

Einsatz von nicht-invasiven Methoden – Chance für Diagnostik und Prävention

Positionspapier der EAACI Task Force Group gibt Empfehlungen zum Einsatz



Monika Raulf-Heimsoth

Nicht-invasive Methoden können Entzündungen der Atemwege frühzeitig detektieren, ohne den Patienten körperlich zu belasten. Allerdings fehlen bisher Standards für die Durchführung entsprechender Untersuchungen und insbesondere auch die Bewertung der Befunde unter Berücksichtigung beruflicher Expositionen. Zwölf europäische und kanadische Allergologen haben deshalb im vergangenen Jahr ein Positionspapier erarbeitet, das zukünftig als Basis für den Einsatz von nicht-invasiven Methoden zur Erfassung von entzündlichen Veränderungen als Folge beruflicher Expositionen gegenüber Arbeitsplatz-Noxen genutzt werden könnte.

Nicht-invasive Methoden können Hinweise auf Entzündungsprozesse der Atemwege geben, die unter anderem auch durch berufliche Noxen verursacht werden können. So können allergisch, chemisch-irritativ oder toxisch verursachte Erkrankungen frühzeitig detektiert und besser differenziert werden. Allerdings fehlen bei einigen methodischen Ansätzen noch Standardprotokolle für eine einheitliche Durchführung. Darüber hinaus ist die genaue prädiktive Wertigkeit von Konzentrationsveränderungen der (präklinischen) Messparameter noch nicht im Einzelnen klar. Ungeachtet dessen können sich möglicherweise zusätzliche diagnostische Verfahren, die die Ausprägung und den Verlauf der Erkrankung noch präziser erfassen auch für die Aufklärung von Berufskrankheiten eignen. Schließlich kann der Erfolg der medikamentösen Therapie bei chronischem Krankheitsverlauf objektiver bewertet werden.

2009 entstand daher ein Consensus Report der Occupational Allergy Task Force Gruppe der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) über die Wertigkeit von nicht-invasiven Methoden zur Erfassung von entzündlichen Atemwegserkrankungen, die durch berufliche Exposition verursacht wurden. Dieses Positionspapier wurde von zwölf Allergologen aus sechs europäischen Ländern und

Kanada erarbeitet, die sich seit langem mit berufsbedingten allergischen Erkrankungen beschäftigt haben.

Konsensus-Papier der europäischen Allergologen

Das Positionspapier stellt ein Konsensus-Statement dieser Autoren zum Einsatz nicht-invasiver Methoden dar, um entzündliche Veränderungen unterschiedlicher Formen berufsbedingter Atemwegserkrankungen wie berufsbedingte Rhinitis, berufsbedingtes Asthma, nicht-asthmatische eosinophile Bronchitis zu erfassen. Sowohl die oberen als auch die unteren Atemwegsentzündungen werden dabei berücksichtigt, so dass das Konzept der „united airway disease“ im berufsbedingten Zusammenhang der Vorgehensweise zu Grunde liegt. Im Rahmen dieses Positionspapiers werden die am häufigsten verwendeten nicht-invasiven Methoden zur Erfassung der entzündlichen bronchialen Entzündung berücksichtigt. Sie umfassen: induziertes Sputum, fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid (FeNO), die Gewinnung und Analyse von Atemexhalat (EBC) für die tieferen Atemwege sowie von Nasallavageflüssigkeit und nasales NO für die oberen Atemwege (Nase). Das umfangreiche Positionspapier informiert über nicht-invasive Methoden, die Atemwegsentzündungen erfassen und erklärt, welche Bedeutung sie für die Diagnose von berufsbedingten Atemwegserkrankungen haben. Die wesentlichen Punkte werden als Kernbotschaften zusammengefasst.

