

Workshop bronchoprovocatie

Het meten van bronchiale hyperreactiviteit

Dr. Erica van der Wiel



Conflict of interest

- Geen conflict of interest

- Erica van der Wiel



- Sinds 2022 Longarts in Martini Ziekenhuis
- 2011-2014 promotie onderzoek naar astma met o.a. opzetten van een nieuwe adenosine provocatietest met kleine deeltjes poeder in het UMCG te Groningen
- 2010 onderzoek gedaan naar nieuw dosimetrie protocol voor de methacholine provocatietest in het MST te Enschede

Workshop

Het begin van de histamine provocatietesten

- Bij onderzoek naar de systemische effecten van histamine (op hart en bloedvaten) viel de onderzoekers op dat patiënten met astma vaak een soort astma-aanval kregen na het inspuiten histamine i.v.
- 3 groepen; normaal, allergisch, astma
- Vergelijken van i.m. en i.v.
- Later nog gekeken naar sublinguaal (onder de tong) en verneveling

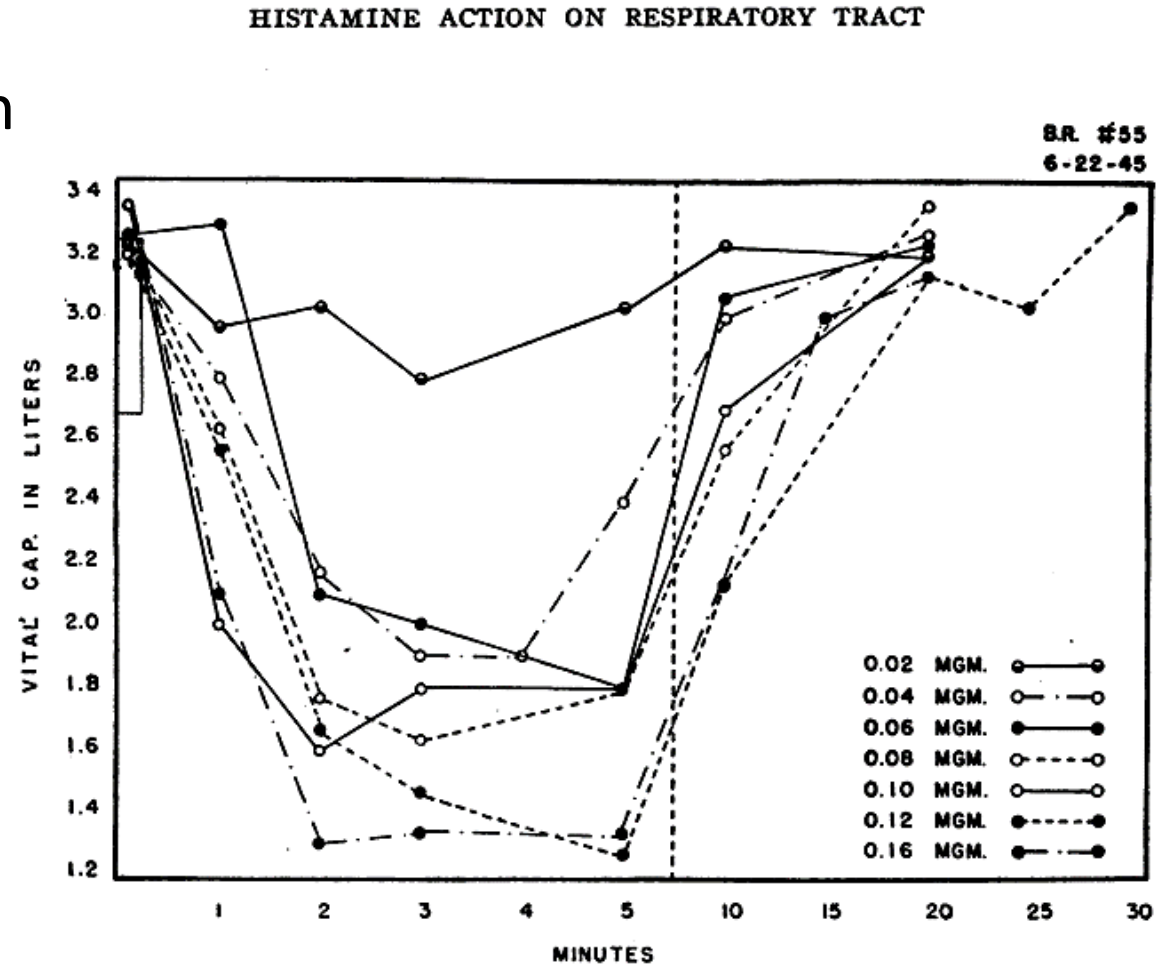
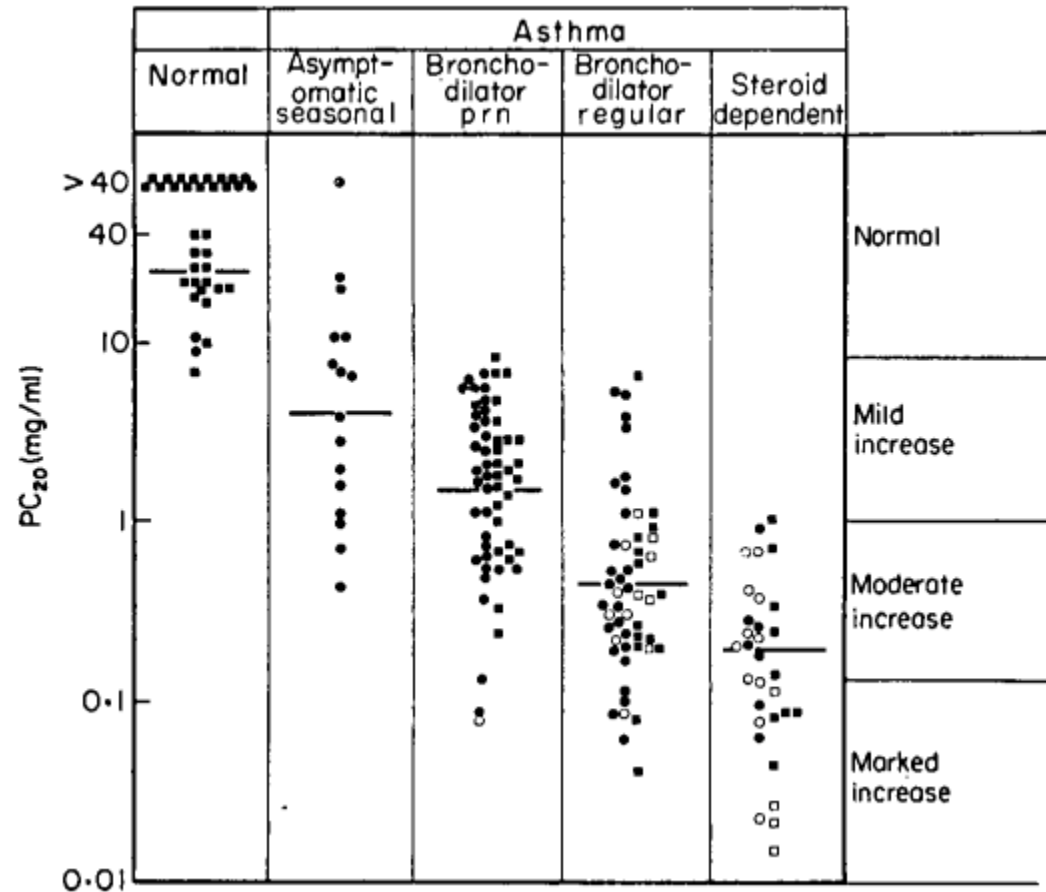


FIG. 1. EFFECT OF I.M. HISTAMINE. GRADUALLY INCREASED DOSAGE

Het begin van de histamine provocatietesten

- In de groep met astma had 8 van de 9 patienten een daling in VC, 30 sec na histamine i.m.
- Er trad geen verandering in VC in de groep controles (normaal en allergische klachten)
- De systemische bijwerkingen, o.a. hoofdpijn en rode flush verschilden niet tussen de groepen
- Intraveneus histamine gaf een daling in de VC
 - De mate van gevoeligheid wisselde per patiënt
- Ook sublinguaal en vernevelde histamine leidde tot een daling in VC

Mate van hyperreactiviteit op histamine



Cockroft, clin allergy 1977

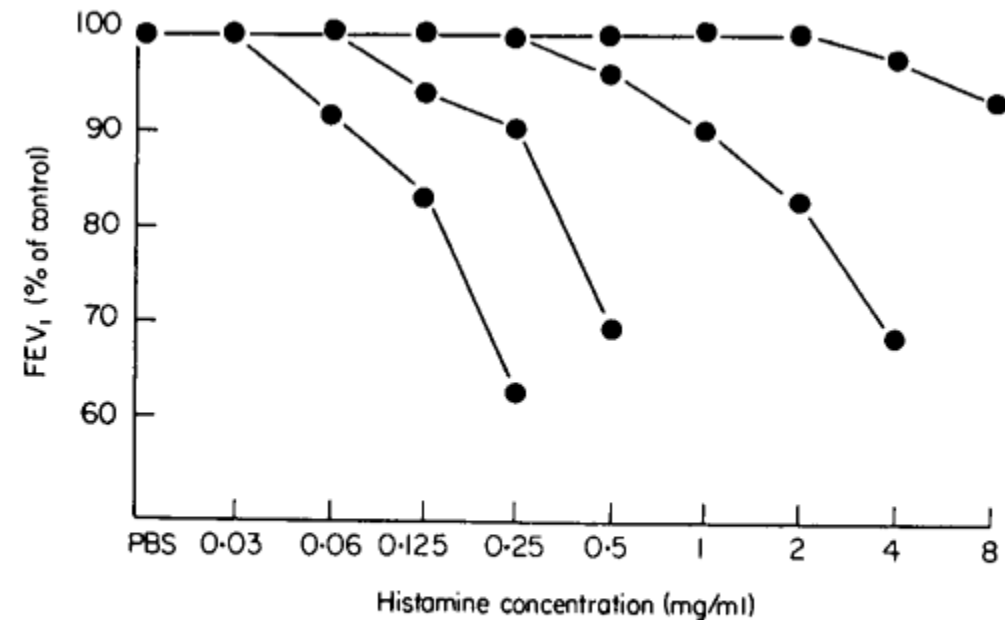
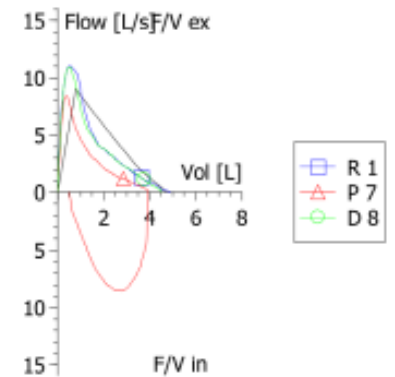
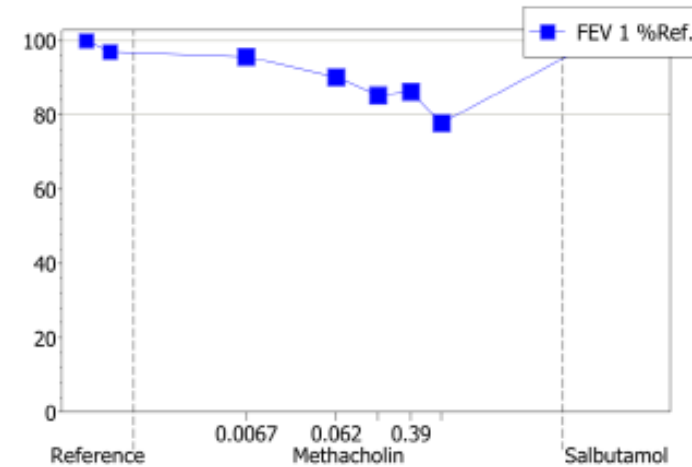
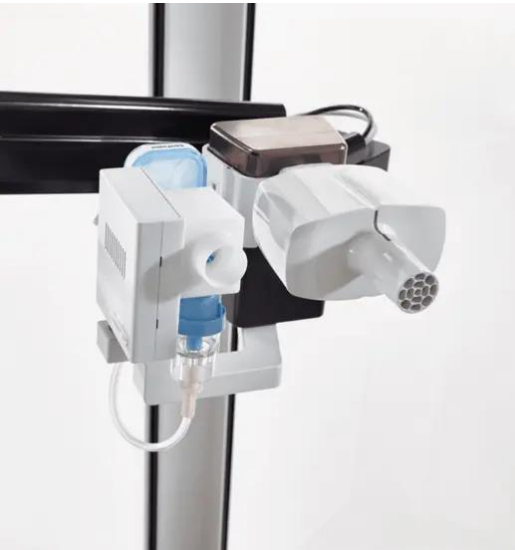


