

Der NPT in der allergologischen Forschung

Offene Fragen bei der nasalen Provokationstestung mit Allergenen

Der nasale Provokationstest (NPT) wird bei der ganzjährigen allergischen Rhinitis, bei unklaren bzw. widersprüchlichen anamnestischen Befunden von Haut- und In-vitro-Testergebnissen, in gutachterlichen Fragestellungen, bei therapeutischen Interventionen wie z. B. der spezifischen Immuntherapie zur Verlaufskontrolle sowie bei besonderen Fragestellungen (z. B. Verdacht auf Analgetikaintoleranzsyndrom) eingesetzt. Er sollte standardisiert durchgeführt werden. Hierzu sind zur Auswertung und Durchführung des NPT schon 1990 Standards durch den „Arbeitskreis bronchiale und nasale Provokationstests“ der DGAKI (Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie) für den deutschsprachigen Raum erarbeitet worden [1]. Bereits 1835 stellte Kirkman unter Beweis, dass Schnupfen von Gräserpollen eine „Heufiebersymptomatik“ hervorrufen kann [2]. Die Einführung des NPT als diagnostische Maßnahme in der Allergologie geht auf Blackley zurück, der diese Methode 1873 ausführlich beschrieb [3, 4]. Heute ist der NPT ein etabliertes Standardverfahren zum Nachweis einer klinisch relevanten allergischen Rhinitis und kann auch bei nichtallergischen Rhinitiden eingesetzt werden. Der Test ermöglicht die Reproduktion der Wirkung verschiedener Agenzien am Manifes-

tationsorgan und gilt als einfaches und sichereres Verfahren mit hoher Spezifität und Sensitivität [5, 6].

Offene Punkte in der Durchführung des NPT

Trotz der bereits genannten beispielhaften Entwicklung von Standards durch den „Arbeitskreis bronchiale und nasale Provokationstests“ der DGAKI für den deutschsprachigen Raum [1] sind einige Punkte zur Durchführung des NPT weiterhin ungeklärt [7]:

Adäquate Allergendosierung und -qualität

Eine Standardisierung von Allergenlösungen gängiger Inhalationsallergene verschiedener Firmen ist erforderlich. Die WHO fordert eine Standardisierung nach µg Majorallergen/ml [1].

Methoden zur Quantifizierung von Allergenen in Allergenextrakten haben heute eine zentrale Bedeutung für die Charakterisierung und Standardisierung in Diagnostik und Therapie. Prinzipiell bestehen Allergenextrakte aus einer Mischung von Proteinen, Glykoproteinen, Lektinen, DNA, Pigmenten usw. Das Immunsystem interagiert nur mit wenigen Allergenen, die dann als Majorallergene bezeichnet werden, wenn mehr als 50% der gegen den Allergenextrakt sensibilisierten Patienten auf dieses Protein rea-

gieren, und als Minorallergene, wenn weniger als 50% auf das Allergen sensibilisiert sind.

» Bei Majorallergenen reagieren >50% der sensibilisierten Patienten auf dieses Protein

Die Aktivität von Allergenextrakten wurde früher ausschließlich in firmenspezifischen Einheiten angegeben; mit dem Ziel vereinheitlichter Verfahren wird heute die Konzentrationsangabe von Majorallergenen gefordert. Spielt nur ein Majorallergen in einem Extrakt einer Allergenquelle eine Rolle, beispielsweise Bet v1 für die Birkenpollenallergie, ist dies relativ einfach. Problematischer wird die Charakterisierung von Extrakten, in denen verschiedene Proteine als Majorallergene fungieren. In Wiesenlieschgraspollenextrakten sind dies beispielsweise Phl p1, Phl p2, Phl p4, und Phl p5. Die homologen Allergene anderer Gräser und Getreide tragen entsprechende Bezeichnungen; gesprochen wird daher korrekterweise z. B. von Gruppe-5-Allergenen der Gräserpollen als einem entscheidenden Allergen dieser Allergenquelle.

Weiter kompliziert wird die Quantifizierung einzelner Proteine dadurch, dass Allergene in der Natur in unterschiedlichen Isoformen vorkommen. Trotz nur geringer Unterschiede zwischen den Proteinen können sie sich in der biologischen

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Nasale Messverfahren zur Registrierung von Mediatoren und Zytokinen

Nasensekret	Spülung mit 0,9% NaCl (Nasenlavage), alternativ Schwämmeinlage
Nasenzytologie	Materialgewinnung mit Kürette an unteren Nasenmuscheln
Nasenbiopsie	Biopsie an unterer Nasenmuschel nach Lokalanästhesie

Aktivität deutlich unterscheiden. Dies kann Einfluss auf die Wirksamkeit einer Immuntherapie haben und auf die Quantifizierung der Proteine mittels immunologischer Nachweisverfahren. In Immunoassays verwendete Antikörper reagieren unterschiedlich stark mit verschiedenen Isoformen und beeinflussen somit die gemessene Allergenkonzentration.

Eine vergleichende Aussage über die Konzentration von Majorallergenen in Extrakten ist damit nur möglich, wenn über die Nachweismethode Einigkeit besteht und Referenzallergene festgelegt sind. Das europäische CREATE-Projekt beschäftigt sich mit der Standardisierung der Analyseverfahren von Allergenen in Extrakten [8].