„Noninvasive methods for assessment of airway inflammation in occupational settings“

Autoren: S. Quirce^{1,2}, C. Lemiere³, F. de Blay⁴, V. del Pozo^{2,5}, R. Gerth Van Wijk⁶, P. Maestrelli⁷, G. Pauli⁴, P. Pignatti⁸, M. Raulf-Heimsoth⁹, J. Sastre^{2,10}, T. Storaas¹¹ & G. Moscato⁸

Beteiligte Institute: ¹Department of Allergy, Hospital La Paz and ²CIBER of Respiratory Diseases CIBERES, Madrid, Spain; ³Department of Chest Medicine, Ho[^]pital du Sacre[^]-Coeur, Montreal, Canada; ⁴Division of Asthma and Allergy, Department of Chest Diseases, University Hospital Strasbourg, France; ⁵Department of Immunology, Fundacio[^]n Jimenez D[^]az-Capio, Madrid, Spain; ⁶Section of Allergology, Department of Internal Medicine, Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands; ⁷Department of Environmental Medicine and Public Health, University of Padova, Padova, Italy; ⁸Allergy and Immunology Unit, Fondazione Salvatore Maugeri, Institute of Care and Research, Scientific Institute of Pavia & Occupational Immunology and Allergy Laboratory ISPEL, Pavia, Italy; ⁹BGFA – Research Institute of Occupational Medicine, German Social Accident Insurance, Ruhr University Bochum, Bochum, Germany; ¹⁰Department of Allergy, Fundacio[^]n Jimenez D[^]az-Capio, Madrid, Spain; ¹¹Department of Otolaryngology, Head & Neck Surgery and Department of Occupational Medicine, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

Einsatz in der Diagnostik berufsbedingter Atemwegserkrankungen

Nicht-invasive Methoden zur Erfassung von Entzündungsprozessen in den Atemwegen haben in letzter Zeit eine besondere Bedeutung bei den Untersuchungen und auch bei der Behandlung von Asthma und Rhinitis erlangt. Beim Asthma dient insbesondere die Analyse von zellulären und löslichen Bestandteilen des induzierten Sputum zur Untersuchung von bronchialen Entzündungsprozessen. Darüber hinaus kann die Bestimmung von FeNO-Konzentrationen als Surrogat-Marker einer eosinophilen Atemwegsentszündung verstanden werden. Andere Methoden, wie die Gewinnung und Analyse von Atemkondensat (Erfassung von Aerosolpartikeln in der Ausatemluft; exhaled breath condensate, EBC) werden aktuell in verschiedenen Studien evaluiert.

Entzündungsprozesse in der Nase können ebenfalls durch nicht-invasive Methoden – wie die Gewinnung von Nasallavageflüssigkeiten und nasales Bürsten – erfasst werden. Zelluläre und lösliche Parameter tragen hier zur Beurteilung bei. Auch im Zusammenhang mit der Diagnose von berufsbedingten Atemwegserkrankungen wurden in letzter Zeit nicht-invasive Methoden zunehmend in Studien eingesetzt. Ungeachtet dieser wissenschaftlichen Untersuchungen gibt es derzeit noch keinen Konsens darüber, welche Rolle die neuen Methoden bei der Beurteilung und in der Diagnostik berufsbedingter Atemwegserkrankungen spielen.

Um dies zu ändern, hatte die europäische Gesellschaft für Allergie, Asthma und Klinische Immunologie (EAACI) im Jahr 2008 eine Expertengruppe ins Leben gerufen: Sie sollte die nicht-invasiven Methoden zur Erfassung von entzündlichen Atemwegserkrankungen nach beruflicher Exposition anhand der aktuellen Literatur beurteilen und einen Konsensus-Report erarbeiten.

Im Folgenden werden die wesentlichen Aussagen und Bewertungen des Positionspapiers zu den unterschiedlichen Methoden zusammen gefasst.

Induziertes Sputum

Die Sputuminduktion soll adäquates Sekretionsmaterial der unteren Atemwege von Probanden sammeln, die nicht in der Lage sind, spontan Sputum zu produzieren. Die Inhalation von vernebelter isotoner oder hypertoner Kochsalzlösung führt zur Induktion von kleinen Mengen Atemsekret, welches ausgeworfen und analysiert werden kann. Untersuchungen zeigen, dass es keinen Unterschied zwischen der zellulären Zusammensetzung von Sputum nach Induktion mit isotoner und hypertoner Kochsalzlösung gibt. Die Wiederholung der Sputuminduktion 8 bis 24 Stunden nach der initialen Induktion kann zu erhöhten Neutrophilenkonzentration in der zweiten Sputumprobe führen. Es wird empfohlen das Sputum aufzuarbeiten, zwei Stunden nachdem es gewonnen wurde.