Fig. 1. Histamine-inhalation test dose-response curves in a normal subject and three asthmatic subjects. FEV₁ as a percentage of control is on the vertical axis and HAP concentration (mg/ml) on the horizontal axis.

Huidige testvorm



Mate van hyperreactiviteit (Cum.mg)
 Normaal PD20 > 1.87 mg
 Mild PD20 > 0.47 mg - < 1.87 mg
 Matig PD20 > 0.12 mg - < 0.47 mg
 Ernstig PD20 < 0.12 mg

Uitslag Metacholine Bromide dosimetrie

Stap	Substantie	Concentratie	Cum. Dose	FEV1 (L)	%Chg
R1	--			3.63	0
R2	NaCL	0.9 %	0.324 mg	3.52	-3
P3	Methacholin	1.2 mg/ml	0.007 mg	3.47	-4
P4	Methacholin	39.3 mg/ml	0.062 mg	3.27	-10
P5	Methacholin	39.3 mg/ml	0.172 mg	3.10	-15
P6	Methacholin	39.3 mg/ml	0.392 mg	3.13	-14
P7	Methacholin	39.3 mg/ml	0.832 mg	2.82	-22
D8	Salbutamol	4 Puffs		3.73	3

PD[-20] FEV 1: 0.689 mg Cumulated

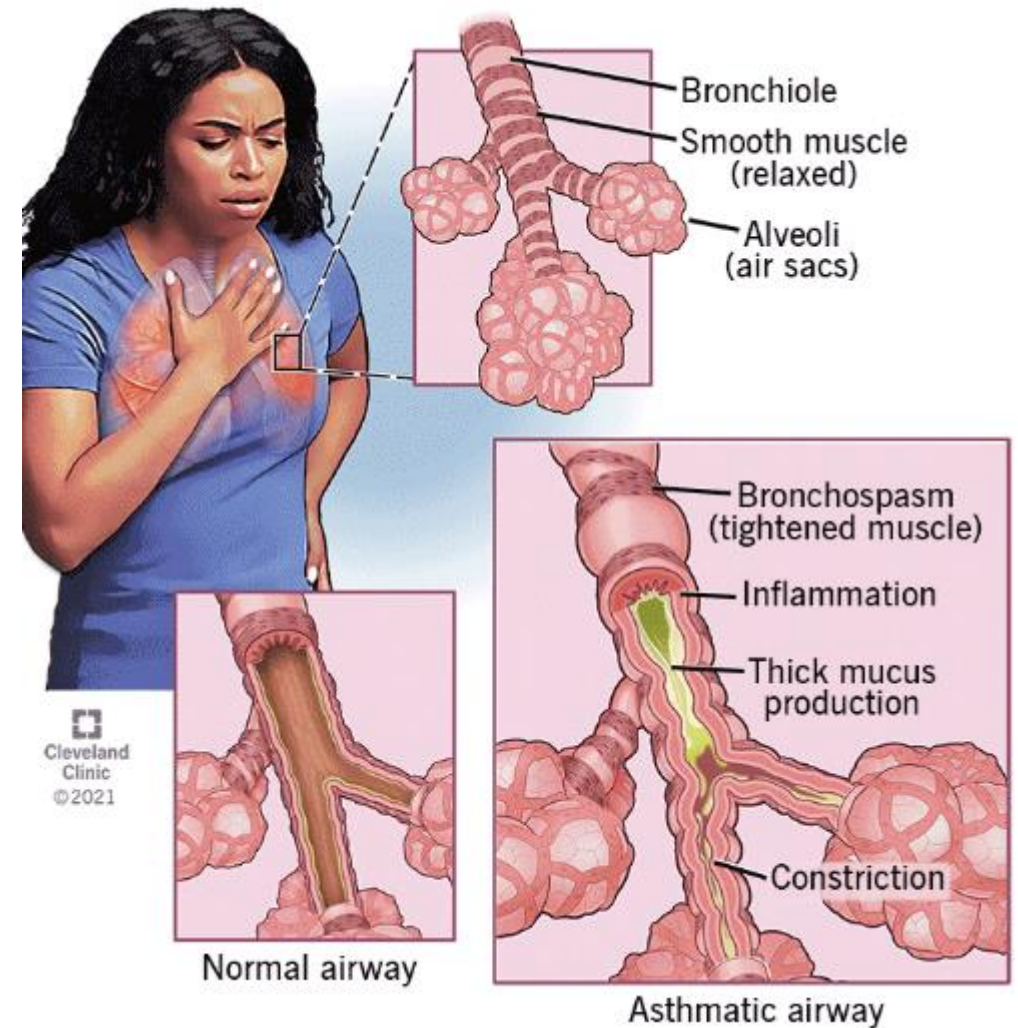
Opmerking

Bronchospasme aangetoond, past bij een milde hyperreactiviteit.

Borg score: pre drempel post
 dyspnoe 2 4 3

Verschillende provocatiestesten?

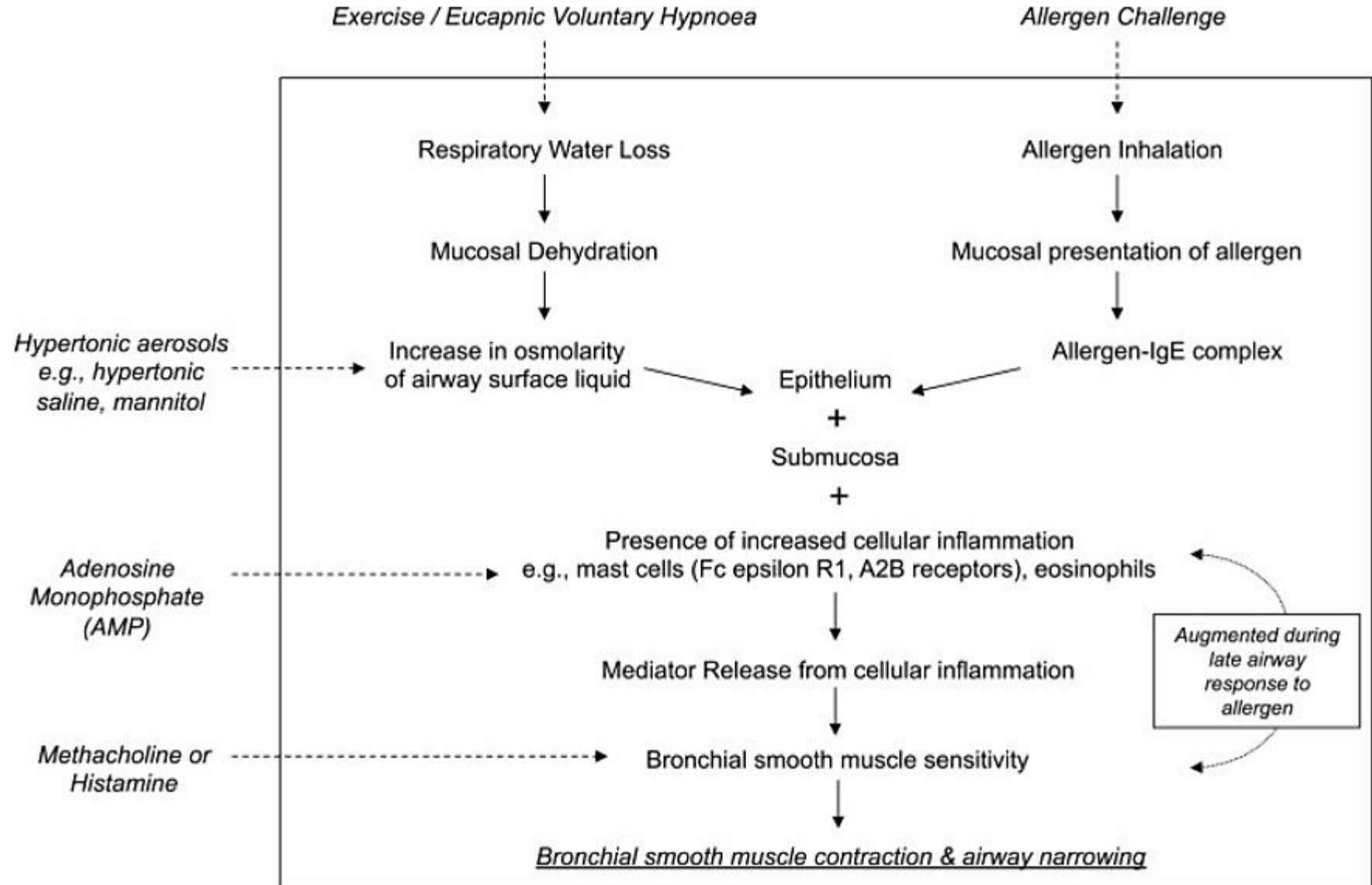
- Welke?
- Wat zijn de verschillen?