Die von Herstellern derzeit angegebenen Allergenkonzentrationen reichen zur alleinigen Bewertung von Allergenextrakten nicht aus, sodass auch bei optimaler Charakterisierung und Standardisierung auf den Nachweis der Wirksamkeit eines jeden Allergenextrakts in einer entsprechenden klinischen Studie nicht verzichtet werden kann. Aktuell wird die Charakterisierung von Allergenextrakten in einer technischen Leitlinie reglementiert [9].

Allergentitration

Es wurden verschiedene Titrationsschemata beschrieben. Dordal et al. [10] und Scadding et al. [11] empfehlen eine Verdünnung standardisierter Allergenlösungen von 1:1000 und bei fehlender Provokationsreaktion eine Steigerung der Konzentration in 10er-Schritten. Andere Autoren verwenden initial eine Konzentration von 1:10.000 bis 1:5000 w/vol [12, 13], die bei negativen Ergebnissen erhöht wird mit 1:3000 w/v und 1:1000 w/v. Im klinischen Alltag ist gewöhnlich eine Allergenkonzentration zum qualitativen Nachweis einer Reaktion ausreichend. Titrationen sind in Studien sowie für die Beurteilung der veränderten nasalen Reaktivität vor

und nach antiallergischer Therapie sinnvoll [1, 11].

Technik der Allergenapplikation

Die Autoren des Positionspapiers der DGKAI [1] empfehlen eine Allergenapplikation mit einem Nasenspray und alternativ die Verwendung einer Eppendorf-Pipette mit Benetzung der unteren und mittleren Nasenmuschel. Andere Autoren verwenden primär eine Eppendorf-Pipette [10, 14] und applizieren das Allergen auf die untere Nasenmuschel [10]. Im Vergleich verschiedener Studien sollten unterschiedliche Applikationstechniken berücksichtigt werden.

Kriterien für die ein- oder beidseitige Provokation

Im Positionspapier der DKAI werden NPT auf der Nasenseite mit dem rhinomanometrisch besseren nasalen Volumenfluss empfohlen [1]. Um Fehlbeurteilungen durch den Nasenzyklus zu vermeiden, wird auch die nicht provozierte Seite rhinomanometrisch mitgemessen. Eine Beeinflussung durch den Nasenzyklus liegt vor, wenn der nasale Flow auf der Testseite abfällt und der Gesamt-Flow durch beide Nasenseiten weniger als 10% abnimmt [1]. Andere Arbeitsgruppen empfehlen hingegen beidseitige Applikationen [10, 14].

Erfassung und Bewertung der Symptome

Zur Beurteilung eines NPT-Befundes werden z. T. nur Symptomscores verwendet [15]. So kombinieren z. B. die Autoren der DGKAI und der Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology Symptomscores und rhinomanometrische Untersuchungen, was zur besseren Vergleichbarkeit der Daten standardisiert erfolgen sollte [1, 10, 11].

Optimaler Zeitpunkt einer Provokation

Mehrere Studien zeigten, dass vorausgehende Allergenexpositionen NPT-Ergebnisse beeinflussen [16, 17, 18]. Dordal et al. [10] empfehlen für die Testung im Jahresverlauf bei saisonalen Allergenen einen NPT 2–4 Wochen nach natürlicher Pollenexposition. Connell wies nach wiederholter artifizieller intranasaler Provokation mit Ragweedpollen eine verminderte Schwellendosis für die nasale Obstruktion nach [18]. Dieser Priming-Effekt kann mindestens 4 Wochen anhalten [16, 18]. In anderen Studien konnte dieser Effekt auch durch natürliche Pollenexposition ausgelöst werden [17, 19]. Somit sollte ein NPT mindestens 4 Wochen nach der natürlichen Pollenexposition erfolgen.

Registrierung von Spätphasereaktionen

Nach Allergenprovokationen sind Früh- und Spätphasereaktionen bekannt. Unklar ist weiterhin die Registrierung der allergischen Spätphasereaktion. Zum Monitoring können Mediatoren und Zytokine im Nasensekret herangezogen werden (■ Tab. 1).

» Zum Monitoring können Mediatoren und Zytokine im Nasensekret herangezogen werden

Bei allen genannten Punkten wird davon ausgegangen, dass der NPT zur Erfassung der nasalen Reaktivität auf Allergene mit löslichen Stoffen durchgeführt wird. Die Testung mit partikelförmigen Substanzen ist bislang nicht ausreichend standardisiert.

Frühphasereaktion

Innerhalb weniger Minuten nach Allergenexposition kommt es durch Mastzellaktivierungen zu einem Anstieg präformierter Mastzellmediatoren wie Trypsinase im Nasensekret. Histamin ist 15–20 min nach Allergenprovokation erhöht. Später steigen neusynthetisierte Mediatoren wie Prostaglandin D₂ (PGD₂), Lysophospholipide, „platelet activating factor“ (PAF),

Serotonin, Substanz P, und Gesamtprotein [20, 21, 22, 23, 24]. Ähnliches gilt für inflammatorische und präinflammatorische Zytokine und Zellaktivierungsmarker [25]. Gleichzeitig kommt es zu einem Anstieg der Gefäßpermeabilität, die sich in einem Ansteigen der Adhäsionsmoleküle „vascular endothelial growth factor“ (VEGF, [26]), „vascular cell adhesion molecule-1“ (VCAM-1) und von hochmolekularen Plasmabestandteilen wie Albumin und Kininogen zeigt [4].

