



AWMF-Register Nr.	002/026	Klasse:	S2k
-------------------	---------	---------	-----

Arbeitsplatzbezogener Inhalationstest (AIT) – specific inhalation challenge (SIC)

S2k-Leitlinie

**der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM),
der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) und
der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e.V. (DGAKI)**

PREISSER AM ^{1,4,5}, KOSCHEL D ^{2,6}, MERGET R ^{1,7}, NOWAK D ^{3,8}, RAULF M ^{2,7}, HEIDRICH J ^{4,5}

¹ Mandadierte/r Vertreter*in der Deutschen Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin e. V. (DGAUM)

² Mandadierte/r Vertreter*in der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie e. V. (DGAKI)

³ Mandadierter Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)

⁴ Koordinator*in der Leitlinie

Institutsangaben:

A.M. PREISSER ⁵ Zentralinstitut für Arbeitsmedizin und Maritime Medizin (ZfAM), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

D. KOSCHEL ⁶ Abteilung Innere Medizin/Pneumologie, Fachkrankenhaus Coswig, Lungenzentrum; Medizinische Klinik 1, Bereich Pneumologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

R. MERGET ⁷ Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität-Bochum (IPA), Bochum

D. NOWAK ⁸ LMU Klinikum, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, München

M. RAULF ⁷ Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA), Bochum

J. HEIDRICH ⁵ Zentralinstitut für Arbeitsmedizin und Maritime Medizin (ZfAM), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

Leitlinie Arbeitsplatzbezogener Inhalationstest (AIT) – specific inhalation challenge (SIC)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
2	Methodik der Leitlinienentwicklung	4
3.	Indikationen zur Durchführung	6
3.1	Ziele und Definition des Arbeitsbezogenen Inhalationstests	6
3.2	Indikationen	6
3.3	Kontraindikationen	8
4.	Strukturelle Voraussetzungen	9
4.1	Technische Voraussetzungen	9
4.2	Patientenseitige Voraussetzungen	11
5.	Durchführung des AIT / Untersuchungsablauf	13
5.1	Ablaufschemas des AIT	13
5.2	Voruntersuchungen	15
5.3	Negativkontrolle und Kontrolltag	16
5.4	Untersuchungsverfahren und Ablauf des AIT	17
5.5	Arbeitsstoffe: Allergene, Irritantien	18
5.6	Expositionskonzentration und Zeitintervalle	20
5.7	Expositionsdauer	21
5.8	Nasale Provokation	21
5.9	Abbruchkriterien	21
5.10	Ambulante vs. stationäre Durchführung	22
6.	Messung der bronchialen Reaktion, Erfassung nasaler Symptome und Befunde	23
6.1	Atemwegsobstruktion (Atemwegswiderstand, FEV ₁ /FVC)	23
6.2	Unspezifische bronchiale Hyperreagibilität	23
6.3	Entzündung der Atemwege (exhalierendes NO (FeNO), Sputumzytologie)	24
6.4	Messung der Nasenatmung	24
6.5	Klinische Beobachtungen / Symptomscore	24
6.6	Weitere Parameter	24
7.	Bewertung und Interpretation der Untersuchungsergebnisse	25
7.1	Atemwegsobstruktion	25
7.2	Unspezifische bronchiale Hyperreagibilität	26
7.3	Exhalierendes Stickstoffmonoxid (FeNO)	26
7.4	Eosinophile im Sputum	27
7.5	Weitere bronchiale Entzündungsparameter	27

7.6 Nasale und konjunktivale Reaktion	27
7.7 Synoptische Bewertung.....	28
7.8 Zeitverlauf einer asthmatischen Reaktion	28
7.9 Exogen-allergische Alveolitis	29
8. Limitationen des AIT	29
8.1 Falsch-negative Ergebnisse.....	29
8.2 Falsch-positive Ergebnisse.....	30
8.3 Mögliche Komplikationen.....	31
8.4 Kosten.....	31
9. Forschungsbedarf.....	32
10. Zusammenfassung	32
11. Literatur.....	33

1 Einleitung

Die vorliegende Leitlinie erläutert den arbeitsplatzbezogenen Inhalationstest (AIT) zur Identifizierung von allergischem bzw. immunologischem Asthma sowie der exogen-allergischen Alveolitis (EAA) bei Patientinnen und Patienten mit Symptomen wie Husten, Giemen oder Luftnot am Arbeitsplatz einschließlich verzögerter Reaktionen. Der AIT ist ein aufwändiger spezifischer Test und erfolgt als kontrollierte Exposition der Erkrankten unter Laborbedingungen gegenüber einem Wirkstoff, der an ihrem Arbeitsplatz auftritt. Gängige Synonyme für den AIT bzw., international gebräuchlich, „specific inhalation challenge“ (SIC) sind u.a. „spezifischer bronchialer Provokationstest“ (specific provocation testing) und „berufstypischer Inhalationstest“ (occupational-type challenge testing) (Vandenplas et al., 2014).

Woitowitz (Deutschland 1970) und Pepys (Großbritannien 1975) gelten als frühe Entwickler des AIT bzw. SIC. Der AIT hat sich seither in der arbeitsmedizinischen Praxis etabliert; seine Umsetzung wurde verfeinert. Er ist ein wichtiger Baustein zur Diagnose von arbeitsplatzbezogenem Asthma; auch in der Diagnostik der EAA kann er, wenn die Diagnose anders nicht zu sichern ist, eingesetzt werden. Der AIT ist nach wie vor auch die beste Methode, mit der die allergologische Relevanz neuer Arbeitsstoffe für die oberen und unteren Atemwege erkannt und dokumentiert werden kann.

Das der Leitlinie zugrunde liegende Konzept des AIT erlaubt die Anwendung von nativen Arbeitsstoffen als auch von Allergenlösungen zum Nachweis bzw. Ausschluss charakteristischer Reaktionen im Bereich der tieferen Atemwege und des oberen Respirationstraktes, d.h. der Nasenschleimhaut.

Ziel und Zweck dieser Leitlinie ist die Beschreibung des AIT auf dem aktuellen arbeitsmedizinischen und pneumologischen Kenntnisstand. Sie soll eine Hilfestellung für die Diagnosefindung bei arbeitsplatzbezogenen Atemwegserkrankungen geben. Der AIT ermöglicht den Nachweis des wahrscheinlichen Ursachenzusammenhangs zwischen arbeitsplatzbezogener inhalativer Belastung und einer Atemwegs- bzw. Lungenerkrankung und ist somit auch ein wichtiger Baustein für die Beantwortung der Frage nach der medizinischen Vertretbarkeit der Fortsetzung der Exposition am Arbeitsplatz des oder der Erkrankten unter präventiven Aspekten. Diese Leitlinie enthält neben der Betrachtung der wissenschaftlichen Literatur auch praktische Hinweise zur Durchführung des AIT.

2 Methodik der Leitlinienentwicklung

Die Leitlinie zum AIT wurde gemäß den Vorgaben zur Entwicklung von medizinischen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften erstellt (AWMF, www.awmf.org). Nach dem dreistufigen Konzept der AWMF entspricht die vorliegende Leitlinie der

S2k-Evidenzgraduierung. Folgende Fachgesellschaften waren an der Entwicklung der Leitlinie beteiligt:

- Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V. (DGAUM, anmeldende Fachgesellschaft)
- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)
- Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie e. V. (DGAKI)

sowie als weitere fachliche Vertretung die Deutsche Atemwegsliga e. V. Die einzelnen mandatierten Vertreterinnen und Vertreter der Fachgesellschaften sind unter der Autorenschaft auf der 1. Seite benannt.

Die im Rahmen der Leitlinienentwicklung erarbeiteten Empfehlungen basieren zum einen auf der Bewertung von existierenden Leitlinien, insbesondere der im Jahr 2014 von einer Task Force der European Respiratory Society (ERS) veröffentlichten umfangreichen Empfehlung zur Durchführung des AIT (Vandenplas et al., 2014) sowie der deutschen Leitlinie aus 2010 (Baur et al., 2010). Zum anderen wurde eine aktualisierte, systematische Literaturrecherche für den Zeitraum Januar 2013 bis Juni 2018 in Anlehnung an die von der ERS Task Force veröffentlichten bibliografischen Suchterme durchgeführt (Vandenplas et al., 2014, dortiger Appendix A) und bis August 2020 aktualisiert.

Neben der Bewertung der existierenden Leitlinien und der wissenschaftlichen Literatur sind auch die klinische Erfahrung der Gruppenmitglieder und theoretische Überlegungen in die Empfehlungen eingeflossen. Der Prozess der Konsensusfindung erfolgte durch zwei persönliche Zusammentreffen der Gruppen-Mitglieder am 06.10.2017 (Wiesbaden) und 08.03.2018 (München), wiederholte Abstimmungen über Videokonferenzen und E-Mails, sowie ein abschließendes schriftliches Umlaufverfahren (Delphi-Verfahren) gemäß den Empfehlungen der AWMF.

Mögliche Interessenskonflikte wurden zu Beginn der Leitlinienentwicklung und nochmals vor Abschluss des Konsensusprozesses von allen Gruppenmitgliedern mittels der standardisierten Vorgaben der AWMF an die Koordinatoren der Leitlinie übermittelt. Die Angaben zu potenziellen Interessenskonflikten wurden beim ersten Leitlinientreffen ausführlich unter allen anwesenden Gruppenmitgliedern gemäß dem Regelwerk der AWMF gesichtet und diskutiert. Es wurden keine Interessenskonflikte festgestellt, welche Einfluss auf die fachliche Unabhängigkeit der Gruppenmitglieder bei der Entwicklung der AIT-Leitlinie insgesamt oder einzelner Kapitel haben könnten. Eine ausführliche, zusammenfassende Übersicht zu möglichen Interessenskonflikten findet sich im Leitlinien-Report zu dieser Leitlinie. Dort sind auch das methodische Vorgehen und der detaillierte Ablauf der Leitlinienentwicklung dargestellt.

3. Indikationen zur Durchführung

3.1 Ziele und Definition des Arbeitsbezogenen Inhalationstests

Das Ziel des AIT besteht darin, die spezifische Reaktionsbereitschaft der Atemwege auf Auslöser am Arbeitsplatz zu prüfen, wenn Symptome eines Asthmas oder einer exogen allergischen Alveolitis (EAA) mit Arbeitsplatzbezug vorliegen. Hierdurch soll die Diagnostik des arbeitsplatzbezogenen Asthmas und der EAA mit Arbeitsplatzbezug verbessert werden.

Der AIT ist definiert als inhalative Exposition eines Probanden bzw. einer Probandin gegenüber einer Substanz / einem Substanzgemisch / einem standardisierten Extrakt oder einer vorgegebenen Gaskonzentration, welche die bzw. der vermutete Auslöser oder Verstärker einer asthmatischen / rhinitischen oder alveolitischen Reaktion ist. Ein AIT kann prinzipiell in folgenden Expositionsszenarien erfolgen: (1) die Arbeitsplatzsimulation, (2) die standardisierte Exposition (z.B. Isocyanate) oder auch (3) die Inhalation von Arbeitsstoff-Extrakten nach Vernebelung.