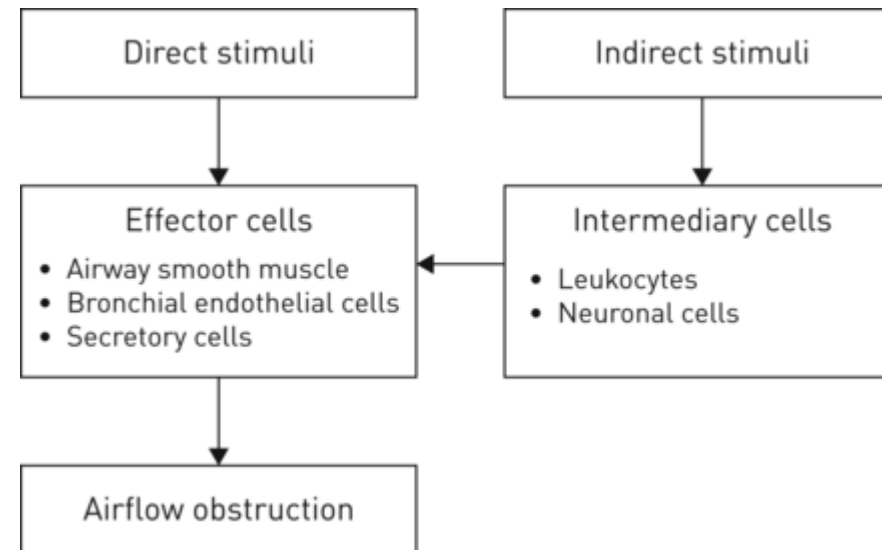
Verschillende provocatiestesten

- De directe stimuli histamine en methacholine
- De indirecte stimuli:
 - Farmacologisch: adenosine of AMP
 - Allergenen; kat, huisstofmijt
 - Fysische stimuli: Inspanning/ eucapnische hyperventilatie, koude lucht
 - Osmotisch: mannitol / hypertoon zout (4.5% NaCl), hypotoon (gedestilleerd water)
- Experimenteel: leukotrienen, platelet-activating factor, bradykinine, tachykinine, SO₂ en natrium metabisulphite, propanolol

Verschillende stimuli



Verschillende stimuli



Directe en indirecte stimuli

Table 1—Comparison of Direct and Indirect Challenges

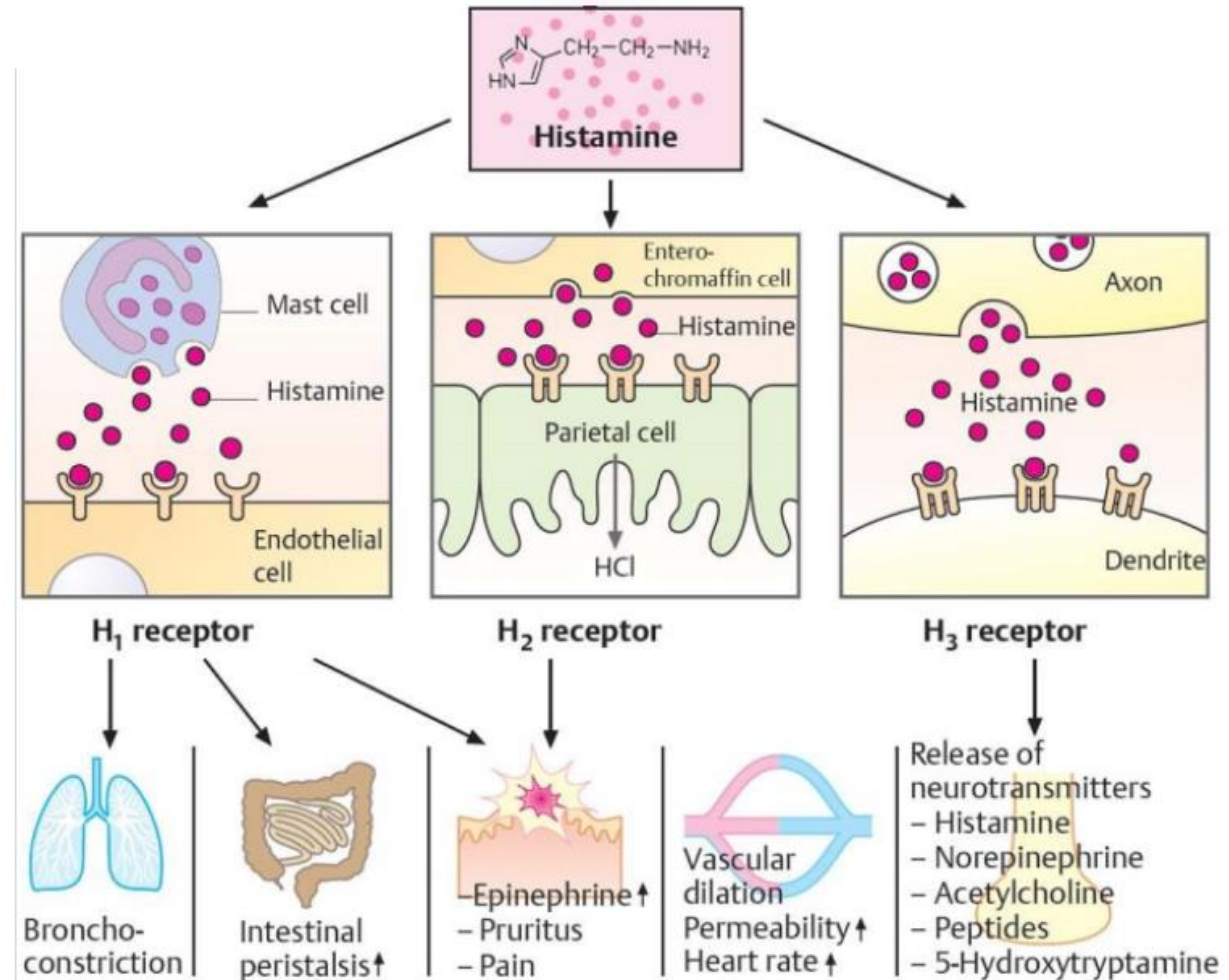
Measure	Direct	Indirect
Muscle function	++++	++
Airway caliber	++++	±
Inflammation	++	++++
Dose needed	Low	High
Dose limitation	No	Yes
Sensitivity	High	Low
Specificity	Fair	High
Diagnostic	Rule out	Rule in, assess for EIB

+ = strength of the relationship (greater number of + indicates greater strength); ± = uncertain but probably no relation; EIB = exercise-induced bronchospasm.

- Allergenen geven een vroege en een late reactie → begint 3u tot 8u
- Provocatietest met directe stimuli zijn geprotocolleerd, goed uitvoerbaar, veilig
- Resultaten van directe provocatietesten zijn vergelijkbaar
- Voor kinderen zijn inspanningstesten soms beter uitvoerbaar

Provocatietest met histamine

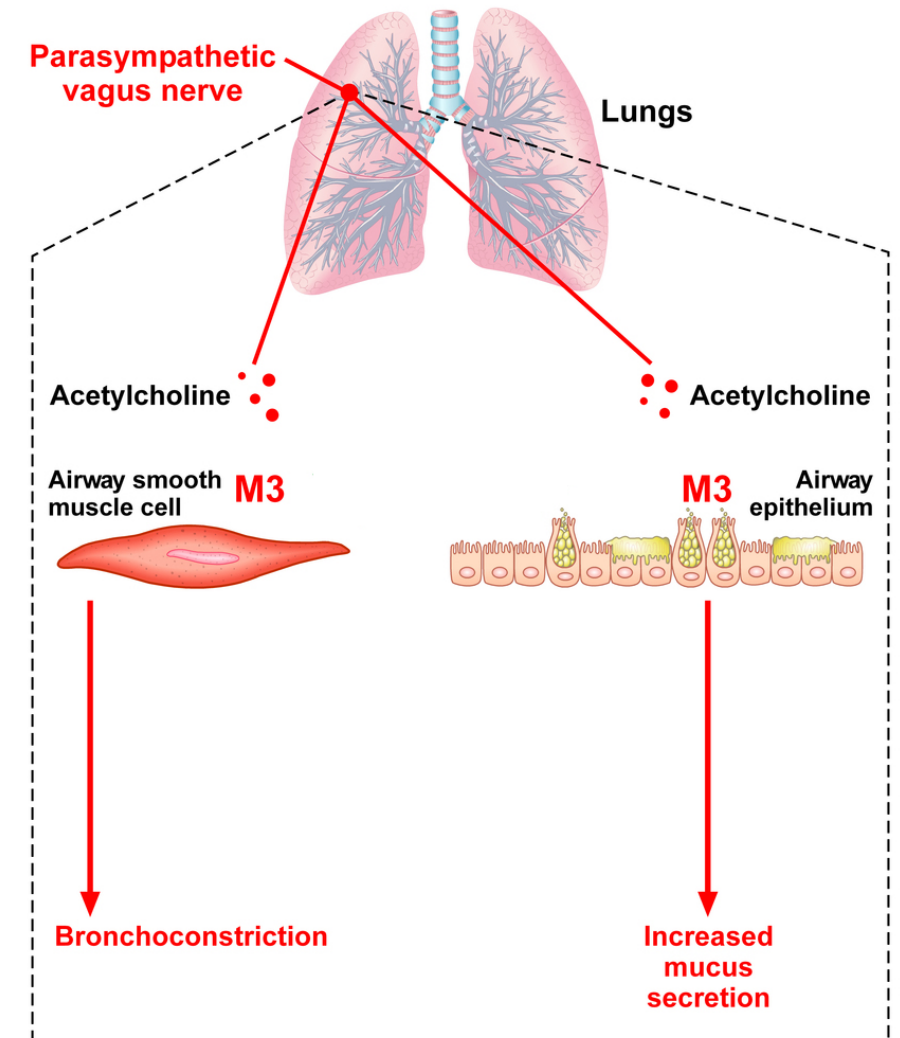
- **Histamine** zorgt direct voor constrictie van het gladde spierweefsel door binding aan de H_1 -receptor.
- stimulus voor de vagale parasympathische reflex bronchoconstrictie (eerste effect is dominant)



Provocatietest met methacholine

- **Methacholine** werkt cholinerg
- Het heeft direct effect op de muscarine receptoren (m3)
 - contractie van de gladde spiercellen rondom de luchtwegen
 - een verhoogde secretie van slijm in de trachea en bronchi
- Metacholine bromide en methacholine chloride hebben een gelijk potentieel effect
- Meest gebruikte test
- Hoge sensitiviteit (90%)

De test kan ook fout positief zijn bij COPD, recente luchtweginfectie, cystic fibrosis



Inspanningstest

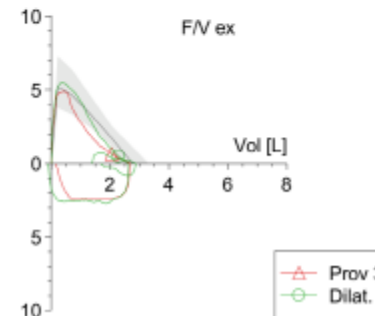
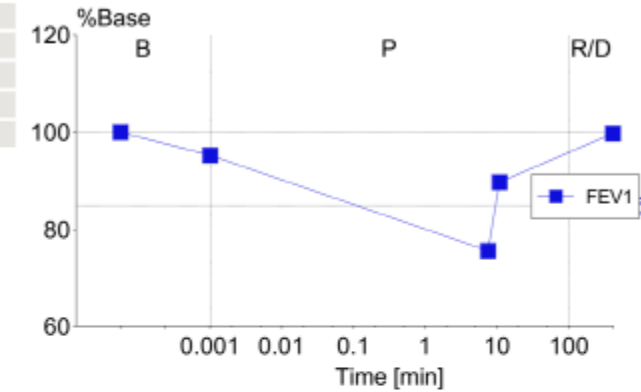
- Bij kinderen worden veel inspanningstesten gedaan

Treadmill protocol to identify exercise-induced bronchoconstriction used in adults and