Spätphasereaktionen

Zahlreiche Mediatoren wie ECP, IL-5, IL-13, MCP-1, Eotaxin, VCAM-1 sowie LTC₄ weisen einen zweiten Gipfel 4–8 h nach der Provokation im Sinne einer nasalen Spätphasereaktion auf (■ Tab. 2, [27]). Der Anstieg Eosinophiler beginnt 1–2 h nach Provokation und erreicht einen Gipfel nach 7–10 h [28].

Eine höhere Reproduzierbarkeit der Daten wird durch Kombination mit anderen Messverfahren erreicht: Nach nasal applizierter Allergenprovokation wurden erhöhte Zytokinwerte in der Spätphasereaktion detektiert, die mit rhinomanometrischen Untersuchungen korrelierten [27].

Spezielle Anwendungsgebiete des NPT

Lokale IgE-Bildung

Die lokale allergische Rhinitis (LAR) stellt eine auf die Nasenschleimhaut begrenzte IgE-Bildung dar, bei der Hauttests und allergenspezifische IgE-Antikörper-Nachweise im Serum negativ sind. Die Patienten beklagen dennoch Symptome einer allergischen Rhinitis [29, 30]. Rondon et al. wiesen bei 54% der untersuchten Patienten mit einer persistierenden allergischen Rhinitis, negativem Hauttest und negativem spezifischem IgE im Serum eine Hausstaubsensibilisierung im NPT nach. Bei 6 der 27 positiv getesteten Patienten ließ sich – wie bei Patienten mit diagnostizierter persistierender allergischer Rhinitis – der Entzündungsmarker ECP in der Nasenlavage finden [31]. In weiteren Studien konnten die Ergebnisse auch mit Pollen reproduziert werden. Der NPT ist somit offenbar ein wichtiges Instrument

HNO 2013 · 61:818–825 DOI 10.1007/s00106-013-2757-5
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

U. Förster · A. Sperl · L. Klimek

Der NPT in der allergologischen Forschung. Offene Fragen bei der nasalen Provokationstestung mit Allergenen

Zusammenfassung

Der nasale Provokationstest (NPT) gilt als ein einfaches Verfahren mit hoher Spezifität und Sensitivität zur Untersuchung allergischer und nichtallergischer Erkrankungen. Einheitliche Standards sind hinsichtlich der Zusammensetzung, Dosierung, und pharmakologischen Formulierung von Provokationssubstanzen (z. B. Allergenextrakten), der Notwendigkeit einer Titration, der Applikationsverfahren und der Bewertungskriterien einer positiven NPT-Reaktion in der klinischen Anwendung und im Vergleich wissenschaftlicher Studien in der allergologischen Forschung wünschenswert. Mediator- und Zytokinbestimmungen können im Nasensekret Spätphasereaktionen erfassen. Spezielle

Einsatzmöglichkeiten des NPT sind Untersuchungen der lokalen, auf die Nasenschleimhaut begrenzten IgE-Bildung, der Analgetika-intoleranz sowie Verlaufsbeurteilungen nach spezifischer Immuntherapie. Provokationen mit kalter Luft bei der nasalen Hyperreaktivität sowie nasale Stickstoffmonoxiduntersuchungen sollten weiter evaluiert werden. Einen klinischen Parameter stellt auch die Untersuchung des nasalen Blutflusses dar.

Schlüsselwörter

Allergische Rhinitis · Nasale Provokationstests · Rhinomanometrie · Stickstoffmonoxid · Laser-Doppler-Flowmetrie

The NPT in allergy research. Open questions regarding nasal provocation tests using allergens

Abstract

The nasal provocation test (NPT) is a simple procedure with high specificity and sensitivity that is used in the investigation of allergic and nonallergic diseases. Uniform standards are of particular importance in the clinical setting and for the comparability of clinical and basic allergy research. These standards should cover the composition, dosage and pharmacological formulation of provocative substances (e.g. allergen extracts), the necessity of titration, allergen application methods and the evaluation criteria for a positive NPT reaction. Detection of various mediators and cytokines in nasal discharge can be very useful in the late phase reactions. NPT finds spe-

cific applications in studies of local IgE secretion in the nasal mucosa, the diagnosis of analgesic intolerance and in assessments of the efficacy of specific immunotherapies. Additional parameters warranting further evaluation include provocation with cold dry air in nasal hyperreactivity patients and nasal nitric oxide formation. Determination of nasal blood flow during NPT provides an additional clinical parameter.

Keywords

Allergic rhinitis · Nasal provocation tests · Rhinomanometry · Nitric oxide · Laser Doppler flowmetry

im Nachweis allergischer Rhinitiden, bei denen außer der Symptomatik und der lokal veränderten allergenspezifischen Immunantwort der Nasenschleimhaut keine weiteren klinisch pathologischen Befunde vorliegen (Hauttestung und spezifisches IgE negativ). Zusätzliche Nasensekretbestimmungen von ECP während der natürlichen Allergenexpositionen sind zu erwägen.