Eine komplette Homogenisierung ist für die Beurteilung und das Aufbrechen des Sputummaterials wichtig. Hilfreich ist dabei Dithiothreitol beziehungsweise Dithioerythritol zuzugeben. Die weit verbreitete Methode um Sputumzellen zu analysieren, ist ein Zytospin-Präparat anzufärben. Darüber hinaus sind auch eine Phänotypisierung mit Hilfe zur Verfügung stehender monoklonaler Antikörper und anschließender durchflusszytometrischer Analyse möglich.

Weiterhin können zahlreiche lösliche Mediatoren im induzierten Sputum mittels Immunoassays analysiert werden. Allerdings muss beachtet werden, dass sowohl für die Differential- und Immunozytologie aber auch für die Konzentration von löslichen Mediatoren Referenzwerte fehlen. Studien belegen aber, dass es bei Sensibilisierung und auch nach akuter Exposition gegenüber hochmolekularen Agentien, wie Mehlstaub, Latex oder Milben, zu einem Anstieg der Eosinophilen im Sputum kommt. Auch niedermolekulare Agentien, wie Isocyanate, Acrylate, Rotzeder, exotische Hölzer, Persulfat oder Styrol – die häufig zu einer verzögerten asthmatischen Reaktion führen – können auch mit einem Anstieg an Eosinophilen einhergehen. Andererseits wurde auch eine neutrophile entzündliche Reaktion bei Exposition gegenüber Isocyanaten entdeckt.

Entzündliche (eosinophile) Reaktionen treten bei gesunden Probanden nicht auf, sondern lassen sich nur bei Personen mit Sensibilisierung nachweisen. Daher wird zusammengefasst, dass bei der Mehrzahl der Probanden mit einem berufsbedingten Asthma eine eosinophile Entzündungsreaktion nach Exposition mit den verursachenden Agentien im Rahmen einer spezifischen Inhalation auftritt. Ein Eosinophilenanteil im Sputum von mehr als drei Prozent nach der spezifischen Exposition deutet auf funktionelle

Veränderungen bei fortgesetzter Exposition hin. Beträgt der isolierte Anstieg von Eosinophilen weniger als zwei Prozent und verläuft ohne funktionelle Veränderungen, kann die Exposition fortgesetzt werden.

FeNO zur Untersuchung von berufsbedingtem Asthma

Durch die Aktivierung der Stickstoffmonoxidsynthese wird Stickstoffmonoxid (NO) im Atemtrakt unterschiedlicher Zelltypen produziert. Es kann in der Ausatemluft dektiert werden. Die Konzentration vom ausgeatmeten NO kann online mit einem festen oder transportablem Instrument erfasst werden. Es wird auf die standardisierte Vorgehensweise zur Messung von FeNO (SOP) verwiesen, die von der European Respiratory Society und der American Thoracic Society erarbeitet worden ist.

Allgemein ist bekannt, dass FeNO bei unbehandeltem Asthma deutlich erhöht ist und unter einer Kortikosteroid-Behandlung sinkt. Im Vergleich zum induzierten Sputum ist die Erfassung von FeNO komplett nicht invasiv, schnell und relativ einfach durchzuführen. Es muss aber berücksichtigt werden, dass erhöhte FeNO-Werte nicht spezifisch für Asthma und eosinophile Inflammation sind, sondern auch bei anderen Erkrankungen und unter unterschiedlichen Bedingungen erhöht sein können. Die Schlüsselbotschaft zur Messung von FeNO beim berufsbedingtem Asthma lautet: Zwar ist sie gegenüber der Analyse von induziertem Sputum noch weniger invasiv, jedoch ist die Interpretation von steigendem FeNO schwieriger: zum Teil mit widersprüchlichen Verläufen während einer Arbeitsplatz-bezogenen Provokationstestung. Außerdem sind die Ergebnisse häufig nicht so eindeutig wie bei der Bestimmung des Differentialzellbildes im induzierten Sputum – hier insbesondere die Eosinophilie. So wurden unter Stresssituationen erhöhte FeNO-Werte bestimmt, da NO diverse physiologische Prozesse moduliert: Unter anderem besitzt es kardiovaskuläres (antihypertensives) Potenzial und immunologische sowie nervale Funktionen.