Group	Adults and children, aged 6-50 yrs
Measurement	FEV ₁ pre and post and at 5, 10, 15 and 30 mins
Mode of exercise	Started by walking then running on a treadmill at 4.1 km·
Index of intensity	Heart rate of 80-90% maximum (220 beats·min ⁻¹ minus age in years) and maintained for 6 mins
Ventilation	Best measured directly >17.5-times FEV ₁
Estimated ventilation	Can be based on workload and VO ₂
Target duration	8 mins
Inspired air	Medical air, 20-30°C
Positive response	FEV ₁ % decrease ≥10%

Exercise Induced Asthma

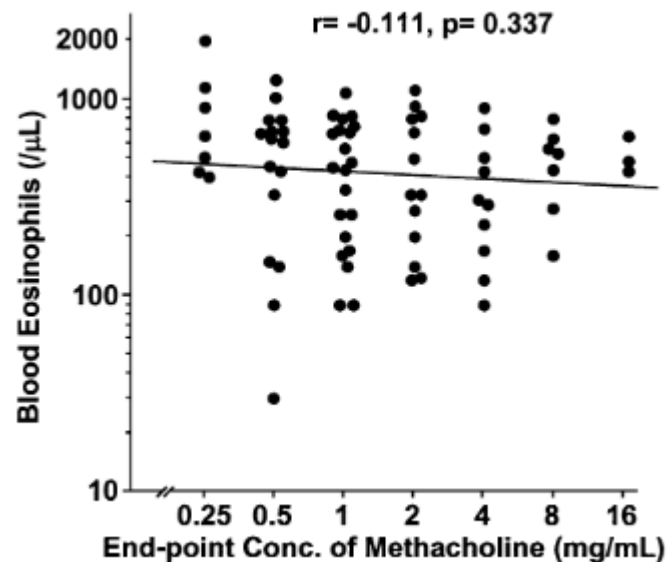
	Tijd/medicatie	minuten	FeV1 (L)	% Chg
Base	--		2.25	100.0
Prov	minuut	1.000	2.14	95.2
Prov 2	minuut	7.000	1.70	75.6
Prov 3	minuut	10.000	2.02	89.7
Dilat.	salbutamol	400.000	2.24	99.7



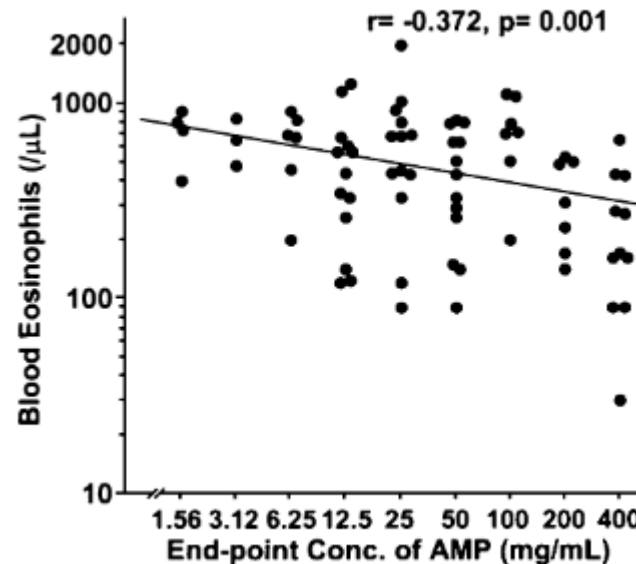
FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; % pred: % predicted; VO₂: oxygen consumption. Modified from [10] under creative commons and [11] with permission from the publisher.

Adenosine provocatietest

Methacholine provocatietest



AMP provocatietest



- De PC20 van de adenosine provocatietest is gerelateerd aan de mate van inflammatie
- Test voor onderzoek

Casus 1

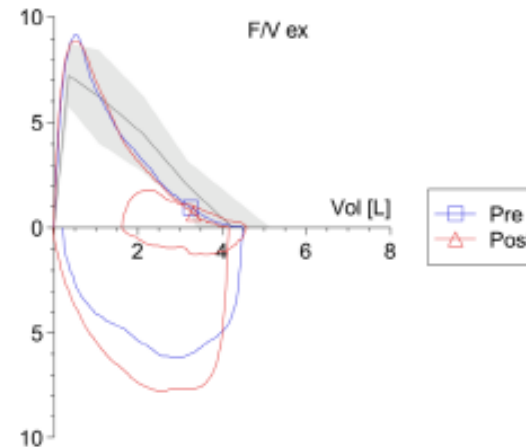


- Verwijzing van de huisarts; 37 jarige vrouw, bekend met hooikoorts voor grassen en huisstofmijt klachten, nu last van dyspnoe. Salbutamol neemt ze wel eens, maar werkt niet echt.
- VG: allergische rhinitis
- Medicatie: cetirizine, salbutamol
- Spirometrie met reversibiliteit

Casus 1

- Reversibiliteitsmeting:
- X-thorax: Gb
- Lab: volgt

		Pred	PredLLN	Pre	%Pred	Z-Score	Post	%Pred	Z-Score	%Chg
Measurement date				02.11.23			02.11.23			
Measurement time				15:18			15:49			
Medicatie							Salbuta...			
FVC	L	4.23	3.38	4.46	105	0.42	4.33	102	0.18	-3
FEV 1	L	3.47	2.77	3.21	93	-0.60	3.30	95	-0.40	3
FEV 1 % FVC	%	82.49	71.40	72.13	87	-1.55	76.23	92	-0.98	6
MEF 75	L/s	6.21	3.99	6.07	98	-0.10	6.57	106	0.26	8
MEF 50	L/s	4.45	2.64	2.92	66	-1.39	2.74	62	-1.56	-6
MEF 25	L/s	1.99	0.86	0.84	42	-1.67	0.75	38	-1.79	-10
PEF	L/s	7.24	5.76	9.18	127	2.16	8.88	123	1.83	-3
FIV 1	L			4.28			4.21			-1
FVC IN	L	3.85	3.16	4.28	111	1.02	4.22	110	0.88	-1



Vragen casus 1

1. Wat zou je al vervolg test doen?
2. Contra-indicaties?
3. Voorbereiding?



Contra-indicaties

- Luchtwegobstructie
 - FEV1 <60% of 1.5L
 - FEV1 < 75% voor inspanningstesten of eucapnische hyperventilatie test
- Cardiovasculair:
 - Myocard infarct of CVA <3 maanden
 - Ongecontroleerde/maligne hypertensie
 - Aneurysma van de aorta
 - Recente oog operatie of wanneer verhoogde intracraniele druk schadelijk is
- Niet in staat tot technisch goede spirometrie of uitvoeren van de test
- Zwangerschap of borstvoeding geven
- Gebruik van cholinesterase remmers, o.a. rivastigmine (voor myasthenia gravis)

Vorbereitung

- Medicatie stoppen
 - Salbutamol?
 - cetirizine?

Stoppen van medicatie

TABLE 3 Medications which may decrease airway hyperresponsiveness and withholding time

Medication	Minimum time interval from last dose to MCT h
Short-acting β -agonists in conventional inhaled doses (e.g. albuterol 200 μ g)	6
Long-acting β -agonists (e.g. salmeterol)	36
Ultra-long-acting β -agonists (e.g. indacaterol, vilanterol, olodaterol)	48
Ipratropium (Atrovent 40 μ g)	12
Long-acting anti-muscarinic agents	
Oral theophylline	12–24

MCT: methacholine challenge test.

- Antihistaminica 2-4 dagen (desloratadine halfwaarde-tijd van 27uur)
- TCA remmers; mirtazepine, quetiapine; effect op huidpriktesten

Coates, ERS/ATS

Sterk et al, ERS 1993

Fomsgaard Kjaer clin transl allergy 2021

Vorbereiding

- Stel patiënte gebruikt glycopyrronium. Hoe lang moet dit gestopt?
 1. 12 uur?
 2. 24 uur?
 3. 48 uur
 4. >48 uur

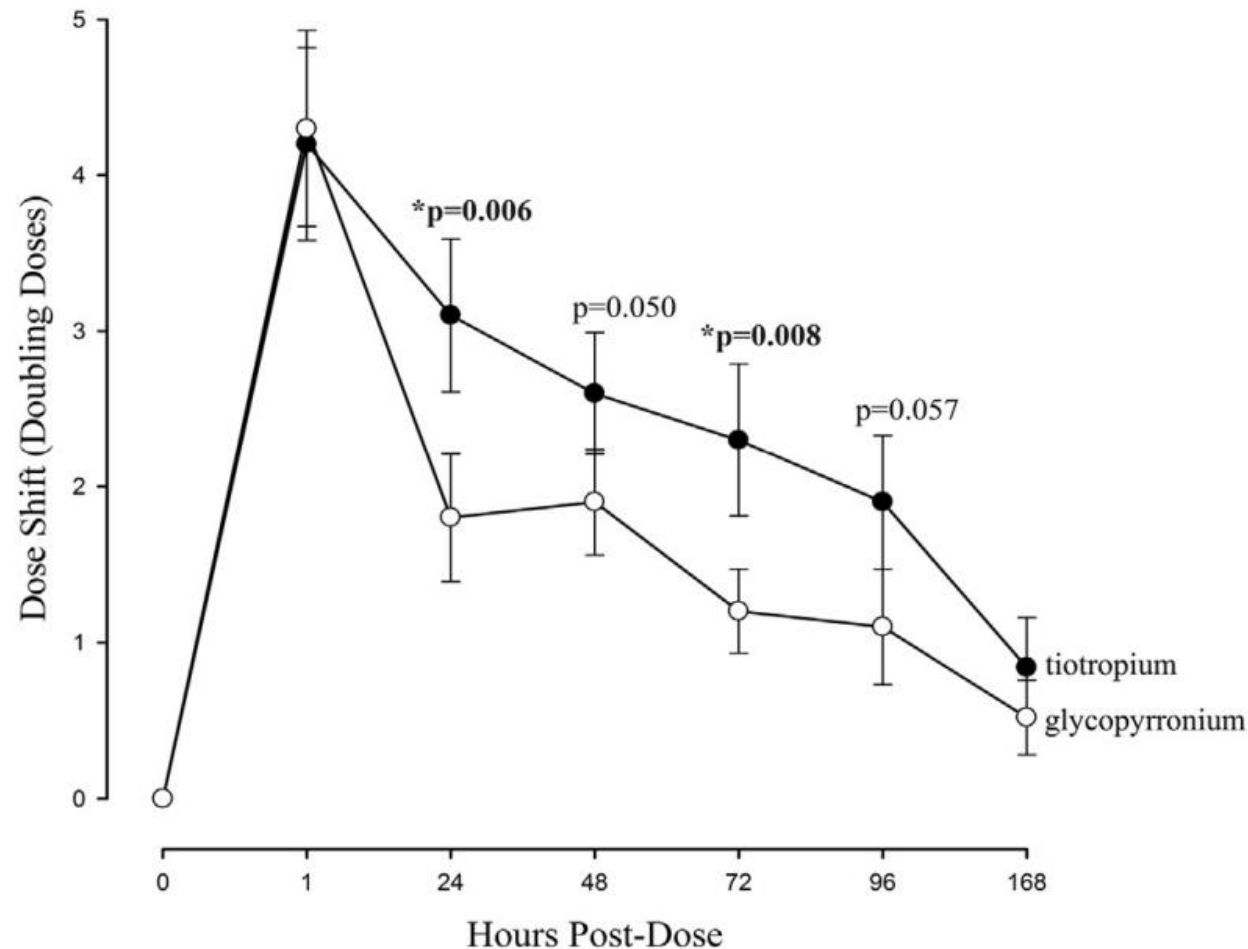
Stoppen van medicatie

TABLE 3 Medications which may decrease airway hyperresponsiveness and withholding time

Medication	Minimum time interval from last dose to MCT h
Short-acting β -agonists in conventional inhaled doses (e.g. albuterol 200 μ g)	6
Long-acting β -agonists (e.g. salmeterol)	36
Ultra-long-acting β -agonists (e.g. indacaterol, vilanterol, olodaterol)	48
Ipratropium (Atrovent 40 μ g)	12
Long-acting anti-muscarinic agents	≥ 168
Oral theophylline	12–24

MCT: methacholine challenge test.