Nasale Hyperreaktivität

Die nichtallergische Rhinitis (NAR) wird auch als idiopathische Rhinitis (IR) oder

früher als vasomotorische Rhinitis bezeichnet. Patienten berichten über eine Nasenatmungsbehinderung und eine Irritation der Nasenschleimhaut mit Nies- und Juckreiz. HNO-ärztliche Untersuchungen zeigen häufig keine anatomisch relevante Pathologie, und Allergietests sind negativ. Histaminprovokationen haben sich bei fehlender Trennschärfe zwischen Normalen und Kranken bislang nicht durchgesetzt [1]. Eine Untersuchungsmöglichkeit sind nasale Provokationen mit kalter Luft (–10°C), die nach Braat et al. [32] Histaminprovokationen

Tab. 2 Bestimmungen von Mediatoren und Zytokinen zur Erfassung allergischer Früh- und Spätphasereaktionen

Frühphasereaktion (Minuten nach Allergenprovokation)	Histamin, Tryptase und Prostaglandin PGD ₂
Spätphasereaktion (4–8 h nach Allergenprovokation)	ECP, MCP-1, Eotaxin, IL-8, VCAM-1, LTC ₄ , IL-5, IL-10, IL-13

Tab. 3 EAACI/GA2LEN-Leitlinien zur Durchführung nasaler ASS-Provokationen [14]

1. Rhinomanometrische Messungen und Dokumentation evtl. Nasensymptome
2. Aufbringung von 80 µl einer 0,9% NaCl-Lösung auf die untere Nasenmuschel beidseits mit einer Eppendorf-Pipette
3. Dokumentation evtl. auftretender Symptome im 10-minütigen Intervall mit anschließender Rhinomanometrie
4. Abbruch der Untersuchung bei Flowabfall >20% oder bei unspezifischen Symptomen
5. Herstellung der Provokationslösung mit 1 g Aspisol® (entspricht 500 mg ASS) auf 5 ml 0,9%ige NaCl-Lösung
6. Applikation von je 80 µl (insgesamt 16 mg ASS) beidseits in Richtung der unteren Nasenmuschel
7. Verlaufskontrolle des Symptomscores und des rhinomanometrischen Flows in 10-minütigen Abständen über einen Zeitraum von bis zu 2 h, bei Beschwerden nach 120 min weitere Messungen über 60 min

überlegen sind und weiter evaluiert werden sollten.

Erfolgsbeurteilung

Die Beurteilung des Erfolgs allergologischer Therapien wird hier am Beispiel der spezifischen Immuntherapie (SIT) dargestellt. Nach Vorgaben der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) kann der NPT im Rahmen von Phase-II-Studien angewendet werden, um die Dosis-Wirkungs-Beziehung der SIT zu beschreiben [33]. So wurde der NPT in verschiedenen klinischen Studien eingesetzt [34, 35, 36, 37, 38]. Nicht nur in Studien, sondern auch zur Verlaufskontrolle einer SIT in der klinischen Routine kann der NPT als Indikator einer veränderten Reaktivität der nasalen Schleimhaut dienen [39].

Es empfiehlt sich, den NPT auch mittels Titration durchzuführen, um eine mögliche Beeinflussung der Immuntherapie auf die individuelle (nasale) Schwellendosis aufzuzeigen.

Ein Charakteristikum der Wirkweise der SIT ist die Beeinflussung der Allergensensitivität des Zielorgans. Diese kann auf verschiedene Weise erfasst werden: entweder als ausbleibende oder verringerte Reaktion eines Organs auf die gleiche Allergenkonzentration, die vor Hyposensibilisierung zu einer dokumentierten Reaktion geführt hatte, oder als höhere benötigte Allergenkonzentration, um eine

zuvor definierte Reaktion zu erreichen. Auch wenn zunächst beide Möglichkeiten nahezu identisch erscheinen, hat sich zumindest für nasale Provokationstestungen das letztgenannte Verfahren bewährt. Hierzu werden i. d. R. anhand Auftretens der Symptome und objektiver Testverfahren (z. B. Rhinomanometrie, akustische Rhinometrie) Kriterien für diejenige Reaktion definiert, die einem überschwellig (positiven) Provokationstestergebnis entsprechen [40]. Die Allergene werden im Sinne einer Provokationstitration in aufsteigender Konzentration auf die Nasenschleimhaut appliziert, bis ein positives Testergebnis erreicht ist. Nach der Hyposensibilisierungsbehandlung wird diese Titrationstestung wiederholt. Zielparameter der Auswertung ist die „Abbruchdosis“, d. h. diejenige Allergenkonzentration, bei der ein positives Provokationsergebnis auftritt. Ein therapeutischer Erfolg ist definiert als höhere Schwellenkonzentration im Vergleich zur prätherapeutischen Titration bzw. ein negatives Testergebnis nach Therapie [40].

» Ein Charakteristikum der Wirkweise der SIT ist die Beeinflussung der Allergensensitivität des Zielorgans

Ein Beispiel hierfür: In einer placebo-kontrollierten und doppelt verblindeten

Studie wurden die klinischen Effekte einer präseasonalen Kurzzeit-Immuntherapie auf die Schwellendosis im titrierten NPT getestet. Hierbei zeigte sich, dass die 24 immuntherapierten Patienten nach Ende der Kurzzeittherapie eine höhere Schwellendosis aufwiesen. Bei den 24 rein medikamentös therapierten Patienten war hingegen keine Veränderung zu verzeichnen [40].