Ergänzend wird auch auf die nicht-asthmatische eosinophile Bronchitis eingegangen. Sie kann bei der Exposition gegenüber beruflichen Substanzen auftreten und wird durch einen anhaltenden Husten und eine arbeitsplatzbezogene Sputum-Eosinophilie charakterisiert. Die FeNO-Messungen können als Teil der Beurteilung des chronischen Hustens und eventuell zum Ausschluss einer nicht-asthmatischen eosinophilen Bronchitis zu Beginn sinnvoll sein.

Untersuchungen von Atemkondensat

Die Gewinnung von Atemkondensat (Exhaled Breath Condensate, EBC) kann uneingeschränkt wiederholt werden. Die Analyse spiegelt oxidativen Stress, Ansäuerung und entzündliche Prozesse in den Atemwegen wider, indem beispielsweise Lipidmediatoren oder pH-Wert bestimmt werden. Die Gewinnung und die Ergebnisse der nachfolgenden Analyse hängen wesentlich vom verwendeten Kondensatortyp ab. Außerdem zeigten Untersuchungen, dass EBC zu gewinnen und zu analysieren in arbeitsplatzbezogenen Studien sinnvoll sein kann, wenn die gleichen Verfahren und Methoden zur Gewinnung verwendet werden (Auswertungen auf Gruppenbasis).

Vor allem eignet sich diese Methode, wenn das Individuum mehrfach untersucht wird und damit als eigene Kontrolle dient. Ausgehend von der methodischen Begrenzung, der fehlenden Standardisierung und den Schwierigkeiten in der Interpretation der Daten – unter anderem durch die Berücksichtigung von verschiedenen Confounding-Faktoren – wird von den Autoren zusammengefasst, dass die Sammlung und die Analyse von EBC eine vielversprechende Forschungsmethode darstellt, die aber noch nicht ausreichend für die klinische Diagnostik einsetzbar ist.

Beurteilung von nasalen entzündlichen Prozessen in der Nase

Hier wird insbesondere auf die Gewinnung der Nasallavageflüssigkeit und seine nachfolgende Analyse eingegangen. Dabei ist insbesondere die Nasallavage-Methode im Zusammenhang mit einer berufsbedingten Exposition eine sinnvolle Methode, um sie auf Gruppenbasis einzusetzen. Auch hier dient das Individuum als eigene Kontrolle, wenn beispielsweise die Probengewinnung vor und nach Exposition durchgeführt wird. Die Analyse der Zellen in der Nasallavageflüssigkeit ist eine sinnvolle klinische Methode, um objektiv auch entzündliche Prozesse im Nasenbereich zu dokumentieren. Beeinflusst wird das Ergebnis durch die Probennahmetechnik. Wie auch im induzierten Sputum können sowohl zelluläre Marker als auch lösliche Mediatoren bestimmt werden. Nasales NO erscheint im Moment für den Einsatz in der Forschung eine sinnvolle Methode, aber auch diese ist noch nicht ausgereift für den klinischen Einsatz bei der Verwendung in der Diagnostik von arbeitsplatzbezogenen Atemwegserkrankungen.

Zusammenfassend zeigt das Positionspapier die Möglichkeiten und Grenzen, um nicht-invasive Methoden insbesondere für die Diagnose von berufsbezogenen, entzündlichen Atemwegserkrankung einzusetzen. Es verdeutlicht, dass der Einsatz der nicht-invasiven Methoden – ihre Standardisierung und Weiterentwicklung vorausgesetzt – die Chance eröffnet, neben der Verbesserung der Diagnostik auch in molekular-epidemiologischen Studien an den Effektororganen entzündliche Prozesse zu untersuchen. Damit wird in der Regel der Eintrittsort der ursächlichen Noxe erreicht. Damit können für den Probanden, akzeptabel und wiederholt durchführbar, frühzeitig gegebenenfalls auch erste präklinische Veränderungen erfasst werden.

Allein aufgrund der höheren Akzeptanz bei den Patienten bietet sich für die Prävention eine große Chance. Denn mit den nicht-invasiven Methoden können entzündliche Erkrankungen der Atemwege – noch bevor sie sich klinisch manifestiert haben – entdeckt und durch geeignete Intervention, wie arbeitsplatzhygienische Maßnahmen oder persönliche Schutzausrüstungen das Erkrankungsrisiko minimiert und dem Versicherten gesundheitliche Probleme erspart werden.

Die Autorin
Prof. Dr. Monika Raulf-Heimsoth
IPA