3.2 Indikationen

Die Diagnosestellung einer allergischen Atemwegs- oder Lungenerkrankung mit Arbeitsplatzbezug erfolgt nach einem stufenweisen Vorgehen (nach Vandenplas et al., 2014). Die Indikationsstellung erfolgt durch den begutachtenden Arzt bzw. die begutachtende Ärztin. Die Indikation zur Durchführung des AIT ist dann gegeben, wenn bei klinischen Hinweisen auf ein Asthma oder eine EAA mit Arbeitsplatzbezug aufgrund anderer Informationen (Arbeitsanamnese, allergologische Befunde, (serielle) Lungenfunktionsdiagnostik, (serielle) unspezifische Provokationstestungen, arbeitsplatzbezogene serielle Peak-flow- oder Spirometrie-Messungen, ggfs. serielle FeNO-Messungen) die Diagnose nicht eindeutig gestellt werden kann und wenn mittels AIT wichtige Aussagen zur Diagnosefindung und damit auch zu therapeutischen bzw. präventiven Maßnahmen zu erwarten sind. Dies gilt

- für die Diagnostik unklarer arbeitsplatzbezogener Atembeschwerden,
- bei Verdacht auf das Vorliegen einer Berufskrankheit (BK), im Einzelnen:
 - obstruktive allergische Atemwegserkrankung einschließlich Rhinopathie (BK 4301), dies impliziert auch Substanzen, bei denen ein immunologischer Mechanismus nicht ausgeschlossen werden kann, die aber auch chemisch-irritativ wirken (z.B. Lötrauche, Aldehyde, Friseurstoffe oder Acrylate)
 - Erkrankungen durch Isocyanate (BK 1315)
 - exogen-allergische Alveolitis (BK 4201),

- zur Begründung von Maßnahmen der Individualprävention nach § 3 der Berufskrankheitenverordnung, (hier im Einzelfall auch mit der Exposition gegenüber Irritantien)
- als Argumentationshilfe für weitere Präventionsmaßnahmen am Arbeitsplatz.

Dabei ist stets zu bedenken, dass das gewünschte Ausmaß diagnostischer Präzision bei klinischen, präventivmedizinischen, (unfall)versicherungsrechtlichen und wissenschaftlichen Fragestellungen unterschiedlich sein kann, so dass Untersuchungsaufwand und das potenzielle untersuchungsbedingte Risiko des Patienten und der Patientin bei den verschiedenen genannten Fragestellungen von Fall zu Fall unterschiedlich zu gewichten sind.

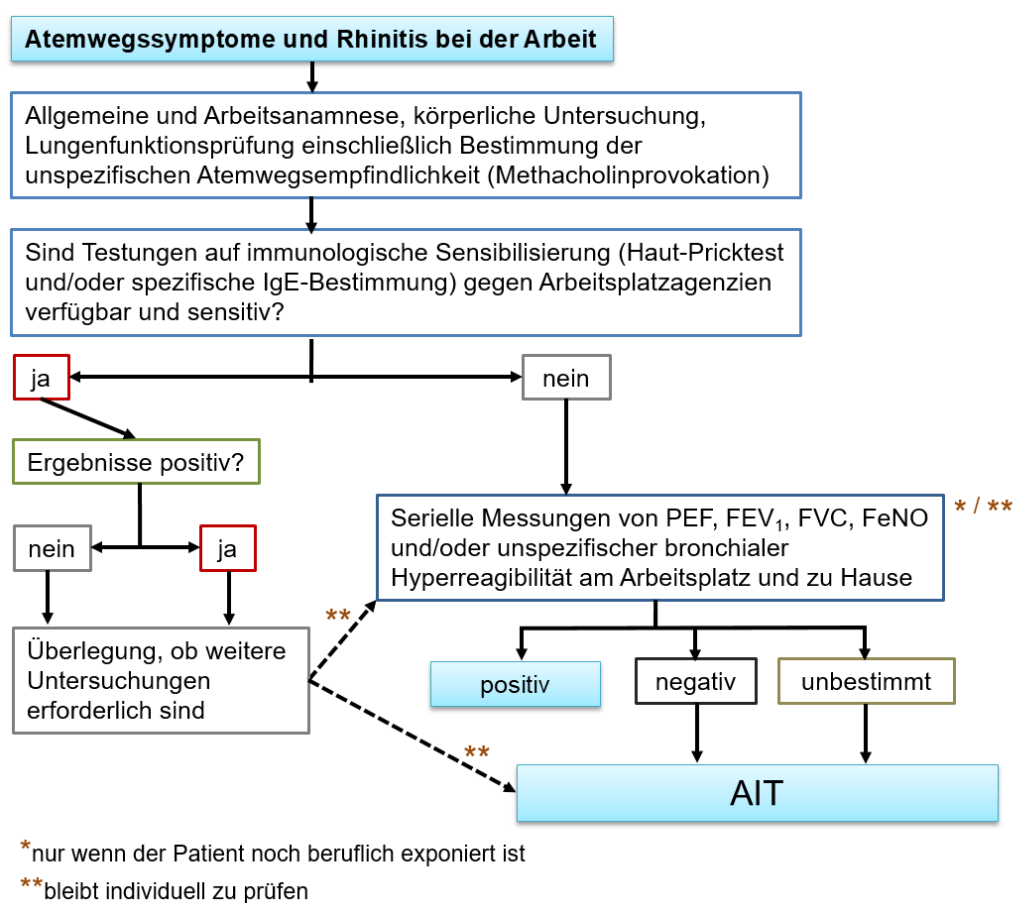


Abbildung 1 Stellenwert des AIT bei der Diagnosefindung arbeitsplatzbezogener allergischer Atemwegserkrankungen (nach Vandenplas et al., 2014)

Empfehlung 1

Der AIT ist indiziert,

- wenn klinische Hinweise auf ein arbeitsplatzbedingtes Asthma und/oder auf das Vorliegen einer Berufskrankheit (BK) der Nrn. 4301, 1315 oder 4201, in seltenen Fällen auch 4302, bestehen, die Diagnose desselben allein aufgrund anderer Informationen jedoch nicht eindeutig gestellt werden kann
- wenn wichtige Aussagen zu therapeutischen bzw. präventiven Maßnahmen zu erwarten sind, u.a. Maßnahmen der Individualprävention nach § 3 BKV sowie weitere Präventionsmaßnahmen am Arbeitsplatz,
- für die Diagnostik unklarer arbeitsplatzbezogener Atembeschwerden.

3.3 Kontraindikationen

Der arbeitsplatzbezogene Inhalationstest ist kontraindiziert, wenn

- generell:
 - die Diagnose mit einfacheren, risikoärmeren diagnostischen Maßnahmen mit einer für die spezifische Fragestellung hinreichenden Genauigkeit gestellt werden kann.
- individuell:
 - Symptome einer akuten Entzündung bzw. eines Infekts der oberen oder unteren Atemwege bestehen,
 - eine höhergradige Atemwegsobstruktion vorliegt (siehe Kap. 4.2),
 - (zusätzlich) eine höhergradige restriktive Lungenerkrankung vorliegt (siehe Kap. 4.2)
 - am Untersuchungstag eine Medikation mit einem Betablocker oder einem Bronchodilatator besteht,
 - extrapulmonale Erkrankungen vorliegen, die den Patienten bzw. die Patientin gefährden, wie beispielsweise
 - schwere kardiale Erkrankungen, insbesondere Rhythmusstörungen
 - ein nicht kontrolliertes zerebrales Krampfleiden
 - schwere arterielle Hypertonie,
 - eine schwere Allgemeinerkrankung vorliegt,
 - eine Schwangerschaft besteht,
 - der Patient bzw. die Patientin nach voller Aufklärung nicht einwilligt oder nicht imstande ist, den Instruktionen beim AIT zu folgen.

4. Strukturelle Voraussetzungen

4.1 Technische Voraussetzungen

a. Ausstattung

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf die Durchführung eines AIT in einer dafür vorgesehenen diagnostischen Einrichtung; ein AIT unmittelbar am Arbeitsplatz des bzw. der Betroffenen ist nicht Gegenstand dieser Leitlinie. Zur Durchführung des Tests in Form der Simulation eines Arbeitsplatzes ist es sinnvoll, einen geschlossenen Raum, idealerweise ein verglastes, gut einsehbares Expositionslabor, vorzuhalten. In diesem Untersuchungsraum werden die Arbeitsplatzbedingungen mit den möglichen Allergenen bzw. auslösenden Stoffen nachgestellt. Es muss sichergestellt sein, dass der Proband im Falle einer schweren Reaktion schnell aus diesem Raum herausgebracht und in einem expositionsfreien Raum weiterversorgt werden kann. Zur Vorbereitung gehört daher auch, dass der Proband einen Einmalschutzkittel anzieht und eine Einmalhaube aufsetzt, die im Falle einer allergischen Reaktion nach Exposition schnell zusammen mit den darauf haftenden Allergenen entfernt werden können. Zudem ist darauf zu achten, die Exposition der Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen durch Arbeitsschutzmaßnahmen zu minimieren und die Kontamination der Umwelt durch ungefilterte Ableitung der Expositionsstäube oder –gase ins Freie möglichst zu minimieren.

Vor der Durchführung des Tests ist sicherzustellen, dass der als Auslöser vermutete Stoff in den Materialproben, mit denen exponiert wird, enthalten ist. Hierfür ist es zunächst unerheblich, ob durch den Stoff eine allergische Reaktion ausgelöst wird oder ob der Stoff durch seine chemischen Eigenschaften eine irritative Wirkung auf die Bronchialschleimhaut hat, wie beispielsweise Acrylate. Eine Möglichkeit ist es, dass der bzw. die Betroffene frische Proben seiner oder ihrer Arbeitsstoffe von seinem bzw. ihrem Arbeitsplatz mitbringt oder selbst besorgt, z.B. die richtige Mehlsorte, den tatsächlich verwendeten Kleber, die im Betrieb übliche Farbe u. ä. Die möglichen Berufsstoffe sind sehr vielfältig; am häufigsten kommen Getreidemehle zum Einsatz, aber auch Holzstäube, Getreidestäube, Blumen und Pflanzen u.v.m. können im AIT verwendet werden. Beim Einsatz von Arbeitsplatzmaterialien im Test sind mögliche irritative Effekte zu vermeiden. Bei Verwendung nativer Arbeitsstoffe soll durch geeignete Bedingungen hinsichtlich Probenahme, Behältnissen, Verschluss, Lagerung und Transport sichergestellt werden, dass die Stoffe möglichst frisch und unverändert zur Anwendung kommen können (DGUV, 2012). Bei der Testung mit Getreidemehlen oder anderen Stäuben sollten für eine „Negativkontrolle“ nicht allergen wirkendes Tapiokamehl oder Laktose zum Einsatz kommen.

Bei den von der zu untersuchenden Person mitgebrachten Proben ist sicherzustellen, dass diese mit den auf der Arbeitsstätte verwendeten Stoffen in qualitativer wie auch quantitativer Zusammensetzung übereinstimmen. Hierfür erforderliche Informationen können den Ermittlungsberichten der UV-Träger, den Mitteilungen der Hersteller oder den technischen Sicherheitsdatenblättern entnommen werden, die dem begutachtenden Arzt oder der begutachtenden Ärztin vor dem AIT vorliegen müssen und Bestandteil des Testprotokolls sind (DGUV, 2012). Sollten sich im Rahmen der Begutachtung Zweifel an der Identität der mitgebrachten Proben ergeben, so kann über den UV-Träger der Arbeitgeber veranlasst werden, entsprechende Stoffproben vom Arbeitsplatz zur Verfügung zu stellen (DGUV, 2012).

Die Exposition mit gasförmigen Arbeitsstoffen sollte beim AIT in einem geschlossenen Raum mit geregelter Zu- und Entlüftung erfolgen, für Isocyanate ist dies obligat. Ebenso sollte, sofern praktikabel, die Gaskonzentration gemessen und dokumentiert werden (bei Isocyanaten obligat). Dazu ist die entsprechende Vorbereitung des Expositionslabors mit Verdampfung des Gases und Herstellung einer kontrolliert stabilen Konzentration des luftgetragenen Stoffes notwendig. Solche Expositionslabore werden nur von wenigen Zentren vorgehalten.

b. Untersucherseitige Voraussetzungen, Notfallübungen

Die Durchführung eines AIT erfordert Facharztkompetenz der Richtungen Pneumologie und/oder Arbeitsmedizin und/oder Allergologie. Zudem muss die untersuchende Person vertraut sein mit den Besonderheiten von Berufsallergenen, Irritantien und der arbeitsplatzbezogenen Exposition, z.B. durch entsprechende Fortbildungen auf Fachtagungen. Der AIT hat die Potenz, einen schweren Asthmaanfall, selten auch eine schwere allergische Allgemeinreaktion auszulösen. Entsprechend müssen in dem durchführenden Zentrum alle zur Beherrschung dieser Situationen entsprechenden Notfallgeräte, -medikamente und Schulungen von mitarbeitenden und untersuchenden Personen vorhanden bzw. gewährleistet sein.