Eine weitere kontrollierte, randomisiert offene Studie, ebenfalls bei 33 Patienten mit Gräserpollenallergie, kam zum Ergebnis, dass die mit einer Kurzzeit-SIT behandelten Patienten eine signifikante Erhöhung der Schwellendosis im titrierten NPT aufwiesen. Bei der Kontrollgruppe konnte keine veränderte Schwellendosis verzeichnet werden. Dies lässt auf einen raschen Eintritt einer klinischen Wirksamkeit schließen [41].

Senti et al. [42] wiesen in einer Studie die verbesserte Wirkung intralymphatisch applizierter Allergenlösungen – im Gegensatz zu den Patienten mit einer konventionellen SIT – anhand des NPT nach. Der titrierte NPT wurde von der gleichen Forschungsgruppe als Indikator bei der Beurteilung der Effektivität einer epikutanen allergenspezifischen Immuntherapie eingesetzt [42].

Eine solche Änderung der in den genannten Studien gezeigten nasalen Schwellendosis kann weiterhin objektiviert werden durch immunologische Parameter im Nasensekret, die eine Reduktion sowohl von Mediatoren der allergischen Sofortphase wie auch der Spätphasen zeigen [43].

Analgetikaintoleranz

Bei der Fragestellung nach einer Analgetikaintoleranz gilt die orale Provokation mit Acetylsalicylsäure (ASS) als Goldstandard [14]. Bei Kontraindikationen gegen eine orale Provokation, wie z. B. instabiles Asthma bronchiale, kann die Provokation auch nasal mit Lysin-ASS (Aspisol®, Fa. Bayer Vital, Leverkusen) ambulant durchgeführt werden. Die Spezifität der Untersuchung beträgt 92,5–95,7% und die Sensitivität 80–86,7% [44, 45]. Eine Expertengruppe der EAACI/GA2LEN (European Academy of Allergology and Clinical Immunology/Global Allergy

and Asthma European Network) hat für die Durchführung des Tests ausführliche Leitlinien erarbeitet ([14], ■ Tab. 3).

Das Testergebnis wird nach denselben Kriterien wie auch der NPT mit Inhalationsallergenen ausgewertet und beurteilt. Der Test wird bei einem beidseitigen Nasenflowabfall $\geq 40\%$ als positiv betrachtet [14].

Weitere ergänzende Untersuchungen

Zur Erfassung nasaler allergischer Reaktionen gibt es noch andere Verfahren, die hier vorgestellt werden.

Messung von Stickstoffmonoxid

In einigen Studien wurde bei NPT das als Vasodilatator bekannte Stickstoffmonoxid („nitric oxide“, NO) als Indikator zur Beurteilung einer allergischen Rhinitis untersucht. NO wurde bei Patienten mit allergischer Rhinitis (nasales NO, nNO) und allergischem Asthma („exhaled NO“, eNO) vermehrt in den Atemwegen nachgewiesen. So war ein Abfall von nNO in der Frühphase nach nasaler Allergenprovokation im NPT nachweisbar, der mit der Rhinitissymptomatik korrelierte [46, 47].

» Bisher existieren keine zuverlässigen Normwerte für nNO

Im Gegensatz dazu war eNO, das bei Heuschnupfenpatienten ohne Asthma während der Pollensaison ebenfalls erhöhte Werte aufweist, nach nasaler Allergenprovokation nicht signifikant verändert [48]. Bisher existieren keine zuverlässigen Normwerte für nNO, da es inter- und intraindividuelle Schwankungen gibt und die Sensitivität nicht ausreicht [48]. Somit haben NO-Messungen noch einen begrenzten Wert zur Beurteilung eines NPT.

Messungen des nasalen Blutflusses

Isotopenclearance

Die Rhinomanometrie und die akustische Rhinometrie beurteilen hauptsächlich den Status des Blutpools nasaler Kapazitätsge-

fäße [49]. Der Blutfluss wird jedoch durch Resistenzgefäße bestimmt, die mit der Xenon-Injektionstechnik [50] oder Wasserstoff-Clearance-Technik [51] beurteilt werden. Injiziertes Histamin steigert die Abflussgeschwindigkeit von Xenon, wogegen abschwellende Nasentropfen diese vermindern [52, 53]. Die Interpretation dieser Daten ist jedoch nicht einfach, da die Clearancegeschwindigkeit von Xenon und Wasserstoff sowohl durch den Blutpool als auch durch den Blutfluss beeinflusst wird [54].

Laser-Doppler-Flowmetrie

Mit der Laser-Doppler-Flowmetrie (LDF) wird die Mikrozirkulation der Nasenschleimhaut untersucht. Nasale Provokationen führen zu einem Anstieg der Mikrozirkulation [55]. Die Notwendigkeit einer konstanten Applikation der Sonde auf die Schleimhaut bei der LDF bringt jedoch große methodologische Probleme mit sich [56]. Von Vorteil wäre hier ein kontaktloses Messverfahren [57].

Diskussion

Der NPT ist ein gut standardisiertes Verfahren zum Nachweis der klinischen Relevanz nasaler Erkrankungen wie der allergischen Rhinitis. Der NPT ist ein Verfahren mit hoher Spezifität und Sensitivität, er wird in erster Linie bei unklaren oder widersprüchlichen Befunden zur Klärung der an der Nasenschleimhaut vorliegenden Erkrankung angewendet. Neben der allergischen Rhinitis ist der NPT insbesondere bei Verdacht auf eine unspezifische nasale Hyperreaktivität oder auf ein Analgetikaintoleranzsyndrom indiziert. In einzelnen Studien wurde er auch zur Verlaufskontrolle verschiedener Therapien wie der spezifischen Immuntherapie verwendet.