Glycopyrronium en tiotropium

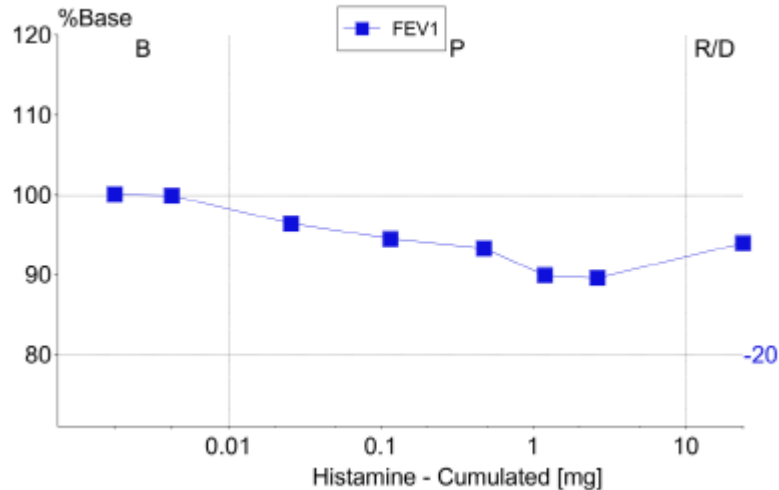


- Zowel glycopyrronium als tiotropium geeft een 16 maal hogere PC20 na 1 uur
- Bronchodilaterend effect voor glycopyrronium voor 7 dagen (p 0,059)
- Bronchodilaterend effect voor tiotropium is nog significant na 7 dagen (p 0.028)
- N=18, astma 22-69jaar

Casus 1; provocatietest gedaan

Uitslag Histamine Dosimetrie

	Substantie	Concentratie	Cum. Dosis	FeV1 (L)	% Chg
Ref 1	--	0.0000		3.05	100.0
Ref 2	NaCL	9.0000	0.324	3.04	99.8
Prov	Histamine	32.0000	0.026	2.94	96.4
Prov 2	Histamine	32.0000	0.115	2.88	94.5
Prov 3	Histamine	32.0000	0.474	2.84	93.3
Prov 4	Histamine	32.0000	1.190	2.74	89.9
Prov 5	Histamine	32.0000	2.624	2.73	89.6
Dilat.	Ventolin	0.0000	400.000	2.86	93.9

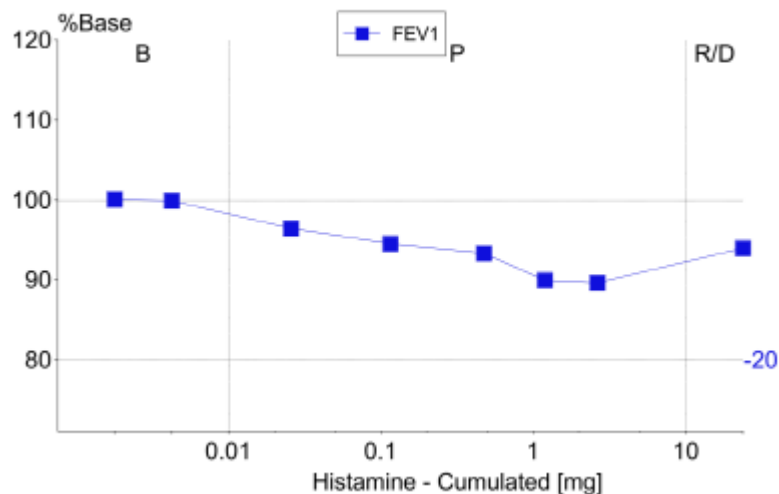


- Histamine provocatietest verricht
- Geen contra-indicaties
- Salbutamol niet gebruikt
- Geen bronchiale hyperreactiviteit
- Had toch cetirizine door gebruikt

Cetirizine gebruikt; geen BHR

Uitslag Histamine Dosimetrie

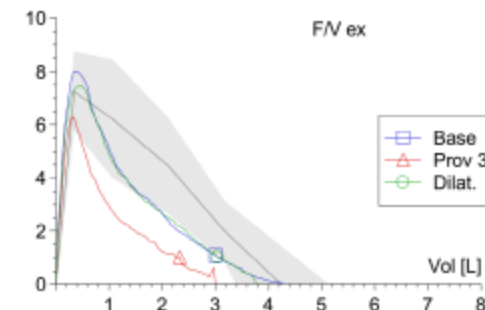
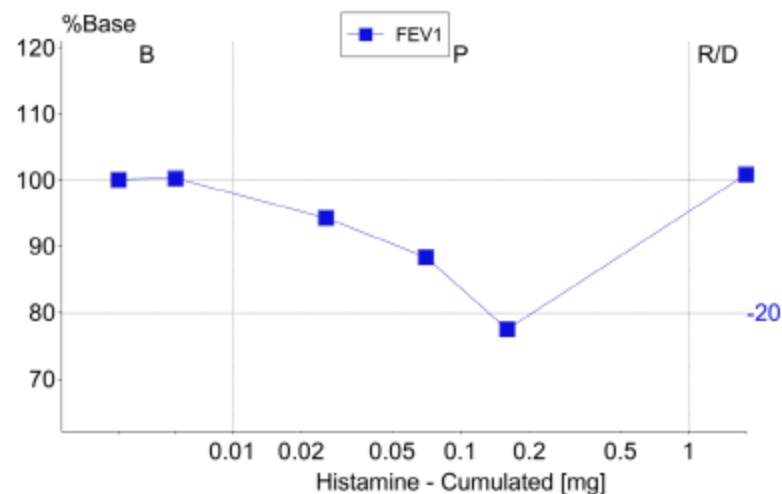
	Substantie	Concentratie	Cum. Dosis	FeV1 (L)	% Chg
Ref 1	--	0.0000		3.05	100.0
Ref 2	NaCL	9.0000	0.324	3.04	99.8
Prov	Histamine	32.0000	0.026	2.94	96.4
Prov 2	Histamine	32.0000	0.115	2.88	94.5
Prov 3	Histamine	32.0000	0.474	2.84	93.3
Prov 4	Histamine	32.0000	1.190	2.74	89.9
Prov 5	Histamine	32.0000	2.624	2.73	89.6
Dilat.	Ventolin	0.0000	400.000	2.86	93.9



Cetirizine gestopt > 3 dagen; ernstige BHR

Uitslag Histamine Dosimetrie

	Substantie	Concentratie	Cum. Dosis	FeV1 (L)	% Chg
Ref 1	--	0.0000		2.98	100.0
Ref 2	NaCL	9.0000	0.324	2.99	100.2
Prov	Histamine	32.0000	0.026	2.81	94.2
Prov 2	Histamine	32.0000	0.070	2.64	88.4
Prov 3	Histamine	32.0000	0.160	2.31	77.5
Dilat.	Ventolin	0.0000	400.000	3.01	100.8



Mate van bronchiale hyperreactiviteit (Cum.mg)
 Normaal PD20 > 2,39 mg
 Mild PD20 > 0,6 mg - < 2,39 mg
 Matig PD20 > 0,15 mg - < 0,6 mg
 Ernstig PD20 < 0,15 mg

PD[-20] FEV1 Cumulated: = 0.132 mg Histamine

Opmerking

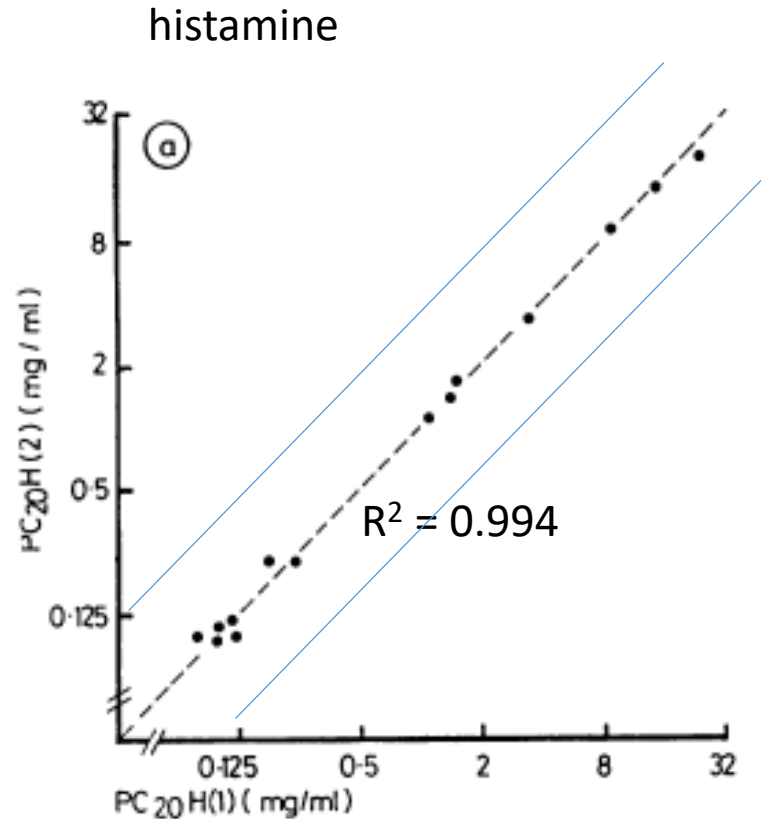
Casus 1



- Histamine provocatietest: ernstige bronchiale hyperreactiviteit
- Geduid als astma
- Gestart met ICS/LABA

Normale variatie tussen 2 testen?