Patientenüberwachung, Vorsichtsmaßnahmen

Die Anlage eines venösen Zugangs bereits vor Testbeginn, um im Falle einer schweren Reaktion (schwerer Asthmaanfall, anaphylaktischer Schock) direkt medikamentös reagieren zu können, ist basierend auf der Anamnese und der zu erwartenden Reaktion individuell zu prüfen. In der Nähe des Untersuchungsraums müssen Notfallinstrumente (zur Messung von Sauerstoffsättigung und Blutgasanalyse (BGA) sowie für Sauerstoffgabe und Inhalationshilfen) und Notfallmedikamente zur Behandlung einer schweren bronchialen und systemischen allergischen Reaktion bereit stehen. Diese dürfen in der Zeit des AIT nicht für andere Praxisaktivitäten genutzt werden. Diese Notfallinstrumente und Notfallmedikamente sowie ein Verneblersystem bzw. Dosieraerosol für die inhalative Gabe von Bronchodilatoren sind in unmittelbarer Nähe bereit zu halten.

4.2 Patientenseitige Voraussetzungen

a. Befunde

Die aus der Akte bekannten, vom Patienten bzw. von der Patientin mitgebrachten und vom Untersucher bzw. der Untersucherin erhobenen Befunde geben Auskunft hinsichtlich Relevanz und Ausprägung nachgewiesener Sensibilisierungen (Prick-Test, IgE) gegenüber Noxen am Arbeitsplatz und der bereits aufgetretenen oder zu erwartenden Stärke einer allergischen Reaktion. Hohe vorbestehende spezifische IgE-Konzentrationen haben einen hohen prädiktiven Wert für ein positives Testergebnis im AIT (van Kampen et al., 2008). Es ist daher zu überprüfen, ob in diesen Fällen die Indikation für den AIT weiter besteht oder ob direkt die Anerkennung des Zusammenhanges und die Empfehlung einer BK ausgesprochen werden kann. Obligat ist zudem der Test der unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität durchzuführen. Auch dieses Ergebnis sollte in der Indikationsstellung und Risikoeinschätzung des AIT berücksichtigt werden.

Sind in der Vorgeschichte ausgeprägte allergische Reaktionen bei früheren Expositionen aufgetreten, soll unter ärztlicher Überwachung initial mit einer nur sehr geringen Dosis exponiert werden.

Anschließend kann die Expositionsdosis stufenweise gesteigert werden. Auch vorhandene Vorbefunde und vorausgegangene medizinische Ereignisse sind hinsichtlich erkennbarer Kontraindikationen in der Planung des AIT zu berücksichtigen und umzusetzen (siehe auch Kap. 3.3).

Vorbestehende schwere Atemwegsobstruktionen sind unbedingt zu beachten.

Atemwegsobstruktionen mit einer Erniedrigung des $FEV_1 < 70\%$ des Sollmittelwertes (nach GLI¹, Quanjer et al., 2012) oder einem erhöhten spezifischen Atemwegswiderstand ($sR_{tot} \geq 1,5 \text{ kPa} \cdot \text{s}$ oder $sR_{eff} \geq 1,3 \text{ kPa} \cdot \text{s}$)² stellen aufgrund der medizinischen Gefährdung des Patienten oder der Patientin durch eine weitere obstruktive Verschlechterung der Lungenfunktion eine relative Kontraindikation für die Durchführung des AIT dar; die Indikation für den AIT ist daher besonders zu prüfen. Das Asthma sollte einen stabilen Verlauf zeigen. Einzelne internationale Zentren halten eine Obstruktion mit einem FEV_1 von $> 60\%$ des Sollmittelwerts noch für ausreichend, um den AIT durchzuführen (Vandenplas et al., 2014); das höhere Risiko in diesem Fall muss jedoch medizinisch gerechtfertigt sein, z. B. wenn durch eine alleinige nasale Provokation keine ausreichende Aussage erzielt werden kann.

Neben einer obstruktiven Ventilationsstörung kann auch eine restriktive Komponente oder eine Gasaustauschstörung vorliegen, bspw. durch eine Fibrose oder ein Lungenemphysem. In der Beurteilung von Kontraindikationen sind sämtliche Ressourcen der Lunge einzubeziehen. Besteht

¹ Global Lung Initiative

² Sowohl sR_{tot} als auch die sR_{eff} bieten Vorteile in der Bestimmung und Interpretation, hierzu wird auf die entsprechende Leitlinie verwiesen (Criée et al., 2009).

daher eine Gasaustauschstörung, nachgewiesen durch eine Verminderung der CO-Diffusionskapazität (D_{LCO}), des CO-Transferkoeffizienten (D_{LCO}/VA) oder eine Hypoxämie, so stellen diese Konstellationen ebenfalls relative Kontraindikationen für den AIT dar. Für alle weiteren Kontraindikationen wird auf Kapitel 3.3 verwiesen.

b. Medikation

Vor dem AIT sollen atemwegswirksame Medikamente möglichst – entsprechend ihrer Wirkungsdauer – ausgesetzt werden, ggf. in Zusammenarbeit mit den behandelnden Ärztinnen und Ärzten, so dass die Wirkung der atemwegswirksamen Medikamente nicht die bronchiale Reaktion im AIT verfälscht. Dies betrifft Bronchodilatoren (kurz- und langwirksame Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika, Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten und Antihistaminika. Auch inhalative und orale Kortikosteroidpräparate sind idealerweise mindestens 14 Tage vorher abzusetzen, diese können eine bronchiale Reaktion vermindern und damit zu falsch negativen Ergebnissen beitragen.

Im Einzelfall kann es bei Hinweisen auf eine arbeitsplatzbezogene Symptomatik bzw. Lungenfunktionsverschlechterung sinnvoll sein, den AIT unter einer (möglichst niedrigen) inhalativen Kortikosteroiddosis durchzuführen, die

- einerseits sicherstellt, dass das Krankheitsbild stabil und $FEV_1 \geq$ etwa 70 % Soll (oder oberhalb des unteren Grenzwertes nach GLI-Sollwerten) ist
- andererseits eine obstruktive Atemwegsreaktion auf einen Arbeitsstoff möglichst wenig unterdrückt. Eine falsch negative Provokation ist in diesem Fall jedoch nicht völlig auszuschließen, so dass nur die positive Reaktion sicher interpretiert werden kann.

Empfehlung 2

Atemwegswirksame Medikamente sollen vor dem AIT möglichst – entsprechend ihrer Wirkungsdauer – ausgesetzt werden, so dass deren Wirkung nicht die bronchiale Reaktion im AIT verfälscht.

c. Einwilligung

Die schriftliche Aufklärung über mögliche Gefährdungen sind dem Probanden oder der Probandin im Aufklärungsgespräch vor der Durchführung des AIT zu erläutern, eine schriftliche Einwilligung des Probanden / Patienten bzw. der Probandin / Patientin ist einzuholen; eine Kopie der Einwilligung ist auszuhändigen.

Empfehlung 3

Folgende Voraussetzungen sind notwendig, um einen AIT durchzuführen:

- die Indikation für den AIT besteht,
- es liegen keine Kontraindikationen vor,
- die geeignete technische Einrichtung und Messinstrumente werden vorgehalten,

- geeignete und geschulte untersuchende Personen (ärztliches Personal, medizinische Assistenzkräfte) sind vorhanden,
- geeignete Expositionssubstanzen stehen zur Verfügung,
- nach ärztlicher Aufklärung liegt die schriftliche Einwilligung der zu untersuchenden Person vor.

5. Durchführung des AIT / Untersuchungsablauf

5.1 Ablaufschemata des AIT

Im Folgenden sind verschiedene mögliche Untersuchungsabläufe des AIT vom vereinfachten hin zum komplexen und umfänglichen Ablaufschema in Anlehnung an die Empfehlungen der ERS Task Force dargestellt. Abbildung 2a stellt ein vereinfachtes Schema (Protokoll A) dar, welches bei geringer Spontanvariabilität angewendet werden kann. Die Abbildung 2b zeigt den üblicherweise einzuhaltenden Ablauf (Protokoll B). Die aufwändigste Variante 2c kann in begründeten Fällen angewendet werden (Protokoll C). Erläuterungen zum Protokoll C sind im Abschnitt 5.3 *Negativkontrolle und Kontrolltag* aufgeführt.

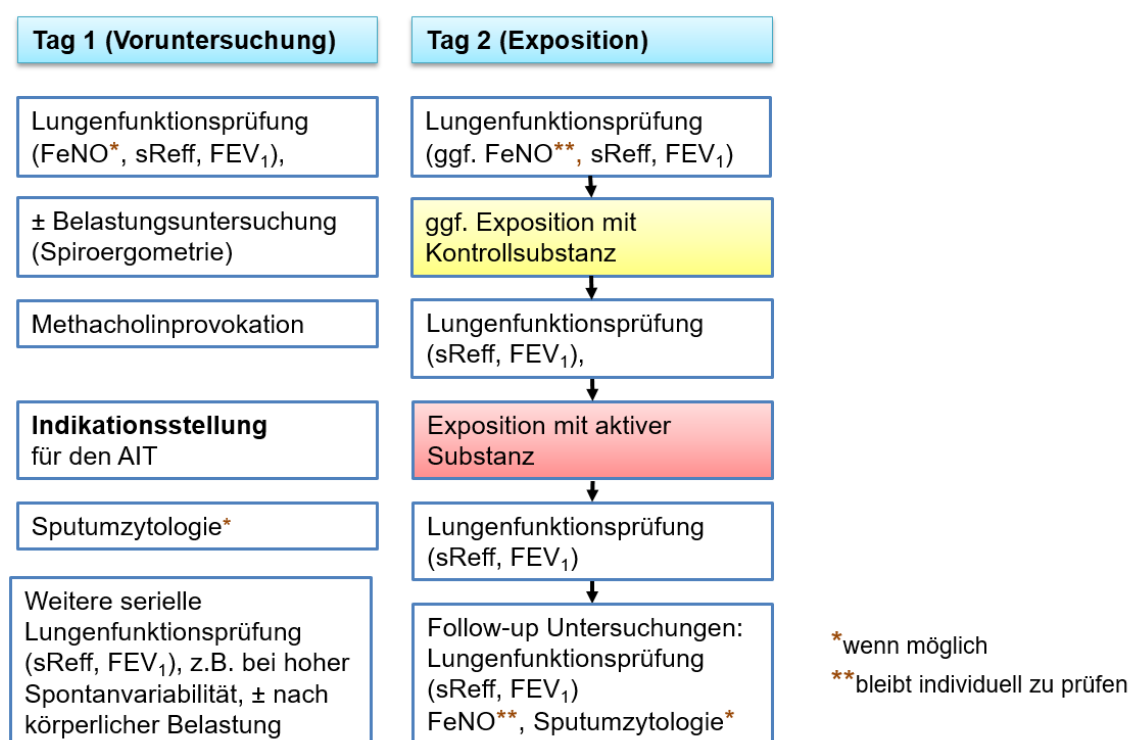


Abbildung 2 a Protokoll A - Ablaufschema des AIT; vereinfachtes Protokoll

Indikation: (1) **Geringe Spontanvariabilität der Lungenfunktion** und (2) anamnestisch bzw. nach Aktenlage **begründete Annahme einer Sofortreaktion** ohne verzögerte Reaktion auf Auslöser am Arbeitsplatz, nicht jedoch auf andere unspezifisch wirkende irritative Stimuli, siehe Kap. 5.2.