Die Durchführung des NPT ist i. d. R. einfach und unproblematisch, als nachteilig ist jedoch der hohe Zeitaufwand von etwa 45 min pro Einzeltestung zu sehen, bei einer titrierten NPT sogar bis zu 3 h. Zur Auswertung stehen neben der subjektiven semiquantitativen Erfassung von Sekretion, Irritation und Fernsymptomen mittels Scores auch etablierte objektivierte Messverfahren wie die aktive anteriore Rhinomanometrie, die akustische

und optische Rhinometrie und andere Methoden zur Verfügung. Die Durchführung des NPT ist im deutschsprachigen Raum durch eine Leitlinie standardisiert, allerdings sind einige Aspekte wie die adäquate Applikationsmenge, -technik usw. noch Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion.

Bestimmungen von Mediatoren und Zytokinen können im Einzelfall nützlich sein. Aspekte wie z. B. die einseitige oder beidseitige Allergenapplikation sind nicht abschließend geklärt. Klinische und wissenschaftliche Untersuchungen sollten zur besseren Vergleichbarkeit standardisiert erfolgen.

Fazit für die Praxis

- Der nasale Provokationstest (NPT) gilt als ein einfaches Verfahren mit hoher Spezifität und Sensitivität zur Untersuchung allergischer und nichtallergischer Erkrankungen.
- In der klinischen Praxis sind nasale Untersuchungen einer lokalen, auf die Nasenschleimhaut begrenzten IgE-Bildung, Verlaufsbeurteilungen nach spezifischer Immuntherapie sowie Provokationen mit Acetylsalicylsäure bei Verdacht auf Analgetikaintoleranz von Bedeutung.
- Der NPT ist ambulant durchführbar.
- Testdurchführung und -auswertungen werden bei häufiger Anwendung erleichtert.
- Der NPT stellt eine wichtige Untersuchungsmethode in der allergologisch-rhinologischen Diagnostik dar.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. L. Klimek

Zentrum für Rhinologie und Allergologie
Wiesbaden der HNO-Universitätsklinik
Mannheim
An den Quellen 10, 65183 Wiesbaden
ludger.klimek@allergiezentrum.org