Reproduceerbaarheid van de provocatietest

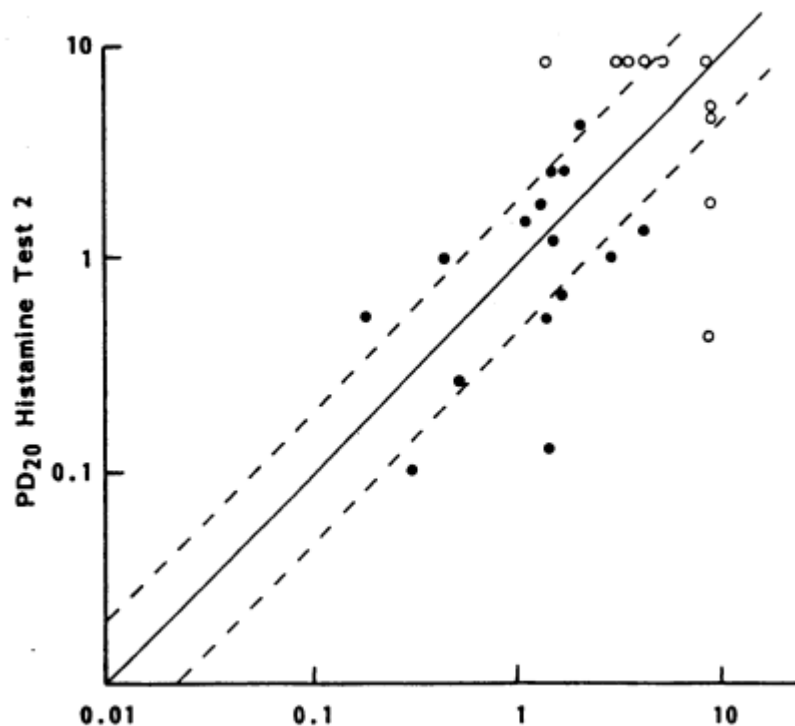


- N= 15 (astma en 1-2 controles), klinisch stabiel
- 2 testen
- <1 week op hetzelfde moment van de dag

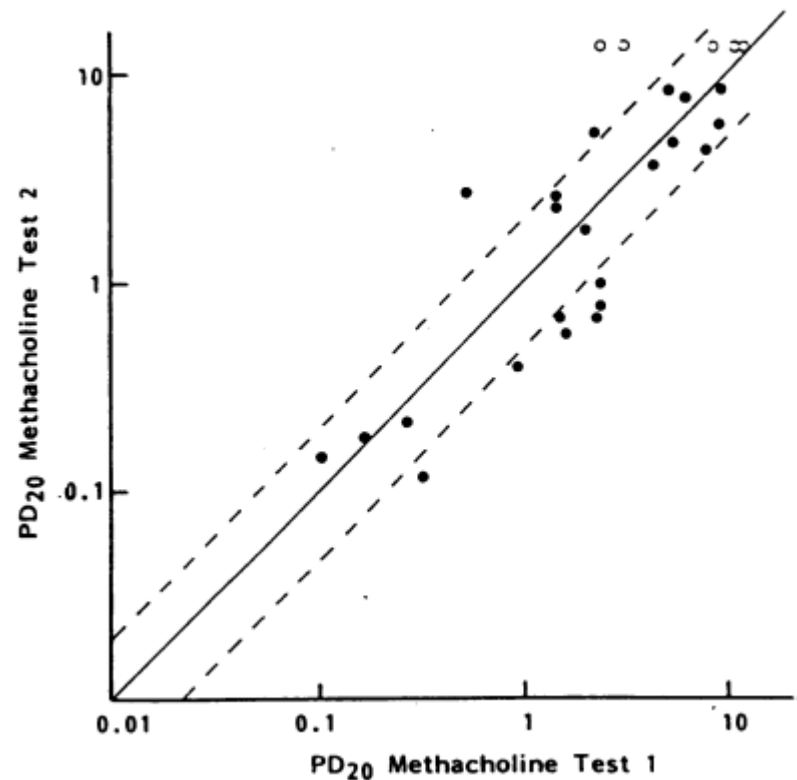
**Voor histamine en methacholine
goede reproduceerbaarheid**

Reproduceerbaarheid van de provocatietesten in de praktijk

- Patienten via huisarts gevraagd voor deelname
- N=50 2x histamine, n= 46 2x methacholine test



The solid line is the line of identity and the broken lines indicate one doubling dose from the line of identity.



- 95% van de PD₂₀ waarden was
 - +/- 2.5 verdubbelingsstap voor histamine
 - +/- 2.1 verdubbelingsstap voor methacholine

Variatie tussen testen

- Methacholine en histamine provocatietest zijn goed reproduceerbaar; wel enige variatie
- De PC20 of PD20 verschilt voor zowel histamine als methacholine <1 dosis stap bij een herhaalde test, indien klinisch stabiel en binnen een week
- In epidemiologische setting (praktijk) dan 2-3 dosis stappen

Casus 2

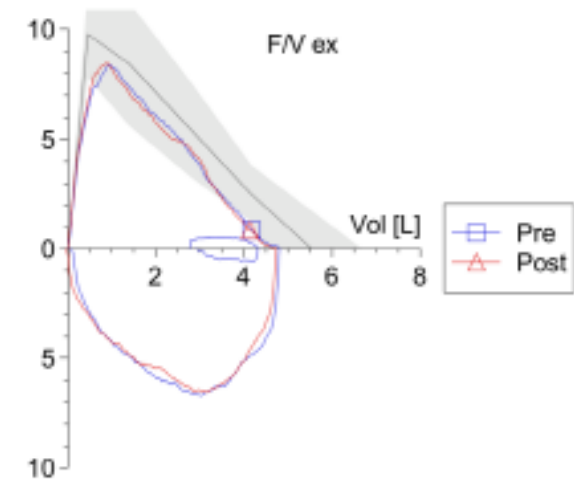


- 33 jarige man, verwezen met vraag voor inspanningsastma?
- Sinds een jaar last van benauwdheid, merkt het bij wandelen met de hond, dan einde van de straat al last
- Op kinderleeftijd astma gehad, op 14 jarige leeftijd geen klachten meer
- BHR op mist en rook. Hoesten +, piepen +
- Allergie: geen klachten
- Roken: nooit
- Werk: kantoorwerk

Casus 2 (vervolg)



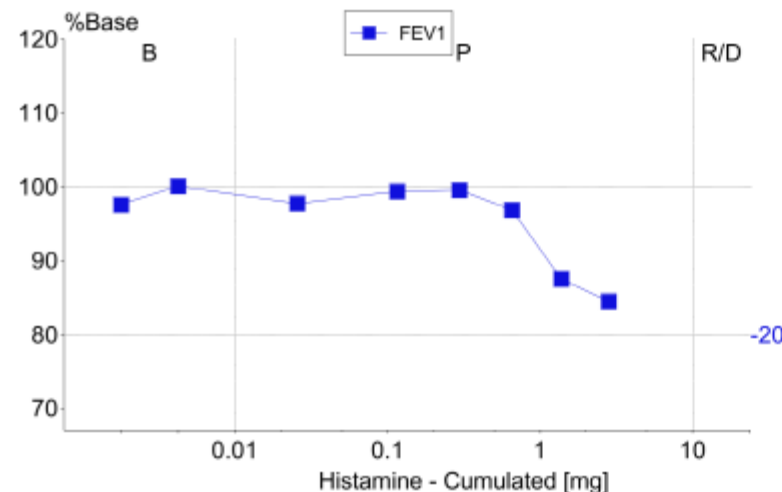
- Med: via huisarts gestart met Beclomethason/formoterol 100/6 2dd1 nexthaler
 - VG: blanco
 - LO/ gb
 - Spirometrie: normaal, geen reversibiliteit
-
- B/ provocatietest verricht



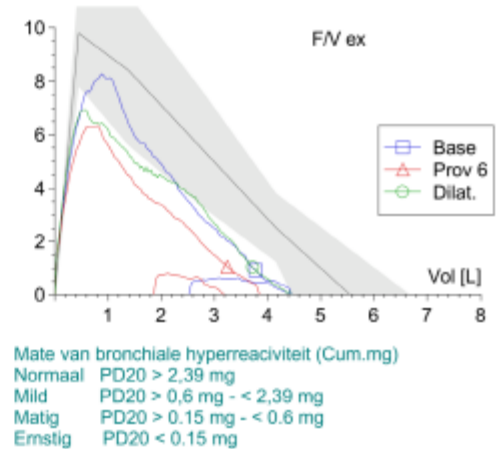
Casus 2; uitslag provocatietiest

- Beclomethason/formoterol 4 weken gestopt
- Geen PD20 bereikt
- Herkenbare klachten van hoesten en dyspnoe

Astma voldoende uitgesloten?

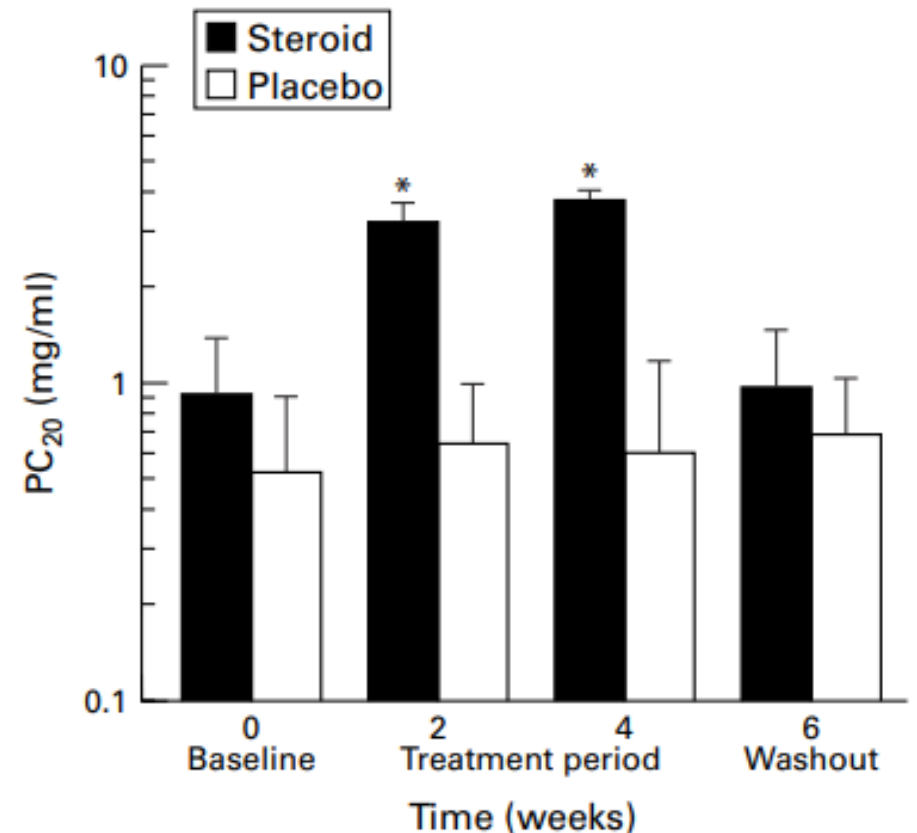


PD[-20] FEV1 Cumulated: not reached



Effect van starten en stoppen ICS op BHR

- Nederlandse studie, dubbel-blind placebo gecontroleerd, n= 25, mild astma 19-34 jaar, FEV1 >75% pred, PC20 histamine <4mg/ml
- Behandeling met fluticason 500µg 2dd
- Metingen op week 0, 2, 4 en 6



Effect van ICS op BHR en inflammatie

	<i>Baseline</i>	<i>Week 2</i>	<i>Week 4</i>	<i>Washout</i>
Steroid group				
PC ₂₀ (mg/ml)	0.91 (1.62)	3.19 (1.54)*	3.67 (1.05)*	0.93 (1.50)†
Eosinophils (%)	2.85 (2.46)	0.68 (0.94)*	0.44 (0.56)*	8.14 (7.58)†
NO (ppb)	6.30 (3.34)	1.52 (1.28)*	1.43 (0.86)*	5.22 (4.20)†
Placebo group				
PC ₂₀ (mg/ml)	0.52 (1.38)	0.64 (1.21)	0.59 (1.86)	0.66 (1.26)
Eosinophils (%)	4.91 (8.98)	4.62 (6.04)	5.74 (5.25)	8.69 (9.87)
NO (ppb)	7.47 (4.37)	7.27 (5.38)	5.97 (3.42)	7.14 (5.59)

PC₂₀ expressed as geometric mean (SD) in doubling doses; sputum eosinophil counts and exhaled NO levels expressed as mean (SD).