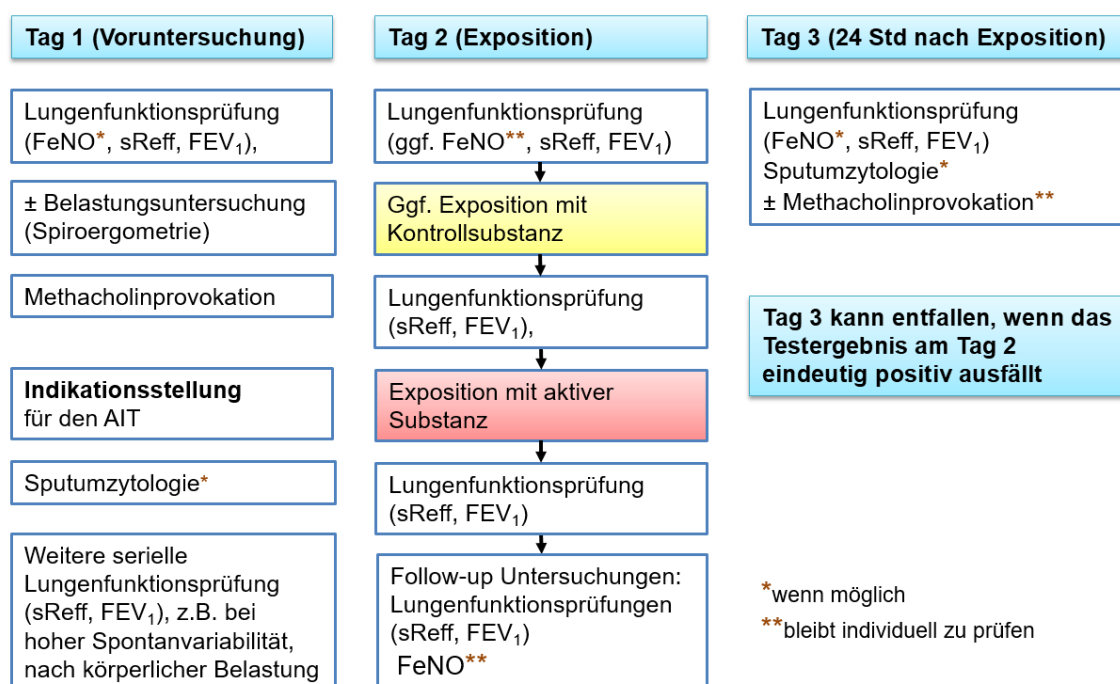


Abbildung 2 b Protokoll B – Standard-Ablaufschema des AIT; vereinfachtes Protokoll mit Spätmessung

Indikation: (1) **Geringe Spontanvariabilität der Lungenfunktion** und (2) anamnestisch und nach Aktenlage **begründete Annahme einer akuten oder verzögerten Reaktion** auf Auslöser am Arbeitsplatz, nicht jedoch auf andere unspezifisch wirkende irritative Stimuli.

Die Bestimmungen von FeNO und Sputumzytologie sollten mindestens am ersten und am dritten Tag (als vor und 24 Std. nach Exposition) erfolgen.

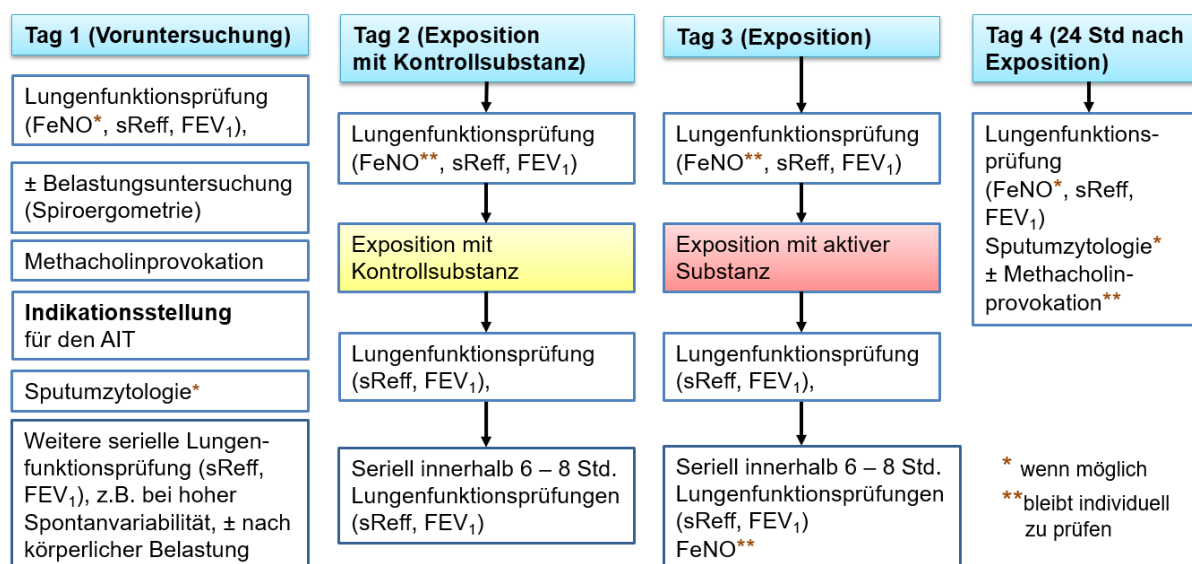


Abbildung 2 c Protokoll C - Ablaufschema des AIT im Ausnahmefall; vereinfachtes Protokoll mit Kontroll-Tag (nach Vandenplas et al., 2014)

Indikation: (1) **Hohe Spontanvariabilität der Lungenfunktion** und/oder (2) anamnestisch bzw. nach Aktenlage begründete Annahme einer **unspezifischen Reaktion** bereits auf irritative Stimuli, ohne oder mit verzögerter Reaktion auf Auslöser am Arbeitsplatz, siehe Kap. 5.3.

Die Bestimmungen von FeNO und Sputumzytologie sollten mindestens am ersten und am vierten Tag (als vor und 24 Std. nach Exposition) erfolgen.

Tabelle 1 AIT-Protokolle und Indikationen im Überblick (siehe auch Kapitel 5.3)

AIT-Protokoll	Protokoll A vereinfacht (2 Tage; Abb. 2a)	Protokoll B mit Spätmessung (2,5 Tage; Abb. 2b)	Protokoll C mit Kontroll-Tag und Spätmessung (3,5 Tage; Abb. 2c)
Charakteristika des/der Patienten/in	BHR oder leichtes Asthma	Schwere asthmatische Reaktionen, Spätreaktionen in der Anamnese	Bekannte große Variabilität der Lungenfunktionswerte im Tagesverlauf
Spontanvariabilität der Lungenfunktion	nein	nein	ja
Nach Aktenlage und Anamnese begründete Annahme einer unspezifischen Reaktion bereits auf irritative Stimuli	nein	nein	ja
Nach Aktenlage und Anamnese begründete Annahme nur einer akuten Reaktion	ja	nein	nein
Nach Aktenlage und Anamnese begründete Annahme auch einer verzögerten Reaktion	nein	ja	möglich

5.2 Voruntersuchungen

Das Ausmaß der erforderlichen Voruntersuchungen ergibt sich zunächst aus den Abbildungen 2 a-c und den Ausführungen in Abschnitt 4.2. Der Voruntersuchungstag sollte möglichst am Vortag des AIT erfolgen, in jedem Fall jedoch zeitnah vor dem AIT.

Vor Durchführung eines AIT sind folgende Untersuchungsschritte erforderlich:

- Studium der medizinischen und technischen Unterlagen (Aktenlage)
- Aktuelle Anamneseerhebung
- Körperliche Untersuchung,
- Bestimmung des Sensibilisierungsgrades (Pricktestung und/oder spezifische IgE-Bestimmung), bei Verdacht auf EAA auch spezifische IgG-Antikörper. Für die Beurteilung der spezifischen IgG-Antikörperkonzentrationen (wenn mit ImmunoCAP bestimmt) wird auf die aktuellen Referenzwerte (Raulf et al., 2019) hingewiesen.
- Spirometrie, Ganzkörperplethysmographie, D_{LCO} , bei Verdacht auf EAA auch Blutgasanalyse in Ruhe und unter Belastung sowie möglichst Ergospirometrie,
- Bestimmung der unspezifischen Atemwegsempfindlichkeit (i.d.R. Methacholinprovokation)

- Messergebnisse zur Höhe der Arbeitsstoffexposition oder qualifizierte Abschätzung der inhalativen Belastung am Arbeitsplatz
- Nochmalige Zwischenanamnese (v.a. bzgl. Infekten, Allergenexposition), Auskultation und Basis-Lungenfunktion am Expositionstag

Zusätzlich können Messungen der Atemwegsentzündung (FeNO, Sputumzytologie) erwogen werden, siehe Kap. 6.3.

Wenn das Vorliegen einer exogen-allergischen Alveolitis differentialdiagnostisch in Betracht kommt, sollten vor, während und mehrfach nach dem Test außerdem die Leukozytenzahl im Blut, die CO-Diffusionskapazität und die Körpertemperatur bestimmt werden; für Details siehe auch Kap. 7.9.

5.3 Negativkontrolle und Kontrolltag

Es ist übliche Praxis, an einem vorgeschalteten Untersuchungstag mehrere Lungenfunktionsprüfungen im Rahmen einer Basismessung, nach einer eventuellen Spiroergometrie, evtl. eine erneute Ausgangsmessung im Rahmen des Methacholintests durchzuführen, wodurch die Spontanvariabilität der Lungenfunktion über einen Tag abgeschätzt werden kann. Die aktuelle Empfehlung der ERS Task Force (Vandenplas et al., 2014) fordert den zusätzlichen Untersuchungstag mit Exposition gegen eine Kontrollsubstanz mit der Begründung, dass: (1) die Stabilität der Lungenfunktionsmessungen im Tagesverlauf gesichert sein müsse, um Änderungen der Lungenfunktionsbefunde nach Exposition korrekt interpretieren zu können³. (2) Weiter sei es nach Vandenplas et al. erforderlich, Vergleiche für jegliche Reaktionen gegenüber dem Arbeitsstoff zu haben, um unspezifische irritative Effekte gegenüber der Kontrollsubstanz zu erkennen, die nahelegen, dass eine Reaktion auf den Arbeitsstoff ebenfalls irritativ ist.

Die Leitliniengruppe stimmt dieser Einschätzung insoweit zu, als es bei instabilem Asthma und im Tagesverlauf stark schwankenden Lungenfunktionswerten – sei es aufgrund der Schwere des Asthma und/oder aufgrund von Kooperationsschwierigkeiten des Patienten / der Patientin – von großem Wert sein kann, den Tagesverlauf der Lungenfunktionswerte zu kennen. Die Schwankungen der Lungenfunktionswerte kann jedoch meist auch an dem vorgeschalteten Untersuchungstag mit wiederholten Lungenfunktionsuntersuchungen abgeschätzt werden. Die Konstellation, dass nur über die Exposition mit der Kontrollsubstanz an einem zusätzlichen Untersuchungstag diese Variabilität genügend abgeschätzt werden kann, liegt jedoch bei vielen Patienten und Patientinnen, bei denen der AIT durchgeführt wird, nicht vor, so dass dieser Empfehlung von Vandenplas et al. (2014) nicht

³ Wenn die Änderung der Einsekundenkapazität (bei stabiler Vitalkapazität) nach Exposition gegenüber der Kontrollsubstanz mehr als 10 % verglichen mit dem Ausgangswert betrüge, solle der Proband nach Ansicht von (Vandenplas et al., 2014) nicht mit dem Arbeitsstoff exponiert werden, bis das Asthma durch Medikation oder Expositionskarenz stabilisiert wurde.

generell gefolgt wird, siehe auch Abb. 2 a. Der gegebenenfalls zusätzliche Kontrolltag mit Leerexposition (Abb. 2 c) sollte nur bei solchen Patientinnen und Patienten erfolgen, bei denen

- nach Aktenlage und den eigenen Voruntersuchungen eine große Variabilität der Lungenfunktionswerte im Tagesverlauf bekannt oder zu erwarten ist und/oder
- eine irritative Wirkung des Arbeitsstoffes in dem Konzentrationsbereich, der beim AIT angewandt werden soll, eine bedeutsame Rolle spielt.