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. U. Förster und A. Sperl geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. L. Klimek weist auf Folgendes hin: Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung: ALK-Abello, Dänemark, Allergopharma, Deutschland, Boehringer Ingelheim, Deutschland, Lofarma, Italien, MEDA Pharma, Deutschland, Novartis, Schweiz. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Koautorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung: ALK-Abello, Dänemark, Allergopharma, Deutschland, Bencard, Großbritannien, Bionorica, Deutschland, Biomay, Österreich, Cytos, Schweiz, HAL, Niederlande, Hartington, Spanien, GSK, Großbritannien, Leti, Spanien, Lofarma, Italien, MEDA, Deutschland, Novartis, Schweiz, Roxall, Deutschland. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung vonseiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung: ALK-Abello, Dänemark, Allergopharma, Deutschland, Artu-Biologics, Niederlande, Bencard, Großbritannien, Bionorica, Deutschland, Biomay, Österreich, Cytos, Schweiz, HAL, Niederlande, Hartington, Spanien, GSK, Großbritannien, Leti, Spanien, Lofarma, Italien, Novartis, Schweiz, Roxall, Deutschland. Mitglied von in Zusammenhang mit der Autorenschaft relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger: DGHNO; ADA; Deutsche Akademie für HNO-Heilkunde; Deutsche Akademie für Allergologie und klinische Immunologie; HNO-BV; GPA; EAACI; ARS; AACI; WAO.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Riechelmann H, Bachert C, Goldschmidt O et al (2002) Durchführung des nasalen Provokationstests bei Erkrankungen der oberen Atemwege. *Allergo J* 11:29–36
- Halpern SR, Holman J, Whittaker C (1961) The correlation between skin and respiratory mucous membrane tests with molds in allergic rhinitis. *Ann Allergy* 19:1407–1414
- Blackley C (1873) Experimental researches on the cause and nature of catarrhus aestivus (hay fever or hay asthma). Ed. Daxons's of Pall Mall, London (reprint 1959)
- Akerlund A, Andersson M, Leiflein J et al (2005) Clinical trial design, nasal allergen challenge models, and considerations of relevance to pediatrics, nasal polyposis, and different classes of medication. *J Allergy Clin Immunol* 115(Suppl):460–482
- Gosepath J, Amedee RG, Mann WJ (2005) Nasal provocation testing as an international standard for evaluation of allergic and nonallergic rhinitis. *Laryngoscope* 115:512–516
- Saloga J, Klimek L, Buhl R, Knop J (2011) *Allergologie-Handbuch: Grundlagen und klinische Praxis*. Schattauer, Stuttgart
- Bachert C (1996) Clinical aspects of environmental illnesses of the nose and paranasal sinuses – science and clinical practice. *Eur Arch Otorhinolaryngol Suppl* 1:73–153
- Chapman MD, Ferreira F, Villalba M et al (2008) The European Union CREATE project: a model for international standardization of allergy diagnostics and vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 122:882–889
- Committee for medicinal products for human use (CHMP) (2008) Guideline on allergen products: production and quality issues. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003333.pdf. Zugriffen: 06. Sept. 2013
- Dordal MT, Lluch-Bernal M, Sanchez MC et al (2011) Allergen-specific nasal provocation testing: review by the rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol* 21:1–12
- Scadding GW, Calderon MA, Bellido V et al (2012) Optimisation of grass pollen nasal allergen challenge for assessment of clinical and immunological outcomes. *J Immunol Methods* 384:25–32
- Litvyakova LI, Baraniuk JN (2001) Nasal provocation testing: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 86:355–364
- Tantilipikorn P, Vichayanond P, Lacroix JS (2010) Nasal provocation test: how to maximize its clinical use? *Asian Pac J Allergy Immunol* 28:225–231
- Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L et al (2007) EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 62:1111–1118
- Linder A (1988) Symptom scores as measures of the severity of rhinitis. *Clin Allergy* 18:29–37
- Bacon JR, McLean JA, Mathews KP, Banas JM (1981) Priming of the nasal mucosa by ragweed extract or by an irritant (ammonia). *J Allergy Clin Immunol* 67:111–116
- Connell JT (1968) Quantitative intranasal pollen challenge. II. Effect of daily pollen challenge, environmental pollen exposure, and placebo challenge on the nasal membrane. *J Allergy* 41:123–139
- Connell JT (1969) Quantitative intranasal pollen challenges. III. The priming effect in allergic rhinitis. *J Allergy* 43:33–44
- Reed CE, Bubak M, Dunnette S et al (1991) Ragweed-specific IgA in nasal lavage fluid of ragweed-sensitive allergic rhinitis patients: increase during the pollen season. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 94:275–277
- Svensson C, Andersson M, Persson CG et al (1990) Albumin, bradykinin, and eosinophil cationic protein on the nasal mucosal surface in patients with hay fever during natural allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 85:828–833
- Howarth PH, Persson CG, Meltzer EO et al (2005) Objective monitoring of nasal airway inflammation in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 115(Suppl):414–441
- Juliusson S, Holmberg K, Baumgarten CR et al (1991) Tryptase in nasal lavage fluid after local allergen challenge. Relationship to histamine levels and TAME-esterase activity. *Allergy* 46:459–465
- Boot JD, Chandooing P, Kam ML de et al (2008) Applicability and reproducibility of biomarkers for the evaluation of anti-inflammatory therapy in allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 18:433–442
- Tonnesen P, Hindberg I, Schaffalitzky de Muckadell OB, Mygind N (1988) Effect of nasal allergen challenge on serotonin, substance P and vasoactive intestinal peptide in plasma and nasal secretions. *Allergy* 43:310–317
- Bachert C, Kempen MJ van, Hopken K et al (2001) Elevated levels of myeloperoxidase, pro-inflammatory cytokines and chemokines in naturally acquired upper respiratory tract infections. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 258:406–412
- Matsune S (2012) Allergic rhinitis and vascular endothelial growth factor. *J Nippon Med Sch* 79:170–175
- Kramer MF, Jordan TR, Klemens C et al (2006) Factors contributing to nasal allergic late phase eosinophilia. *Am J Otolaryngol* 27:190–199
- Wang D, Clement P, De Waele M, Derde MP (1995) Study of nasal cytology in atopic patients after nasal allergen challenge. *Rhinology* 33:78–81
- Fokkens WJ, Vinke JG, KleinJan A (2000) Local IgE production in the nasal mucosa: a review. *Am J Rhinol* 14:299–303
- Rondon C, Fernandez J, Canto G, Blanca M (2010) Local allergic rhinitis: concept, clinical manifestations, and diagnostic approach. *J Investig Allergol Clin Immunol* 20:364–371
- Rondon C, Romero JJ, Lopez S et al (2007) Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 119:899–905
- Braat JP, Mulder PG, Fokkens WJ et al (1998) Intranasal cold dry air is superior to histamine challenge in determining the presence and degree of nasal hyperreactivity in nonallergic noninfectious perennial rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1748–1755
- Committee for medicinal products for human use (CHMP) (2007) Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003608.pdf. Zugriffen: 06. Sept. 2013
- Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG et al (2006) Immunotherapy with a ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. *N Engl J Med* 355:1445–1455
- Purohit A, Niederberger V, Kronqvist M et al (2008) Clinical effects of immunotherapy with genetically modified recombinant birch pollen Bet v 1 derivatives. *Clin Exp Allergy* 38:1514–1525
- Keskin O, Tuncer A, Adaloglu G et al (2006) The effects of grass pollen allergoid immunotherapy on clinical and immunological parameters in children with allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 17:396–407
- Tahamiler R, Saritzali G, Canakcioglu S (2007) Long-term efficacy of sublingual immunotherapy in patients with perennial rhinitis. *Laryngoscope* 117:965–969
- Pfaar O, Barth C, Jaschke C et al (2011) Sublingual allergen-specific immunotherapy adjuvanted with monophosphoryl lipid A: a phase I/IIa study. *Int Arch Allergy Immunol* 154:336–344
- Klimek L, Reske-Kunz AB, Mallin HJ (1999) Beurteilung des Therapieerfolges einer Immuntherapie. In: Klimek L, Reske-Kunz AB, Saloga J (Hrsg) *Spezifische Immuntherapie – Hyposensibilisierung*. Thieme, Stuttgart
- Klimek L, Mewes T, Wolf H et al (2005) The effects of short-term immunotherapy using molecular standardized grass and rye allergens compared with symptomatic drug treatment on rhinoconjunctivitis symptoms, skin sensitivity, and specific nasal reactivity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 133:538–543

