf die verschiedenen Allergengruppen.

Patienten mit positivem AIT waren im Vergleich zu den AIT-Negativen signifikant jünger (Median: 34 vs. 46 Jahre) und zeigten höhere Raten an Atopie. Dabei galt mindestens eine positive Prick-Test-Reaktion auf eines der getesteten Umweltallergene als Kriterium für eine Atopie. Außerdem wiesen die AIT-Positiven signifikant häufiger eine bronchiale Hyperreagibilität und eine Sensibilisierung gegen Berufsallergene, ein höheres Gesamt-IgE sowie höhere FeNO-Werte nach dem AIT auf. Interessanterweise zeigten auch Patienten mit einem „fraglichen“ AIT höhere FeNO-Werte nach der Provokation als AIT-Negative, wobei sich die Basis-FeNO-Werte zwischen keiner der drei Gruppen signifikant unterschieden.

Die Auswertungen der FeNO-Anstiege der 105 Patienten mit negativem AIT und der 31 mit positivem AIT zeigten, dass der Grenzwert für die Differenz der FeNO-Werte vor und nach dem AIT von  $>13$  ppb eine gute Voraussagewahrscheinlichkeit besitzt. Insgesamt 32 Patienten zeigten nach dem AIT einen FeNO-Anstieg von mindestens 13 ppb; davon 16 mit positivem, 11 mit negativem und 5 mit fraglichem AIT. Somit wiesen insgesamt 16 Patienten mit negativem oder fraglichem

AIT-Ergebnis einen signifikanten FeNO-Anstieg nach dem AIT auf. Diese Personen wurden abschließend im Rahmen einer gutachterlichen Gesamtbewertung unter Zuhilfenahme aller verfügbaren Informationen wie ausgeprägte Symptomatik während des AIT, Zunahme der bronchialen Empfindlichkeit und/oder der Sputum-Eosinophilen nach AIT, spezifische Sensibilisierung auf das vermutete Allergen, Symptomfreiheit nach Expositions-karenz, serielle FeNO-Messungen im häuslichen Umfeld und am Arbeitsplatz sowie knappe Verfehlung der Positivkriterien im AIT erneut bewertet.

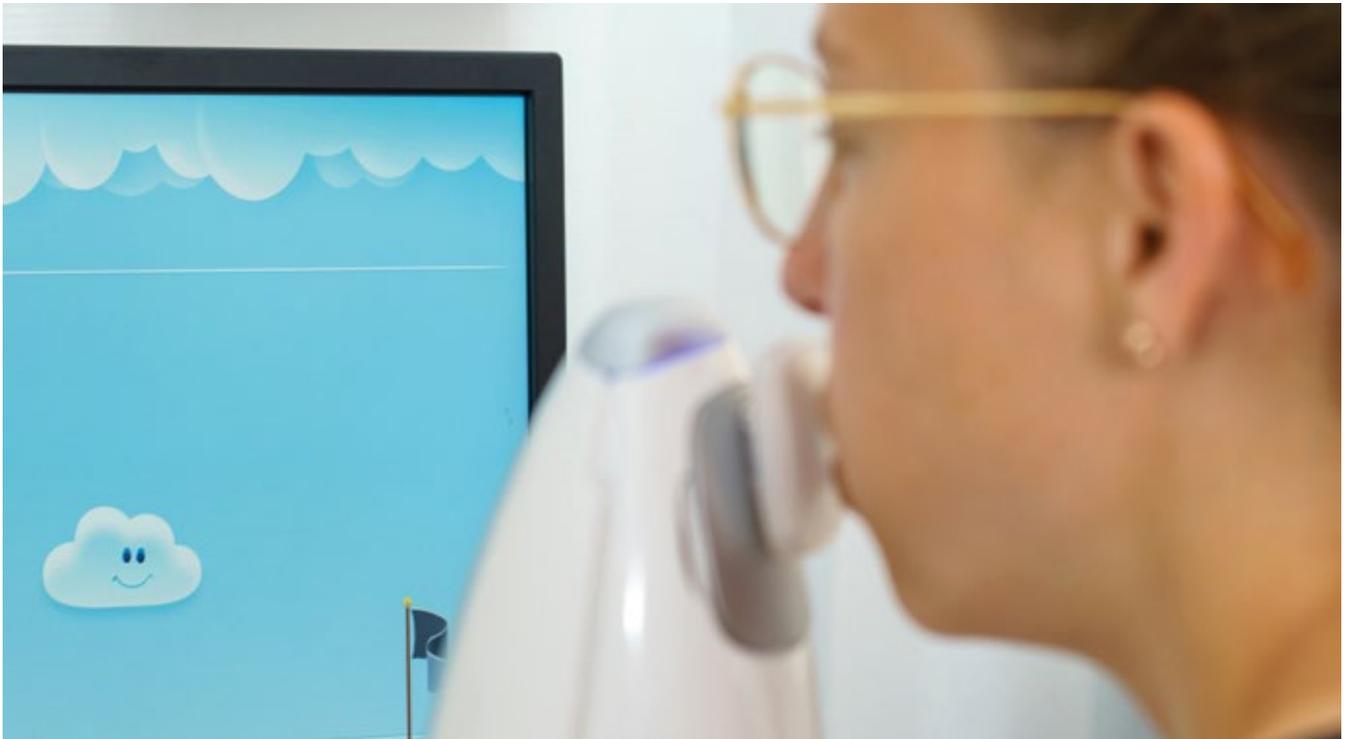
Insgesamt erhielten zehn der betrachteten Patienten nach Berücksichtigung aller klinischen Fakten eine positive Gesamtbewertung, d.h. trotz formal negativem oder fraglichem AIT-Ergebnis lag ein Berufsasthma vor. Die Patienten wurden also initial durch die AIT-Beurteilung anhand der beiden lungenfunktionsanalytischen Positivkriterien ( $FEV_1$  oder sRt) als falsch „negativ“ (n=5) oder „fraglich“ (n=5) bewertet. Es zeigte sich auch, dass weder Geschlecht, Allergenklassifizierung, Rauchstatus, Atopie, Corticosteroid-Medikation noch der Basis-FeNO-Wert einen signifikanten Einfluss auf den FeNO-Anstieg hatten.