Ein weiteres Argument gegen einen generell zusätzlichen Untersuchungstag mit Exposition gegenüber einer Kontrollsubstanz besteht darin, dass bei einem *lege artis* durchgeführten AIT, der negativ verläuft, also nicht zu einer signifikanten obstruktiven Ventilationsstörung führt, ein Kontrolltag nicht erforderlich ist und unnötig zeitliche und personelle Ressourcen binden würde.

Um am Tag der Durchführung des AIT eine unspezifische Reizung der Atemwege zu erfassen bzw. auszuschließen, muss bei partikulären Substanzen vor der Exposition gegenüber dem als Krankheitsursache in Verdacht stehenden und zu prüfenden Arbeitsstoff eine Negativkontrolle erfolgen. Im Fall von Staubbelastungen stehen „inerte“ Staubproben zur Verfügung. Gebräuchlich sind z. B. Laktose oder Tapiokamehl. Sollte bereits bei dieser Untersuchung eine ausgeprägte lungenfunktionsanalytisch objektivierbare Reaktion an den Atemwegen auftreten, ist mittels AIT keine weitere Differenzierung möglich. Er kann somit entfallen.

Empfehlung 4

Ein der Substanzexposition vorgeschalteter Kontrolltag wird vor allem dann empfohlen, wenn eine hohe Spontanvariabilität der Lungenfunktion besteht und/oder anamnestisch bzw. nach Aktenlage begründet eine unspezifische Reaktion bereits auf irritative Stimuli anzunehmen ist.

5.4 Untersuchungsverfahren und Ablauf des AIT

Messungen während und nach Exposition:

Die gewählten Parameter (Spirometrie, Ganzkörperplethysmographie, ggfs. Nasenfluss und standardisierter Symptomscore (Riechelmann et al., 2002)) sollen vor Expositionsbeginn und sofort (0-10 min) nach jeder Expositions-dosis gemessen werden. Die Lungenfunktion soll zusätzlich 30 min sowie 1 und 2 Stunden und zwischen der 2. und 6. Stunde nach Expositions-ende (Beobachtungszeitraum) ca. 1-2-stündig gemessen werden. Bei nach der Vorgeschichte zu vermutender verzögerter Reaktion oder sich langsam verschlechternden Funktionswerten, die jedoch noch nicht das Signifikanzniveau erreicht haben, sollen die Nachmessungen bis 8 Stunden nach Expositions-ende ausgedehnt werden, im Einzelfall auch mehr. Eine Fortsetzung der Messungen in den Abendstunden kann auch über elektronische Spirometer erfolgen; das Gerät wird dem Patienten/der Patientin erklärt, mit ihm/ihr getestet und bis zum Folgetag mitgegeben.

Ergänzende Messungen werden immer dann vorgenommen, wenn

- ein auffälliger klinischer Befund erhoben wird oder
- die untersuchte Person eine Zunahme der Atemwegssymptome angibt.

Die Patientensicherheit und die Praktikabilität sollten hier in einem ausgewogenen Verhältnis stehen.

Weiterhin sollten Beschwerden und Befunde, z.B. Rhinitis, Konjunktivitis und Niesreiz dokumentiert werden, siehe Kap. 6. Ergänzend können auch Messungen des exhalieren NO erfolgen, eine Erhöhung (meist erst am Folgetag) kann diagnostisch bedeutsam sein, siehe Kap. 6. Auch serielle Methacholin-Tests und Bestimmung der Eosinophilenzellzahl im Sputum zeigten in Studien Auffälligkeiten und können indiziert sein, siehe Kap. 6.

5.5 Arbeitsstoffe: Allergene, Irritantien

Üblicherweise handelt es sich bei beruflichen Asthmaauslösern einerseits um sensibilisierend wirkende Substanzen (führen zu Erkrankungen im Sinne einer BK 4301) und andererseits um Arbeitsplatzstoffe, die insbesondere bei Expositionen mit höheren Konzentrationen einen irritativen Effekt (führen zu Erkrankungen im Sinne einer BK 4302) haben. Die atemwegssensibilisierenden Substanzen lassen sich wiederum in hochmolekulare Substanzen, meist (Glyko-)Proteine mit einem Molekulargewicht von üblicherweise über 5 kDa, tierischen, pflanzlichen oder mikrobiellen Ursprungs, sowie in niedermolekulare Substanzen unterteilen. Hochmolekulare Proteinallergene (Beispiele sind Mehle, Naturlatex, Tierhaare, Mausurinproteine, Enzyme, Holzstäube etc.), und nur wenige niedermolekulare Substanzen (u.a. Platinsalze, Säureanhydride, Reaktivfarben) induzieren eine IgE-vermittelte Typ I-Reaktion, wohingegen die meisten niedermolekularen Substanzen wie z.B. Isocyanate, Persulfate, Aldehyde oder Abietinsäure einen immunologischen Mechanismus induzieren, der noch nicht im Detail charakterisiert ist.

Die Natur des Arbeitsstoffes entscheidet über die Applikation im Rahmen des arbeitsplatzbezogenen Inhalationstestes, der eine Simulation der inhalativen Expositionsbedingungen gegenüber der potentiellen symptomauslösenden Noxe darstellt. Grundsätzlich sollte der potentielle Auslöser in der Form appliziert werden, wie er auch bei der Exposition am Arbeitsplatz vorliegt (z.B. als Flüssigkeit, gasförmig oder Aerosolpartikel bzw. in der entsprechenden chemischen Form (z.B. als Monomer bzw. als Polymer). Ein AIT kann, wie im Abschnitt „3. Indikationen“ dargestellt, in folgenden Expositionsszenarien erfolgen: (1) die Arbeitsplatzsimulation, (2) die standardisierte Exposition (z.B. Isocyanate) oder auch (3) die Inhalation von Arbeitsstoff-Extrakten.

Werden Materialien vom Arbeitsplatz des Versicherten für die Testung verwendet, so sollten die verfügbaren Informationen (u.a. Sicherheitsdatenblätter, Angaben der Hersteller bzw. Informationen aus den Ermittlungsberichten der Unfallversicherungsträger) zur Sicherheit bzw. zur Relevanz des

Materials beachtet werden. Handelt es sich um Gemische, kann versucht werden, auch die Einzelkomponenten – soweit verfügbar – für die spezifische Inhalationstestung einzusetzen. Vorteilhaft ist, dass es sich hierbei um den konkreten, am Arbeitsplatz eingesetzten Arbeitsstoff handelt. Von Nachteil ist die schlechte qualitative und quantitative Standardisierbarkeit.

Sofern verfügbar, sollten kommerziell erhältliche Provokationslösungen, die eine ausreichende Allergenmenge enthalten, verwendet werden. Mit diesem Verfahren ist eine Standardisierbarkeit der Exposition gewährleistet. Auf der anderen Seite muss in Betracht gezogen werden, dass solche standardisierten Allergenlösungen nicht zwingend die am Arbeitsplatz vorkommenden Allergene enthalten. Zudem stehen leider immer weniger kommerzielle Produkte zur Verfügung. Kommerziell erhältliche Provokationslösungen sind Arzneimittel und müssen daher vor dem „Inverkehrbringen“ zugelassen werden. Dieses setzt eine Qualitätskontrolle voraus, so dass bei ordnungsgemäßer Anwendung eine Unabhängigkeit von Untersuchenden und Untersuchungsort gewährleistet werden kann. Expositionen mit Nativstoffen erlauben diese Form der Standardisierung nicht.

Sind keine kommerziellen Provokationslösungen verfügbar, so können aus den Ausgangsmaterialien, insbesondere der hochmolekularen Proteinallergene, wasserlösliche Extrakte (0.9 % NaCl) hergestellt werden. Vor Verwendung sollten diese Extrakte soweit wie möglich charakterisiert (Proteingehalt und ggf. Proteinprofil) und in jedem Fall sterilfiltriert (0,45 µm Filter) werden. Die Entfernung von Endotoxinen ist aufwendig und meist auch nicht vollständig möglich. Das Risiko einer toxischen Reaktion auf Endotoxin ist jedoch bei der Verwendung von Materialien vom Arbeitsplatz eher als gering einzuschätzen. Tests mit chemisch-irritativen Substanzen können indiziert sein, wenn eine immunologische Reaktion nicht ausgeschlossen werden kann; im Einzelfall auch unter präventiv-medizinischen Aspekten.

Für eine umfassende Darstellung der verschiedenen allergenen Arbeitsstoffe und Irritantien sowie der genauen Durchführung eines AIT mit diesen Substanzen (Expositionsart-, -konzentration und -dauer) wird auf die detaillierte Übersicht (Suojalehto et al., 2019) verwiesen.

Empfehlung 5

Bevorzugt sollten kommerziell erhältliche Provokationslösungen für den AIT genutzt werden, die jedoch immer weniger verfügbar sind. Materialien vom Arbeitsplatz können für die Testung verwendet werden; die verfügbaren Informationen (u.a. Sicherheitsdatenblätter, Ermittlungsberichte der Unfallversicherungsträger) zur Sicherheit bzw. zur Relevanz des Materials sollten beachtet werden.

5.6 Expositionskonzentration und Zeitintervalle

Im Rahmen des AIT sind die inhalativen Expositionen am Arbeitsplatz möglichst exakt zu simulieren. Bei der praktischen Durchführung des AIT ist man auf die Angaben der zu untersuchenden Person und die Erfahrungen der untersuchenden Ärzte angewiesen; auch quantitative Angaben zur Höhe der Arbeitsstoffkonzentration auf der Grundlage von Arbeitsbereichsmessungen können hilfreich sein. Es ist auf folgende Sachverhalte hinzuweisen:

- Beim Einsatz von sensibilisierenden Arbeitsstoffen bzw. Allergenextrakten muss die Expositionshöhe der ersten Stufe unter Berücksichtigung der Anamnese, der Arbeitsplatzbelastung, der bronchialen Reaktivität und des Sensibilisierungsgrades (s. Haut-Prick-Testergebnis und/oder IgE-Antikörperkonzentrationen) so niedrig gewählt werden, dass möglichst noch keine Reaktion eintritt.
- Es wird eine schrittweise Steigerung jeweils um den Faktor zwei bis vier empfohlen. Die stufenweise Steigerung der Testdosis kann durch eine Steigerung der Konzentration und/oder der Expositionsdauer erfolgen.
- Das Zeitintervall zwischen den Steigerungsschritten ist so zu wählen, dass vor dem nächsten Anstieg eine mögliche Sofortreaktion erkannt werden kann. Dies bedeutet, dass zwischen einzelnen Arbeitsstoffkonzentrationen ein zeitlicher Abstand von mindestens 10 Minuten einzuhalten ist.
- Die verwendete höchste Luftkonzentration sollte sich an Arbeitsplatzgrenzwerten des Ausschusses für Gefahrstoffe (BAuA: TRGS 900, 2019) und der maximalen Arbeitsplatzkonzentration (MAK) der Arbeitsstoffkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft orientieren (DFG, 2020); diesen ist meist eine achtstündige Expositionsdauer zu Grunde gelegt. Diese Expositionsdauer wird im Rahmen des AIT nicht erreicht. Daher können im Einzelfall auch höhere Luftkonzentrationen sinnvoll sein.
- Eine Überschreitung der in der MAK⁴- und BAT⁵-Werteliste durch den Überschreitungsfaktor festgelegten „Spitzenkonzentration“ mit der diesbezüglich gültigen maximalen Einwirkungszeit ist jedoch nur in besonders begründeten Fällen anzuraten.
- Die Luftkonzentration, insbesondere von gasförmigen Stoffen, sollte nach Möglichkeit mit geeigneten Methoden überwacht werden. Bei Isocyanaten ist die Überwachung der Luftkonzentration obligat.