41. Subiza J, Feliu A, Subiza JL et al (2008) Cluster immunotherapy with a glutaraldehyde-modified mixture of grasses results in an improvement in specific nasal provocation tests in less than 2.5 months of treatment. *Clin Exp Allergy* 38:987–994
42. Senti G, Graf N, Haug S et al. (2009) Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 124:997–1002
43. Klimek L, Wolf H, Mewes T et al (1999) The effect of short-term immunotherapy with molecular standardized grass and rye allergens on eosinophil cationic protein and tryptase in nasal secretions. *J Allergy Clin Immunol* 103:47–53
44. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A (1998) Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 101:581–586
45. Alonso-Llamazares A, Martinez-Cocera C, Dominguez-Ortega J et al (2002) Nasal provocation test (NPT) with aspirin: a sensitive and safe method to diagnose aspirin-induced asthma (AIA). *Allergy* 57:632–635
46. Serrano CD, Valero A, Bartra J et al (2012) Nasal and bronchial inflammation after nasal allergen challenge: assessment using noninvasive methods. *J Invest Allergol Clin Immunol* 22:351–356
47. Boot JD, Kam ML de, Mascelli MA et al (2007) Nasal nitric oxide: longitudinal reproducibility and the effects of a nasal allergen challenge in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 62:378–384
48. Tworek D, Kuna P (2012) Nasal nitric oxide measurements in the assessment of nasal allergen challenge. *J Invest Allergol Clin Immunol* 22:102–108
49. Cole P, Haight JS, Love L, Oprysk D (1985) Dynamic components of nasal resistance. *Am Rev Respir Dis* 132:1229–1232
50. Bende M, Flisberg K, Larsson I et al (1983) A method for determination of blood flow with ¹³³Xe in human nasal mucosa. *Acta Otolaryngol* 96:277–285
51. Konno A, Terada N, Okamoto Y (1987) Responses of resistance and capacitance vessels in human nasal mucosa to beta-receptor agonists. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 49:206–213
52. Birchall MA, Schroter RC, Pride NB (1993) Changes in nasal mucosal blood flux and air-flow resistance on unilateral histamine challenge. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 18:139–144
53. Bende M (1983) The effect of topical decongestant on blood flow in normal and infected nasal mucosa. *Acta Otolaryngol* 96:523–527
54. Olsson P (1986) A comparison between the ¹³³Xe washout and laser Doppler techniques for estimation of nasal mucosal blood flow in humans. *Acta Otolaryngol* 102:106–112
55. Ehnhage A, Kolbeck KG, Juto JE et al (2010) Evaluation of nasal mucosal swelling and microcirculation throughout nasal and bronchial provocation tests with lysine-aspirin in asthmatics with nasal polyposis. *Rhinology* 48:216–223
56. Tenland T (1982) On laser Doppler flowmetry. Medizinische Dissertation, Universität Linköping, Schweden
57. Klimek L, Weber K, Mann W (1998) Vasomotion in the microcirculation of the nasal mucosa is differently effected by histamine and allergen challenge. *Allergologie* 21:558–558



Kommentieren Sie diesen Beitrag auf springermedizin.de

► Geben Sie hierzu den Beitragstitel in die Suche ein und nutzen Sie anschließend die Kommentarfunktion am Beitragsende.

Internationale Expertise im Kampf gegen USH

Das Überlesen von Nonsense-Mutationen wird als vielversprechende Therapieoption für Patienten mit humanem Usher-Syndrom (USH) vermutet. Zu diesem Ergebnis kommt ein europäisches Forscherteam unter Leitung von Dr. Kerstin Nagel-Wolfrum von der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Im Rahmen des Verbundprojektes EUR-USH erforschen die Wissenschaftler Diagnostik, Pathogenese und Therapie der Taub-Blindheit. Neben der Verbesserung der klinischen und genetischen Diagnostik und der Entschlüsselung der molekularen Pathogenese gehört die Etablierung von Methoden zur Therapie der retinalen Degeneration zum Forschungsschwerpunkt.

Die Nonsense-Mutation bewirkt als Punktmutation den vorzeitigen Abbruch der Proteinsynthese. Das Überlesen dieser Mutation ist ein pharmakogenetisches Verfahren. Kleine Moleküle induzieren das Überlesen während der Proteinsynthese und ermöglichen die Expression des „normalen“ Proteins. Dieses Verfahren gilt als innovative Therapie für nicht-okulare Erkrankungen, die durch Nonsense-Mutationen entstehen und als zukunftssträchtige Therapie für USH-Patienten.

Das europäische Forschungsprogramm E-Rare unterstützt das interdisziplinäre Forschungsteam. Die beteiligten Nachwuchswissenschaftler aus den Bereichen der Klinik, genetischen Diagnostik und biomedizinischen Grundlagenforschung erhoffen sich durch die Kooperation ein besseres Verständnis für das humane Usher-Syndrom und seine Therapie zu gewinnen.

Quelle:

Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
www.uni-mainz.de