### Ausblick

Welche diagnostische Wertigkeit weiteren nicht-invasiven Parametern wie dem Eosinophilen-Anstieg im Sputum und der Zunahme der bronchialen Empfindlichkeit nach dem AIT bei der Diagnose von Berufsasthma zukommt und wie dies

**Falsch positiv:** Das Ergebnis einer Untersuchung oder eines Tests zeigt eine Erkrankung an, obwohl der Patient gesund ist.

**Falsch negativ** fällt eine Untersuchung oder ein diagnostischer Test dann aus, wenn ein negatives Testergebnis nachgewiesen wird, obwohl die untersuchte Person jedoch in Wirklichkeit an der zu überprüfenden Erkrankung leidet.



im Vergleich zum FeNO-Anstieg nach AIT zu bewerten ist, wird derzeit in einer weiteren IPA-Studie untersucht.

### Fazit

Es wird empfohlen FeNO-Messungen vor und nach dem AIT durchzuführen, da die Differenz der FeNO-Werte (FeNO-Anstieg) als ein sinnvolles zusätzliches Bewertungskriterium für die Diagnostik von Berufsasthma herangezogen werden kann. Die Studie bestätigt, dass diese Methode zwar eine hohe Spezifität, aber eine geringe Sensitivität aufweist. Somit schließt ein fehlender FeNO-Anstieg das Vorliegen eines Berufsasthmas im Einzelfall nicht aus. Aus diesem Grunde sollten FeNO-Messungen nicht als alleiniges diagnostisches Kriterium verwendet werden, sondern immer gemeinsam mit anderen Parametern, insbesondere den Lungenfunktionsmessungen während und nach dem AIT.

Die Ergebnisse der Studie wurden international in der Zeitschrift *International Archives of Occupational and Environmental Health* publiziert (Engel, 2018).

Die Autoren:

**Prof. Dr. Thomas Brüning, Julia Engel,  
Prof. Dr. Rolf Merget, Dr. Vera van Kampen**  
IPA

### Literatur

Engel J, van Kampen V, Lotz A, Abramowski J, Gering V, Hagemeyer O, Brüning T, Raulf M, Merget R. An increase of fractional exhaled nitric oxide after specific inhalation challenge is highly predictive of occupational asthma. *Int Arch Occup Environ Health*. 2018; 91: 799-809