Empfehlung 6

Die Expositions-dosis (als Produkt der Stoffkonzentration * Expositionszeit) sollte stufenweise gesteigert werden, jeweils mit mindestens 10-minütigen Pausen dazwischen, in denen die

⁴ Maximale Arbeitsplatz-Konzentration

⁵ Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-Wert

Lungenfunktionsmessungen durchgeführt werden. Die verwendete höchste Luftkonzentration sollte sich an Arbeitsplatzgrenzwerten orientieren.

5.7 Expositionsdauer

Die Exposition mit der Kontrollsubstanz sollte über ca. 15 min durchgeführt werden. Der anschließende AIT wird bis zum Erreichen der höchsten Luftkonzentration (s. oben) oder Auftreten des Abbruchkriteriums durchgeführt (siehe Kap. 5.9). Bei Sofortreaktionen können wenige Atemzüge oder wenige Minuten ausreichend sein. Gewöhnlich beträgt die Gesamtexpositionsdauer mit dem Arbeitsstoff 30-60 Minuten. Andere europäische Arbeitsgruppen arbeiten mit Expositionszeiten bis zu maximal 120 Minuten an einem Tag (bei d'Alpaos et al., 2013 reagierten 22 % der Patienten mit einem positiven AIT erst bei einer Expositionsdauer von 60 bis zu 120 Minuten).

Empfehlung 7

Die Expositionsdauer kann im Falle einer Sofortreaktion nur wenige Atemzüge oder wenige Minuten betragen; sie sollte gesamt (in Addition der Zeiten bei schrittweiser Steigerung) maximal ca. 30-60 (-120) Minuten beanspruchen.

In der Empfehlung der ERS Task Force (Vandenplas et al. 2014) ist vorgesehen, die Exposition an einem zweiten (folgenden) Tag fortzusetzen, unter anderem wenn die Befunde am ersten Expositionstag mehrdeutig oder negativ sind und wenn höhere Dosen der Exposition für sinnvoll gehalten werden. Diese Empfehlung basiert vermutlich auf den Befunden von D'Alpaos et al. (2013). Diese Autoren hatten bei 25 % der Probanden an einem zweiten Expositionstag, also nach mehr als 120 Minuten Exposition, eine signifikante Obstruktion nachweisen können. Die Leitliniengruppe sieht die Schlussfolgerungen von D'Alpaos et al. (2013) und Vandenplas et al. (2014), nämlich einen zweiten (dem ersten folgenden) Expositionstag anzuschließen, kritisch. Dann wäre formal auch eine sich über zwei Tage erstreckende Exposition mit einer Kontrollsubstanz zu fordern. Erst damit würden die Befunde an den Kontrolltagen und den Expositionstagen mit dem angeschuldigten Arbeitsstoff völlig vergleichbar werden. Dies würde jedoch an Grenzen der Praktikabilität stoßen und das Risiko falsch positiver Befunde nach Arbeitsstoffexposition möglicherweise unangemessen erhöhen, weil mit der Anzahl der Tage ohne Medikation das Risiko einer sich spontan (und nicht Arbeitsstoff-bedingt) von Tag zu Tag verschlechternden Lungenfunktion steigt.

5.8 Nasale Provokation

Es wird auf die Kapitel 6.4 und 7.4 verwiesen.

5.9 Abbruchkriterien

Das Testprozedere sollte, wenn möglich, bis zum Erreichen des Positivkriteriums der bronchialen Obstruktion (siehe Kap. 7) durchgeführt werden. Es ist individuell zu entscheiden, wann ein Test

abgebrochen wird, dies gilt insbesondere bei sog. „nahezu positiven“ Reaktionen. Auch extrapulmonale Manifestationen einer allergischen Reaktion können zum Abbruch zwingen. Einer Intoleranz des Testszenarios von Seiten der untersuchten Person ist individuell zu begegnen; diese und auch der diesbezügliche Wunsch der untersuchten Person können zum Abbruch des Testes führen. (Der untersuchten Person sollte im Falle eines Abbruchs auf ihren / seinen Wunsch ohne medizinische Abbruchsindikation klargemacht werden, dass Beweislosigkeit zu Lasten des Anspruchsstellers geht.)

Empfehlung 8

Ein AIT sollte abgebrochen werden, wenn die Positivkriterien der bronchialen Obstruktion (siehe Kap. 7) erreicht sind. Auch extrapulmonale Reaktionen sowie der Wunsch des Patienten oder der Patientin können zum Abbruch führen.

5.10 Ambulante vs. stationäre Durchführung

Der AIT kann im Rahmen einer ambulanten Untersuchung durchgeführt werden. Eine Überwachung über mehrere Stunden ist erforderlich. Bei der Abklärung einer obstruktiven Atemwegserkrankung sind in der Regel 4-6 Stunden Nachbeobachtungszeit als ausreichend anzusehen (siehe Kap. 5.4). Spät-Reaktionen sind meist von nur leichter bis moderater Symptomschwere und treten überwiegend innerhalb von acht Stunden ein (Lieberman, 2005). Anaphylaktische Reaktionen nach inhalativer Exposition sind sehr selten, zum Beispiel bei Expositionen gegen Fisch, Krustentiere oder Latex möglich (Siracusa et al., 2015). Die primäre Therapie einer anaphylaktischen Reaktion entsprechend Grad II mit Dyspnoe oder Hypotension oder Grad III oder IV ist die Gabe von Adrenalin (Ring et al., 2014), beispielsweise als i.m.-Gabe mit einem Notfall-Pen. Zudem kann durch die Adrenalin-Gabe das Risiko einer biphasischen Reaktion vermindert werden (Lieberman, 2005); für eine Kortikosteroidgabe liegen hierzu hingegen keine gesicherten Erkenntnisse vor. Eine kontinuierliche stationäre Kontrolle über mindestens 24 Stunden soll erfolgen, wenn eine Alveolitis vermutet wird, sich eine systemische Reaktion entwickelt und steigert oder diese Entwicklung nach Aktenlage zu vermuten ist. Als besondere Risiken sind anzusehen:

- Hinweise für eine hochgradig ausgeprägte Sensibilisierung,
- schwere Asthmaanfälle in der Vorgeschichte,
- nächtliche Asthmaanfälle nach Arbeitsstoffexposition.

Zur Vermeidung weiterer Komplikationen soll nach Erreichen der Positivkriterien (siehe Kap. 7) die übliche antientzündliche und antiobstruktive Therapie wieder eingesetzt und fortgeführt werden. Schwere asthmatische Reaktionen oder zu erwartende schwere Spätreaktionen (nach Erreichen der Positivkriterien der bronchialen Obstruktion) können die vorübergehende Intensivierung der inhalativen Therapie mit kurz- und langwirksamen Beta₂-Sympathomimetika, ggfs. auch Anticholinergika oder Kombinationspräparaten mit inhalativen Steroiden erfordern.

6. Messung der bronchialen Reaktion, Erfassung nasaler Symptome und Befunde

Ziel eines spezifischen Inhalationstests mit Arbeitsstoffen ist die Bestätigung einer bronchialen Reaktion auf die Exposition mit einem definierten Arbeitsstoff im Sinne eines Asthma bronchiale. Dabei kann die bronchiale Reaktion durch lungenfunktionellen Nachweis einer obstruktiven Ventilationsstörung, durch Auftreten, bzw. Zunahme einer unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität oder durch Nachweis einer verstärkten Inflammation der Atemwege nachgewiesen werden.

6.1 Atemwegsobstruktion (Atemwegswiderstand, FEV_1/FVC)

Der lungenfunktionelle Nachweis einer obstruktiven Ventilationsstörung erfolgt in der Regel durch kombinierte Durchführung einer Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie. Im Mittelpunkt steht die Messung der Einsekundenkapazität (FEV_1) und die Messung des spezifischen Atemwegswiderstandes (sR_{tot} bzw. sR_{eff}). Die Messung der mit arbeitsabhängigen Einsekundenkapazität (FEV_1) ist gut standardisiert und reproduzierbar (Quanjer et al., 1993; Miller et al., 2005), die Messung des spezifischen Atemwegswiderstandes (sR_{tot} bzw. sR_{eff}) allerdings weitgehend unabhängig von der Mitarbeit des zu Untersuchenden (Criée et al., 2009). Bei der Durchführung der Spirometrie sind hierbei die Qualitätskriterien der ATS/ERS⁶ (Miller et al., 2005), die deutsche Leitlinie zur Spirometrie zu beachten (Criée et al., 2015). Eine Atemwegsobstruktion ist hierbei durch eine Verminderung des Verhältnisses von FEV_1/FVC definiert. Ein Abfall des FEV_1 bei gleichzeitigem Abfall der FVC (sei es durch nachlassende Mitarbeit oder durch weniger tiefe Einatmung, z. B. reflektorisch bei Reizstoffen) ist somit nicht als positiver Test zu interpretieren.

6.2 Unspezifische bronchiale Hyperreagibilität

Zur weiteren Prüfung der bronchialen Reaktion kann die Messung der unspezifischen bronchialen Hyperreagibilität (BHR) vor und bei ausbleibender obstruktiver Ventilationsstörung nochmals am Tag nach dem spezifischen Inhalationstest mit Arbeitsstoffen durchgeführt werden. Die Messung erfolgt in der Regel mittels Methacholin nach einem 4-Stufen-Protokoll mit Angabe der kumulierten Methacholindosis, bei der die Inhalation des Stimulans einen Abfall der FEV_1 von $\geq 20\%$ oder eine Zunahme des sR_{tot} von $\geq 100\%$ auf mindestens $2,0 \text{ kPa} \cdot \text{s}$ verursacht (Hallstrand et al., 2018; Merget et al., 2016; Vandenplas et al., 1996). Auch hier ist ein Abfall des FEV_1 bei gleichzeitigem Abfall der VC und somit normalem FEV_1/FVC nicht als positives Testergebnis zu interpretieren. Bezüglich der Definition einer Zunahme der bronchialen Hyperreagibilität wird auf Kapitel 7.2 verwiesen.

⁶ American Thoracic Society / European Respiratory Society

6.3 Entzündung der Atemwege (exhalierter NO (FeNO), Sputumzytologie)

Fakultativ können bei einem spezifischen Inhalationstest mit Arbeitsstoffen neben lungenfunktionellen Messungen der bronchialen Reaktion auch Messungen der Atemwegsentszündung erfolgen.

Die Bestimmung der eosinophilen Entzündung der Atemwege gelingt indirekt über die relativ einfache und praktikable Messung der exhalieren NO-Fraktion (FeNO). Ein Anstieg 24 Stunden nach dem AIT um mindestens 13,5 ppb (Engel et al., 2018) bis 17,5 ppb (Lemière et al. 2014) kann die Sensitivität des AIT durch Aufdecken falsch-negativer Tests erhöhen, siehe auch Kap. 7.4.

Eine Zunahme der Eosinophilen im induzierten Sputum über 3 % nach dem Inhalationstest kann ein früher Marker einer bronchialen Reaktion auf die Inhalation eines Arbeitsstoffes sein und hilfreich sein, Personen zu identifizieren, die nach wiederholter inhalativer Exposition eine asthmatische Reaktion entwickeln (Vandenplas et al., 2009; Malo et al., 2011).

6.4 Messung der Nasenatmung

Da bei einer allergisch bedingten obstruktiven Atemwegserkrankung (BK 4301) auch eine nasale Reaktion als Positivkriterium gewertet wird, sollte bei Ganzkörperexpositionen neben dem klinischen Symptomscore auch ein objektives Messverfahren wie die anteriore Rhinomanometrie eingesetzt werden. Hierzu wird auf Empfehlungen der DGAKI⁷ und EAACI⁸ verwiesen, die sich derzeit in Überarbeitung befinden (Riechelmann et al., 2002; Moscato et al., 2008).