*p<0.01 compared with baseline.

†p<0.03 compared with week 4.

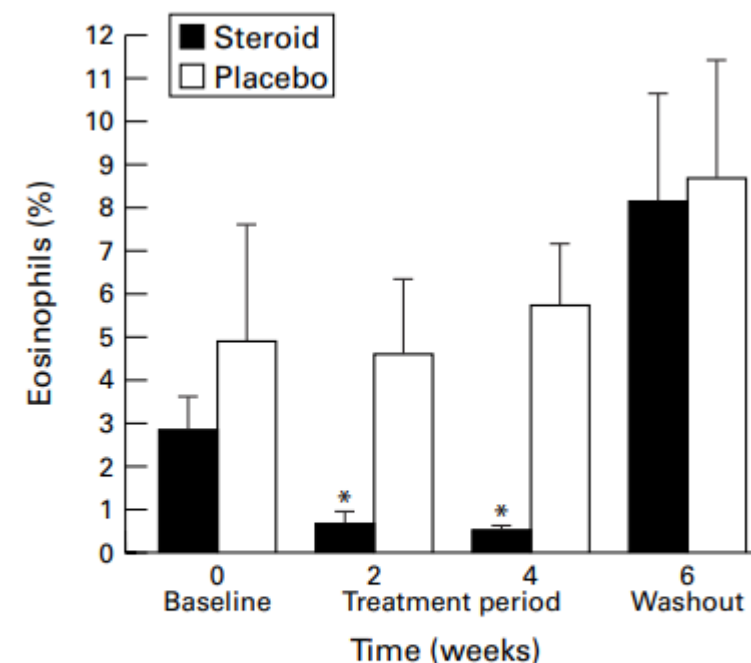
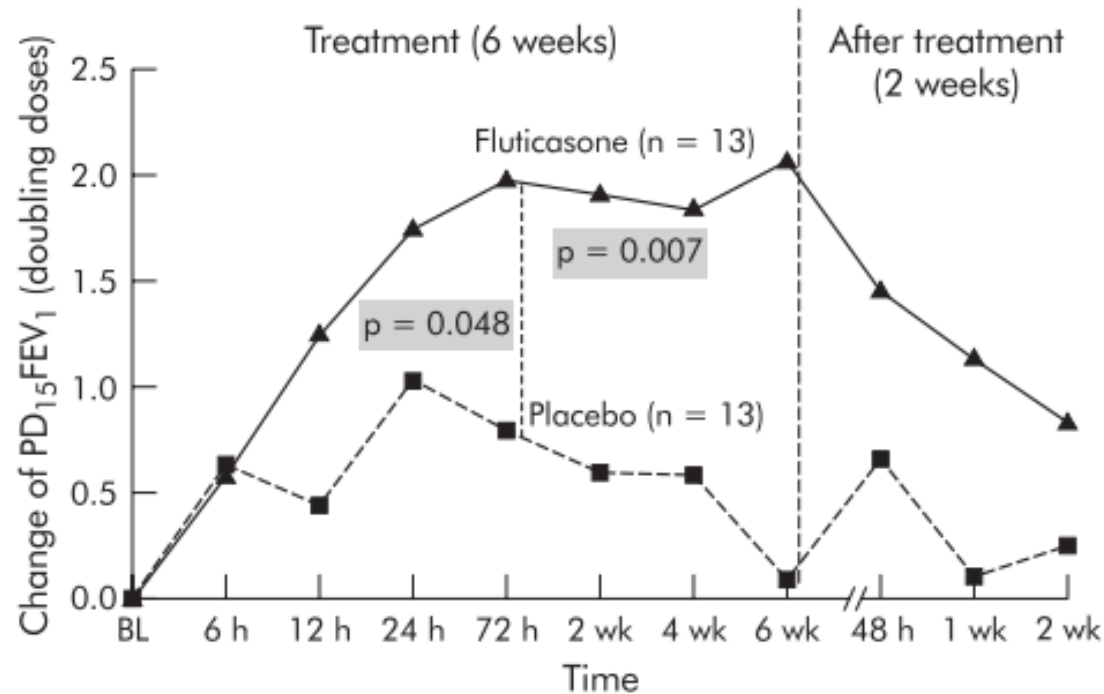


Figure 2 Mean eosinophil counts in induced sputum at baseline, at weeks 2 and 4 of treatment, and after two weeks of washout in the steroid treated (closed bars) and placebo groups (open bars); *significant difference between the two groups.

Effect van ICS op bronchiale hyperreactiviteit



- N= 26, 21-59 jaar oud met astma
- Dubbel-blind RCT
- 250ug fluticason (MDI), 2dd versus placebo
- Effect op PD15FEV1

- Significant effect op de PD15 na 72u, effect houdt aan
- Twee weken na staken van ICS neemt het effect af

Effect van ICS op bronchiale hyperreactiviteit

Samengevat:

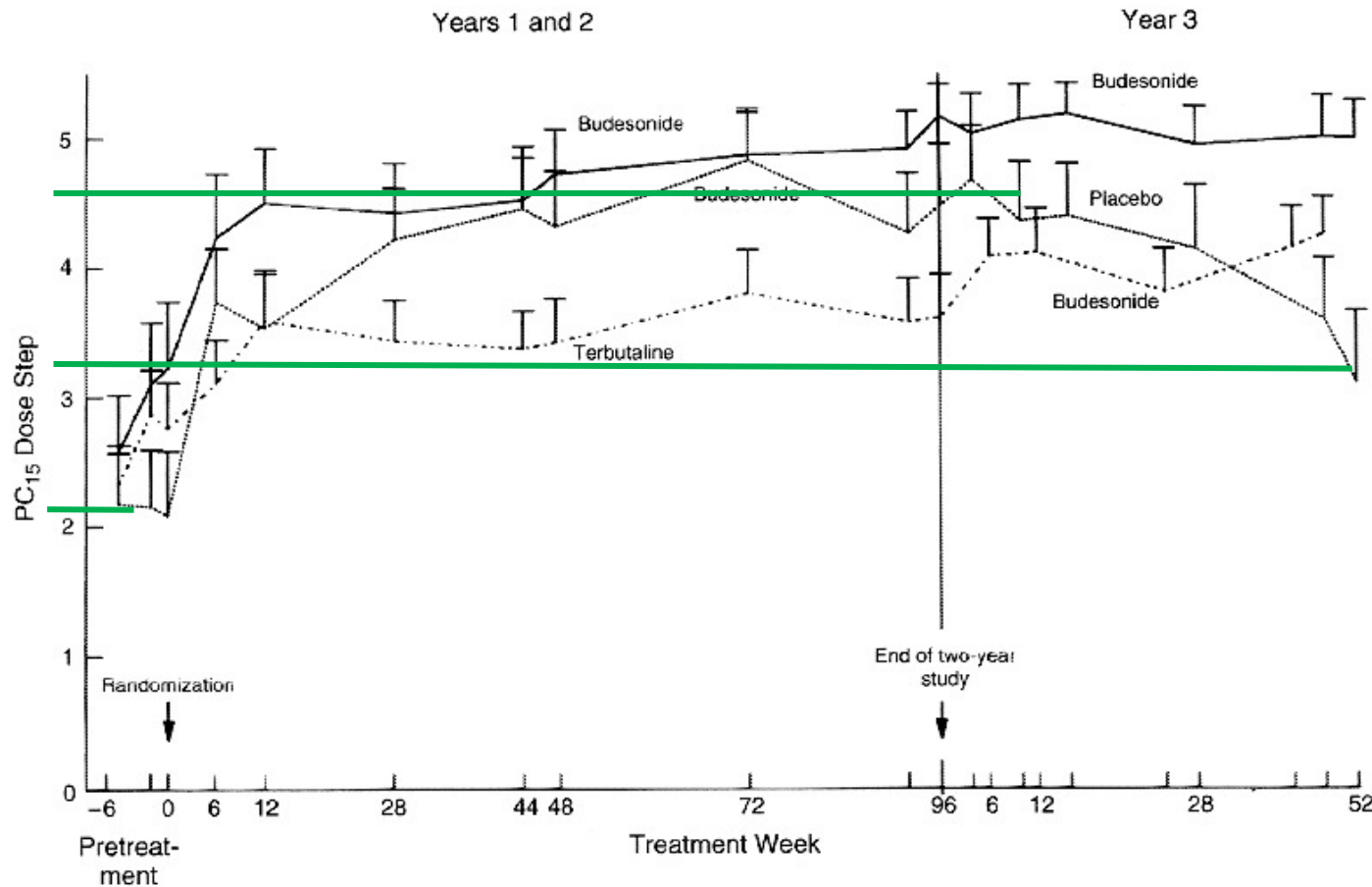
- Behandeling van astma patienten met inhalatie steroïden geeft verbetering in bronchiale hyperreactiviteit
 - Samen met verbetering van inflammatie
- Het effect is 2-4 verdubbelingsstappen
- Er is een direct effect gevonden enkele uren na inname van ICS (zeer klein effect)
- De verbetering in PD20 neemt de eerste 6 weken tot 3 maanden nog toe
- Bij kortdurende behandeling neemt het effect op BHR in 2 weken weer af

Sovijarvi et al, thorax 2003

Vathenen et al, am rev resp dis 1991

Sterk et al, thorax 1999 Kraan et al, Am rev respir dis 1988

Effect van ICS op PC20 histamine bij langere behandeling



- Een vervolgstudie: patiënten (nieuwe diagnose astma) zijn 2 jaar behandeld met of 1200ug budesonide of terbutaline
- Jaar 3: nadien placebo (n=18) of budesonide 400ug (n=19), of budesonide 1200ug (n=37)
- Placebo groep: FEV₁ zakt met 0.25L en de PC₁₅ histamine met 1.5 dosis stap na 1 jaar
- Vergelijkbare studie PC₂₀ methacholine veranderde niet significant 3 maanden na staken van ICS bij regulier gebruik voor 1 jaar

Juniper et al, JACI 1991

Ontwenning van ICS bij langdurige behandeling

- Hoelang er effect van ICS op de PC20 blijft is niet zeker; richtlijn adviseert 4-8 weken
- Mogelijk wel voor >3 maanden effect

Casus 2



- 9-2: FEV1 pre 4.13L en post 4.13L: geen reversibiliteit
- 8-3: FEV1 3.72L; met staken van ICS/LABA. Geen PD20 bereikt
- 4-4: inspanningstest: duidelijke dynamische hyperinflatie en toename van klachten. Bij aanvang eigenlijk al typische astma klachten