6.5 Klinische Beobachtungen / Symptomscore

Es wird empfohlen, die pulmonalen (Atemnot, Husten), rhinokonjunktivalen (Augentränen, Niesreiz, Fließschnupfen), dermalen und andere systemische Symptome und Befunde (auch des Abdomens oder des Herz-Kreislaufsystems sowie Schüttelfrost) des zu Untersuchenden zu dokumentieren.

6.6 Weitere Parameter

Falls in der Differenzialdiagnose auch eine exogen-allergische Alveolitis in Frage kommt, so wird auf die in Kapitel 7.9 zusätzlich durchzuführenden Untersuchungen verwiesen.

Empfehlung 9

Wesentliche Messparameter der bronchialen Reaktion sind das spirometrisch bestimmte FEV₁ und der ganzkörperplethysmographisch gemessene spezifische Atemwegswiderstand. Ein Abfall des FEV₁ bei gleichzeitigem Abfall der FVC ist nicht als positiver Test zu interpretieren. Bei Ganzkörperexpositionen mit Typ I-sensibilisierenden Stoffen sind Nasenflussmessungen und standardisierte Dokumentationen der Symptome zu ergänzen.

⁷ Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie

⁸ European Academy of Allergy and Clinical Immunology

7. Bewertung und Interpretation der Untersuchungsergebnisse

Das Ziel des AIT ist, die Ausbildung oder Zunahme einer Atemwegsobstruktion, einer bronchialen Hyperreagibilität oder einer Atemwegsentzündung zu erfassen.

7.1 Atemwegsobstruktion

Der international gebräuchlichste Parameter zur Erfassung einer positiven Reaktion im AIT ist die Einsekundenkapazität (FEV_1) (Vandenplas et al., 2014). Üblicherweise wird ein Abfall der Einsekundenkapazität von 20 % bezogen auf die Basismessung gefordert (Baur et al., 2010). In der letzten Stellungnahme der ERS Task Force wird ein Abfall des FEV_1 von 15 % für ausreichend erachtet (Vandenplas et al., 2014). Die Leitliniengruppe folgt dieser Empfehlung in der Regel nicht, sondern hält weiterhin das Kriterium eines Abfalls des FEV_1 von 20 % für den relevanten Grenzwert. Bei einem Abfall des FEV_1 von 15-19 % sollte individuell entschieden werden, ob der Test beendet wird. Die relative Einsekundenkapazität (Tiffeneau-Index) sollte parallel abfallen, die Vitalkapazität sollte weitgehend konstante Werte zeigen, sofern nicht eine schwer(st)gradige Obstruktion selbst zum Abfall der Vitalkapazität führt.

Unter anderem sollten Symptome wie leichte Atemnot und Husten in die Beurteilung einbezogen werden. Die spontane Variabilität des FEV_1 ist mit der Schwierigkeit der Testinterpretation positiv assoziiert, deshalb wird empfohlen, dieses Positivkriterium von der spontanen Variabilität der Lungenfunktion in den Voruntersuchungen oder am Kontrolltag (Protokoll C) abhängig zu machen (siehe auch Kap. 5.3). In jedem Fall wird eine Messung 10 bis 20 Minuten nach Exposition erforderlich, da hier bei Soforttypreaktionen in der Regel die maximale Ausprägung der Reaktion vorliegt.

Die insbesondere in deutschsprachigen Ländern weit verbreitete Ganzkörperplethysmographie ist besonders hilfreich, wenn die spirometrische Messung durch Artefakte oder in Grenzfällen nicht eindeutig interpretierbar ist. Als Positivkriterium der Ganzkörperplethysmographie wird ein Anstieg des spezifischen Atemwegswiderstands (sR_{tot} , sR_{eff}) auf das Doppelte des Basiswertes und zugleich auf mindestens 2 kPa*s gefordert. Das ganzkörperplethysmographische Kriterium ist in der Regel sensitiver als das spirometrische, zeigt aber eine geringere Spezifität (Dehaut et al., 1983; Merget et al., 2016). Entsprechend der Reichenhaller Empfehlung (DGUV, 2012) kann entweder das spirometrische oder das ganzkörperplethysmographische Kriterium als Positivkriterium verwendet werden.

Sämtliche weiteren Lungenfunktionsparameter sind als Effektparameter weniger geeignet und sollten deshalb auch nicht (ergänzend) durchgeführt werden (z.B. Impulsozillometrie oder Bestimmung des expiratorischen Spitzenflusses (*peak expiratory flow*)).

Empfehlung 10

Positivkriterien für den AIT liegen vor, wenn bei ausreichender Atemtechnik ein Abfall des FEV₁ von 20 % oder eine Verdopplung des spezifischen Atemwegswiderstands auf mindestens 2 kPa*s auftritt. Auf einen konstanten Wert der FVC ist hierbei zu achten. Bei fast positiven Tests (z.B. FEV₁-Abfall von 15-19 %) ist individuell zu entscheiden, ob der AIT fortgeführt wird.

7.2 Unspezifische bronchiale Hyperreagibilität

Nach Inhalation mit Berufsallergenen kann die unspezifische bronchiale Hyperreagibilität auch bei fehlender asthmatischer Reaktion zunehmen. In zwei Studien wurde in Einzelfällen gezeigt, dass Personen mit Berufsasthma trotz fehlender spirometrisch oder ganzkörperplethysmographisch dokumentierter Atemwegsreaktion eine Zunahme der bronchialen Hyperreagibilität nach einem AIT aufweisen können (Vandenplas et al., 1996; Sastre et al., 2003). Goldstandard war dabei eine asthmatische Reaktion nach repetitiver Allergeninhalation. Aus diesen Daten kann geschlossen werden, dass die repetitive Messung der bronchialen Hyperreagibilität in einzelnen Fällen die Sensitivität des AIT erhöht. Als Positivkriterium einer erhöhten Methacholinempfindlichkeit wird eine höhere Empfindlichkeit im MCH-Test empfohlen, entsprechend einer Verringerung der zum Nachweis der Hyperreagibilität benötigten kumulierten Methacholindosis um den Faktor 2-3 (Lemière et al., 2000; Chan-Yeung et al., 2003; Alberts 2003; Engel et al., 2019). In einer kürzlich publizierten Studie wurde die Zunahme der bronchialen Hyperreagibilität mit der Zunahme der Eosinophilen im Sputum verglichen (Racine et al., 2017). Die Testung der Hyperreagibilität erwies sich als etwas weniger prädiktiv, so dass FeNO und Sputumzytologie nach Möglichkeit in die Beurteilung mit einbezogen werden sollten.

7.3 Exhalierendes Stickstoffmonoxid (FeNO)

Die Messung des FeNO ist nicht-invasiv, schnell und bei fast allen Personen möglich. Es ist weitgehend unbestritten, dass die Sensitivität eines Anstiegs des FeNO 24 Stunden nach einem AIT relativ gering ist, in Studien betrug diese 0.45 für einen Anstieg um mindestens 17,5 ppb nach 24 Stunden (Lemière et al., 2014) bzw. 0.52 für einen Anstieg des FeNO von 13 ppb (Engel et al., 2018). Es wurde wiederholt beschrieben, dass Anstiege des FeNO bei Personen auftreten können, die keine asthmatische Reaktion im AIT zeigen (Barbinova et al., 2006; Engel et al., 2018). Die Spezifität eines Anstiegs von FeNO anhand der Referenz einer asthmatischen Reaktion im AIT ist aufgrund möglicher falsch negativer Befunde im AIT schwer zu bestimmen. Durch Hinzunahme weiterer Parameter im Sinne eines „overall ratings“ konnte gezeigt werden, dass ein Anstieg des FeNO um mindestens 13

ppb eine hohe Spezifität für Berufsasthma (von 0.9) aufweist (Engel et al., 2018). Der absolute Anstieg des FeNO erwies sich als gleich gut oder sogar besser geeignet als ein relativer Anstieg, so dass auch aus Praktikabilitätsgründen ein absoluter Anstieg von etwa 13 bzw. 17,5 ppb (Engel et al., 2018 bzw. Lemière et al., 2014) als Signifikanzkriterium geeignet erscheint. Es wird ein Anstieg des FeNO von ca. 15 ppb als positives Kriterium im AIT vorgeschlagen.

7.4 Eosinophile im Sputum

Auch für die Eosinophilen im Sputum wurde gezeigt, dass eine Zunahme nach einem AIT ohne asthmatische Reaktion auftreten kann (Vandenplas et al., 2009). Auch wenn die Datenlage nur gering ist, weisen die Ergebnisse darauf hin, dass der Anstieg der Eosinophilen im Sputum die Sensitivität des AIT steigern kann. Eine Studie verglich die diagnostische Aussagekraft einer Zunahme der Eosinophilie im Sputum mit einer Zunahme des FeNO (Lemière et al., 2010); die Sputumanalyse (mit Anstieg der Eosinophilen im Sputum von mindestens 2,2 %) war der Bestimmung des FeNO (Anstieg um mindestens 10 ppb) insbesondere hinsichtlich der Sensitivität überlegen. Sputuminduktion und –analyse sind vergleichsweise komplexe Methoden und Werkzeuge und erfordern insofern einen nicht unbeträchtlichen Aufwand mit entsprechenden Einschränkungen. Bei Fehlen einer asthmatischen Reaktion und eines Anstiegs des FeNO zeigt die zusätzliche Beurteilung der Sputumzytologie oder der gesteigerten Hyperreagibilität im Methacholintest jedoch nur in seltenen Fällen ein Berufsasthma an (Engel et al., 2019).

7.5 Weitere bronchiale Entzündungsparameter

Bislang liegen keine ausreichenden Daten für weitere zelluläre oder lösliche Bestandteile im Sputum vor und nach einem AIT vor. Gleiches gilt für Parameter im Atemkondensat (*exhaled breath condensate* (EBC)), so dass diese Untersuchungen für die Diagnostik bislang nicht empfohlen werden können.

7.6 Nasale und konjunktivale Reaktion

Wird der AIT als Arbeitsplatzsimulation durchgeführt, und ist eine nasale (Mit)Reaktion bei allergisierenden Arbeitsstoffen anamnestisch plausibel, wird eine gleichzeitige Messung einer nasalen Reaktion empfohlen. Als eine "signifikant positive" nasale Reaktion gilt ein Abfall des nasalen Flows auf einer Seite um mehr als 40 % bei 150 Pa oder ein Abfall um mehr als 20 % in Kombination mit dem Auftreten spezifischer Symptome – bezüglich der Einzelheiten des nasalen Tests wird auf das Positionspapier der DGAKI (Sektion HNO) gemeinsam mit der DGHNOKHC⁹ verwiesen (Riechelmann et al., 2002). Symptome wie Augenbrennen und -jucken, Hautjucken, Niesreiz, Husten,

⁹ Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie

Atemnot können auf eine klinisch positive Reaktion hinweisen und sollten mit einem Symptomscore erfasst werden; ein Scorewert von > 2 Punkten für die „Sekretion“, „Irritation“ und „Fernsymptome“ (je 0-2 Punkte möglich) gilt als positive Reaktion (Riechelmann et al., 2002). Der Befund einer akuten Konjunktivitis nach einem AIT sollte fotodokumentiert werden.

7.7 Synoptische Bewertung

Die Beurteilung sollte individuell unter Beachtung aller verfügbaren Informationen erfolgen. Das Ergebnis sollte als positiver, fraglich positiver oder negativer Test bezeichnet werden. Der AIT mit Beurteilung der bronchialen Obstruktion stellt nur einen Baustein in der Diagnose des arbeitsbedingten Asthma und hier insbesondere des allergischen Asthma dar. Selbst unter Hinzuziehung der weiteren oben genannten Parameter sind insbesondere falsch-negative Tests möglich. Falsch-positive Tests sind vor allem bei Personen mit stark variabler Atemwegsobstruktion möglich, aber bei nicht irritativ wirkenden oder sehr gering dosierten Substanzen von geringerer Bedeutung.

Empfehlung 11

Die synoptische Interpretation des AIT sollte individuell unter Beachtung aller verfügbaren Informationen erfolgen. Das Ergebnis sollte als positiver, fraglich positiver oder negativer Test bezeichnet werden.

7.8 Zeitverlauf einer asthmatischen Reaktion

Die häufigste asthmatische Reaktion im Rahmen eines AIT ist eine Sofortreaktion, die typischerweise nach etwa 10 Minuten deutlich nachweisbar ist und ihr Maximum nach etwa 20 Minuten erreicht. In der Regel bildet sich die bronchiale Sofortreaktion innerhalb etwa einer Stunde wieder spontan (fast vollständig oder vollständig) zurück. Typische Beispiele sind Reaktionen auf hochmolekulare Allergene wie Mehle, Enzyme, Latex, Tierepithelien usw. (Vandenplas et al., 2019). Gelegentlich kommt es – insbesondere nach schweren asthmatischen Sofortreaktionen – zu sogenannten dualen Reaktionen, d.h. nach einer Sofortreaktion tritt zunächst eine meist unvollständige Besserung auf, danach kommt es wieder, meist nach 2-4 (bis zu 6) Stunden zu einer erneuten Verschlechterung der Lungenfunktion (sog. Spätreaktion). Isolierte Spätreaktionen, meist definiert als Eintritt einer asthmatischen Reaktion nach mehr als einer Stunde, sind vergleichsweise selten und treten eher nach Inhalation niedermolekularer Allergene auf (Vandenplas et al., 2019). Besonders gut beschrieben sind isolierte Spätreaktionen nach Exposition mit Diisocyanaten (Scheidler et al., 2013). Acrylate verursachen hingegen typischerweise Expositions-kongruente Symptome, initial mit Rhinitis, Konjunktivitis und Urtikaria (Suojalehto et al., 2020). Aber auch bei Diisocyanaten ist eine Reaktion, die später als 2 Stunden nach Expositionsende beginnt, extrem selten (Scheidler et al., 2013). Nicht selten treten atypische Muster auf, wie eine anhaltende Sofortreaktion (*prolonged immediate*

reaction; verzögerte Rückbildung) und eine progressive Reaktion (*progressive reaction*; mit zunehmender Obstruktion im Zeitverlauf).

7.9 Exogen-allergische Alveolitis

Ein AIT ist in der Diagnostik der exogen-allergischen Alveolitis eher selten indiziert. Ein positiver AIT zum Nachweis einer exogen-allergischen Alveolitis umfasst sowohl eine pulmonale als auch eine systemische Reaktion. Zusätzlich zu den bereits beschriebenen Messungen im Rahmen des AIT müssen die Messung der Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid und serielle kapilläre Blutgasanalyse erfolgen sowie serielle Bestimmung der Körpertemperatur und der Leukozytenzahl im peripheren Blut. Diesbezüglich wird auf die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (Bergmann et al., 1998; Sennekamp et al., 2007) und der EAACI¹⁰ (Quirce et al., 2016) verwiesen.

Die Symptome einer EAA beginnen etwa zwei bis neun Stunden nach Beginn der Antigenexposition und zeigen ihre maximale Ausprägung nach 6-24 Stunden.

Für die Annahme einer pulmonalen Reaktion gelten folgende Anhaltspunkte:

- Abfall der Vitalkapazität um mindestens 20 %,
- Abfall der CO-Diffusionskapazität um mindestens 15 % oder Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes um mindestens 7 mmHg,
- Neu auftretende feuchte Rasselgeräusche über der Lunge.

Eine signifikante systemische Beteiligung liegt vor, wenn mindestens zwei der folgenden Veränderungen auftreten:

- Anstieg der Leukozytenzahl im Blut um mindestens 2500/mm³,
- Anstieg der Körpertemperatur um mindestens 1°C,
- Schüttelfrost, allgemeines Krankheitsgefühl und Gliederschmerzen.

Bezüglich der Einzelheiten wird auf die Empfehlungen der EAACI⁸ verwiesen (Quirce et al., 2016).

8. Limitationen des AIT

8.1 Falsch-negative Ergebnisse

Falsch-negative Ergebnisse sind vor allem zu erwarten, wenn es nicht gelingt, die richtige Qualität oder Quantität des Allergens zu applizieren. Das Problem kann durch eine möglichst exakte Recherche beider Faktoren (u.a. durch die Präventionsdienste der Unfallversicherungsträger)

¹⁰ European Academy of Allergy and Clinical Immunology

minimiert werden. Insbesondere bei komplexen Arbeitsbedingungen mit Einwirkung mehrerer Noxen kann eine Simulation im Labor nicht zuverlässig erfolgen. Auch die auf maximal 2 Stunden limitierte Expositionszeit spiegelt die Realität am Arbeitsplatz nicht vollständig wider.

Eine längere Expositions-karenz führt in der Regel nicht zu einem Verlust der Allergenreaktivität, obwohl die Reaktivität im Zeitverlauf abnehmen kann (Malo et al., 2011). Deshalb sollten in Fällen mit längerer Expositions-karenz vor dem AIT ggf. eine höhere Allergendosis appliziert und zusätzliche Verfahren wie FeNO und MCH-Test, ggfs. Sputumzytologie, im Verlauf eingesetzt werden, um den Test sensibler zu machen.

Zu beachten ist auch die Wirkung von Pharmaka, deshalb ist vor jeder Testung sicherzustellen, dass eine relevante Wirkung von Pharmaka möglichst nicht (mehr) vorliegt (siehe Kap. 4.2).

Bei der Wirkung von chemisch-irritativ wirkenden Substanzen ist zu beachten, dass am Arbeitsplatz Überschreitungen der Luftgrenzwerte vorkommen können, die für die Entstehung des vorliegenden Krankheitsbildes verantwortlich sind. Unter solchen Bedingungen schließt das negative Ergebnis eines AIT eine arbeitsbedingte Verursachung bzw. Verschlechterung nicht aus. In diesen Fällen muss sich die Beurteilung auf Anamnese (örtliche und zeitliche Beziehung), andere Vorbefunde und arbeitsmedizinische Erkenntnisse stützen.

Die Exposition direkt am Arbeitsplatz unter ärztlicher Beobachtung mit begleitender serieller Lungenfunktionsmessung und oder Messung des FeNO (Van Kampen et al. 2019) ist der Idealfall eines AIT mit real stattfindender Exposition und sollte bei allen Fällen erwogen werden, wenn der Versicherte noch dieser Tätigkeit nachgeht und die anamnestischen Angaben einen Arbeitsbezug der Atembeschwerden aufweisen. Die Testung bei der Arbeit und während einer arbeitsfreien Zeit ist jedoch aus praktischen, finanziellen, arbeitstechnischen und z. T. juristischen Gründen nur selten durchführbar.

8.2 Falsch-positive Ergebnisse

Bei Testung von Substanzen mit sowohl irritativen als auch allergischen / immunologischen Wirkungen (zum Beispiel Formaldehyd, Cyanacrylate, Epoxidharze, Kolophonium und weitere) sollte die maximale Konzentration im AIT so gewählt werden, dass wesentliche Irritationen nicht erfolgen. Hierfür ist es hilfreich, die Toxikokinetik der zu testenden Substanzen zu kennen.

Falsch-positive Ergebnisse treten häufiger bei Personen mit instabilem Asthma auf, deshalb ist die spontane Variabilität der Erkrankung in der Beurteilung zu berücksichtigen und eventuell ein Kontrolltag mit Testung mit einer Kontrollsubstanz vorzuschalten (Protokoll C), siehe Kap. 5.3.

Es sind entweder die spirometrischen oder die ganzkörperplethysmographischen Positivkriterien für die Definition eines positiven Tests ausreichend. Ein spirometrisch positiver, ganzkörperplethysmographisch aber negativer Test ist hinsichtlich der Atemtechnik der untersuchten Person kritisch zu prüfen.

8.3 Mögliche Komplikationen

Die bedeutsamste unerwünschte Wirkung im Rahmen eines AIT ist ein schwerer Asthmaanfall. In einer Zusammenstellung von 335 AITs zeigte sich, dass bei 12 % die wiederholte Gabe eines kurzwirksamen Bronchodilatators erforderlich war und bei 3 % zusätzlich systemische Kortikosteroide eingesetzt wurden (Vandenplas et al., 2013). Wichtig zur Vermeidung von schweren asthmatischen Reaktionen ist die stufenweise Applikation mit Verdoppelung, maximal Vervierfachung der Konzentrationsstufen oder der Expositionszeit. Eine ausreichend geringe Anfangsdosis ist zu wählen.

Der Grad der Reaktivität auf Methacholin bei der Basisuntersuchung und eine schwere Exazerbation bei der Arbeit sind nicht mit dem Risiko einer schweren asthmatischen Reaktion nach einem AIT assoziiert (Vandenplas et al., 2013). Selten (z.B. bei Fisch und Krustentieren oder Latex) treten beim AIT anaphylaktische Reaktionen (auch ohne Asthma) auf, weshalb Allergenverschleppung vermieden werden soll (Tragen eines Schutzanzuges, siehe Kap. 4.1).

Bei allen schweren Reaktionen, insbesondere nach Spätreaktionen oder alveolitischen Reaktionen, kann sich die Krankheit durch den AIT einige Tage verschlechtern mit notwendiger mehrtägiger Therapie. Eine wesentliche Verschlimmerung einer Asthma-Erkrankung über längere Zeiträume durch einen AIT ist nicht bekannt.

8.4 Kosten

In dem Statement der ERS Task Force (Vandenplas et al., 2014) wurde ausgeführt, dass die Kosten des AIT vermutlich wesentlich geringer sind als die Folgekosten einer falschen Diagnose. Aufgrund der Komplexität und der möglichen Komplikationen des Tests sollte dieser trotz der relativ hohen Kosten entsprechend dieser Leitlinie und ohne Einschränkungen hinsichtlich eines Kontrolltags, der Anzahl der Stufen, der Nachbeobachtungszeit sowie der Bestimmung weiterer nicht-invasiver Effektparameter durchgeführt werden.

9. Forschungsbedarf

Die Arbeitsgruppe dieser Leitlinie stellt fest, ebenso wie die ERS Task Force bereits in 2014 (Vandenplas et al., 2014), dass Forschungsbedarf in der Entwicklung von verbesserten Methoden besteht, welche die Unterscheidung bronchialer Reaktionen auf irritative Stoffe und auf sensibilisierende Arbeitsstoffe verbessern. Für die häufigsten Berufsallergene sollten auch zukünftig zugelassene Provokationslösungen erhältlich bzw. auf dem Markt verfügbar bleiben. Eine vom Dachverband der UV-Träger vorzuhaltende standardisierte und charakterisierte Allergenbank wäre zudem sehr wünschenswert.

10. Zusammenfassung

Obwohl der AIT als Referenzmethode für die Diagnose von Berufsasthma und arbeitsbedingter exogen-allergischer Alveolitis angesehen wird, sind die Möglichkeiten für seine Durchführung nicht allgemein verfügbar und der Test wird gegenwärtig wahrscheinlich zu wenig genutzt. Das Hauptziel dieser Leitlinie besteht in der Harmonisierung des arbeitsplatzbezogenen Inhalationstests in Deutschland in Einklang mit den europäischen Empfehlungen und Harmonisierungsbestrebungen in Europa. Die Leitlinie beinhaltet Konsensaussagen zu den Grundlagen der Praxis und zur Interpretation des AIT sowie praktische Empfehlungen zu den Mindestanforderungen für die Durchführung sicherer und zuverlässiger AITs. Sie soll die Ärztinnen und Ärzte unterstützen, die den AIT bei der Diagnose von arbeitsbedingtem Asthma und arbeitsbedingter exogen-allergischer Alveolitis anbieten möchten.