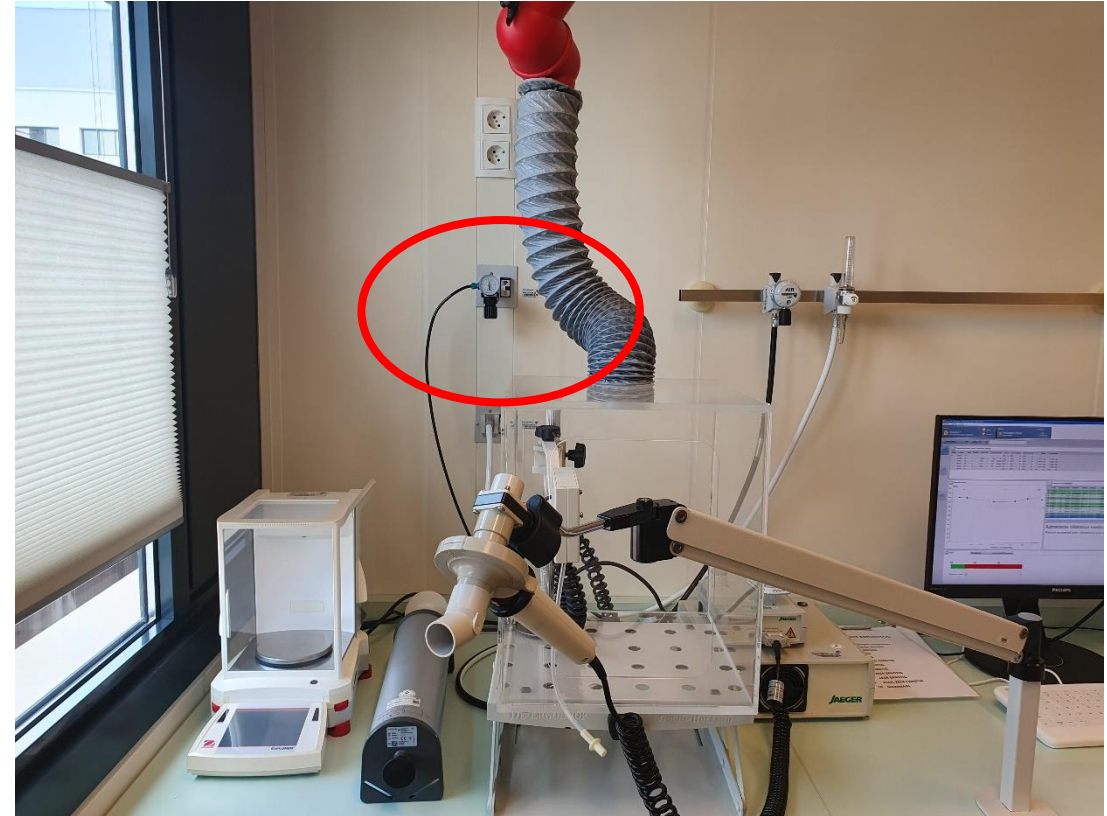
Casus 3

De longfunctie laborant komt bij je:

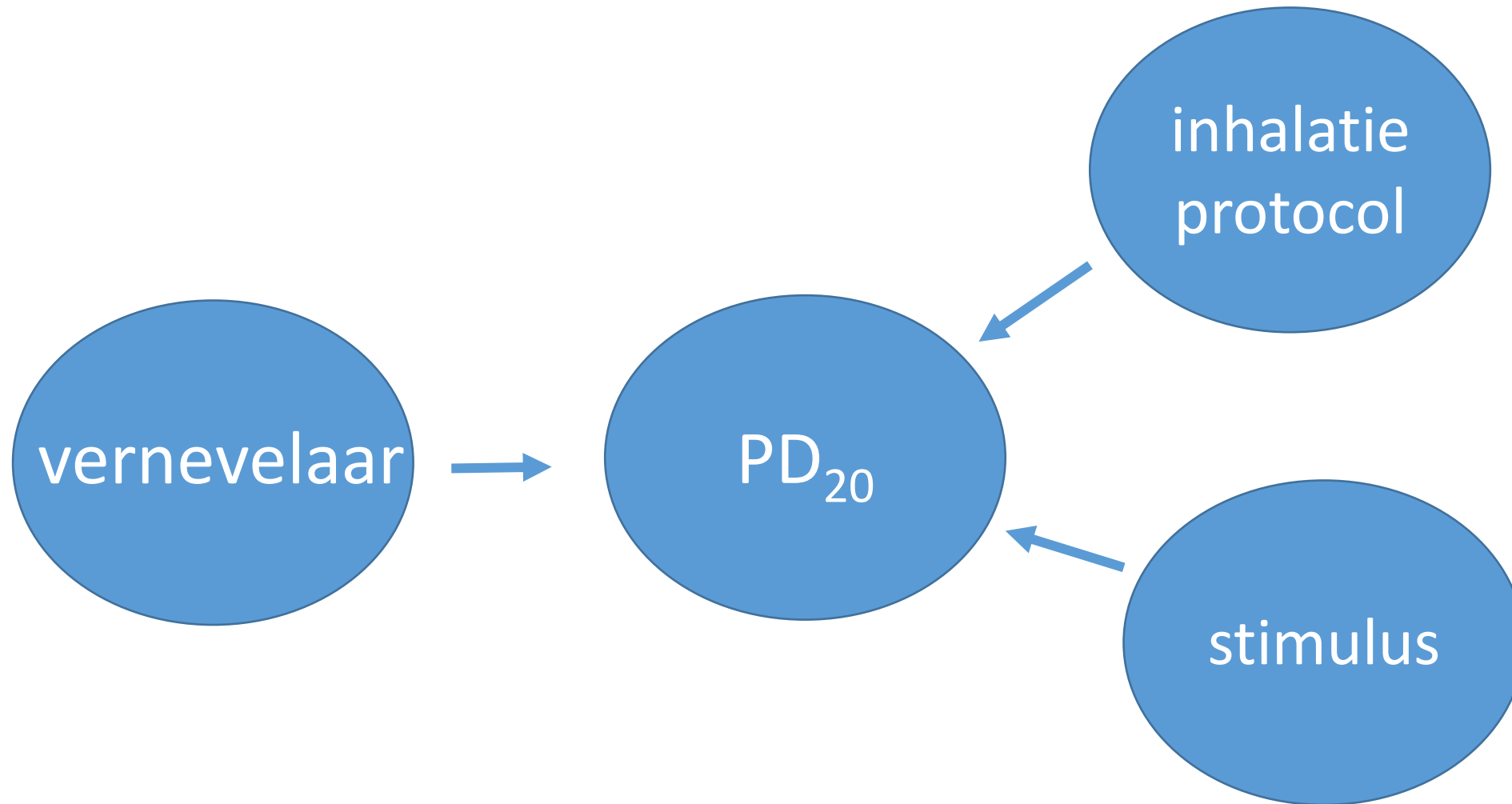
- Methacholine is niet leverbaar. Wat nu?
- Ook toe aan een nieuwe vernevelaar, wij dachten aan...
- Moeten we dan over op tidal breathing protocol?
- Klopt het protocol wel?

Wat ga je doen?

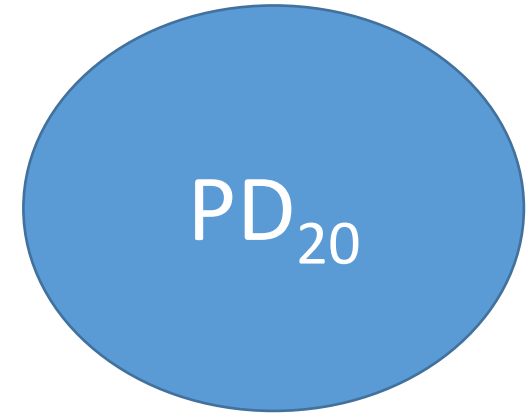
Hoe kom je tot een nieuw protocol?



Nieuw protocol



PD₂₀

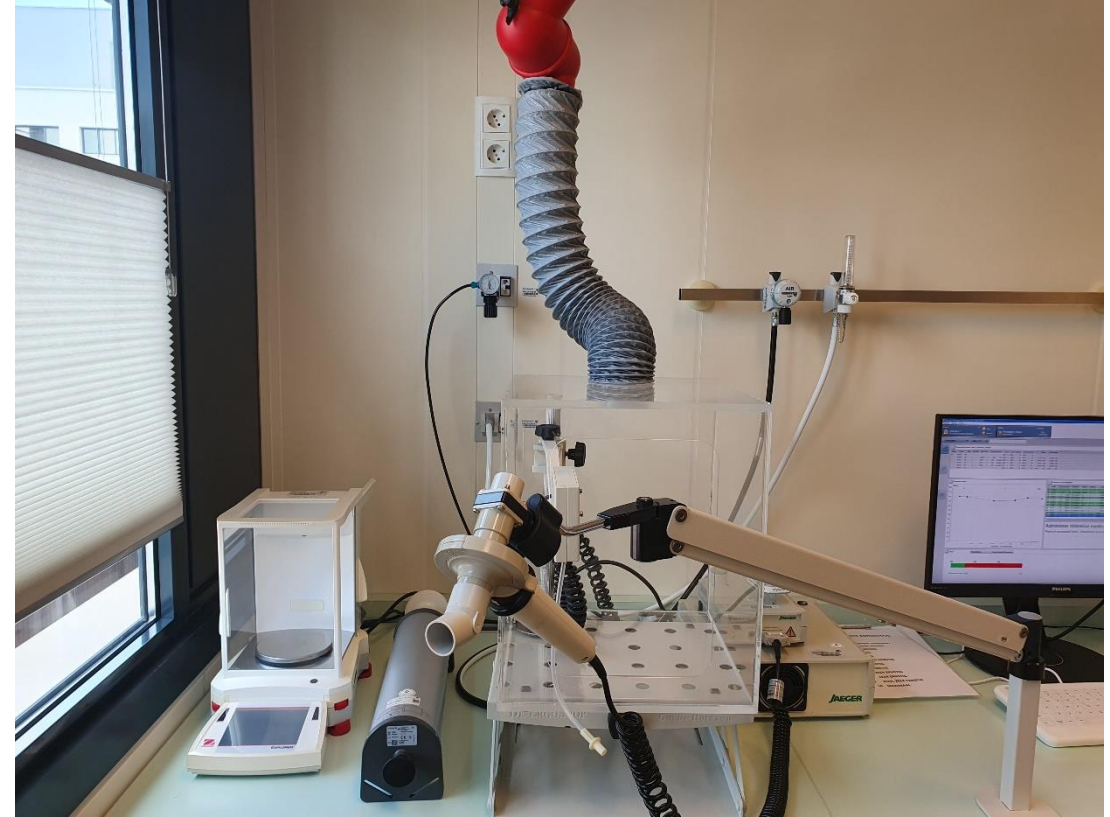


- De PD₂₀ cumulatieve dosis waarbij de FEV1 20% daalt
- Eerder vaak testen verricht met PC₂₀
- Er lijkt sprake van cumulatieve dosis effect
 - 2min verneveling vergelijkbaar met 30s en 4-voudige concentratie
- Hiermee meer uitwisseling in protocol, vernevelaar mogelijk

Casus 3

De longfunctie laborant komt bij je:

- Methacholine is niet leverbaar. Wat nu?
- Maakt het uit?



Provocatie stimulus

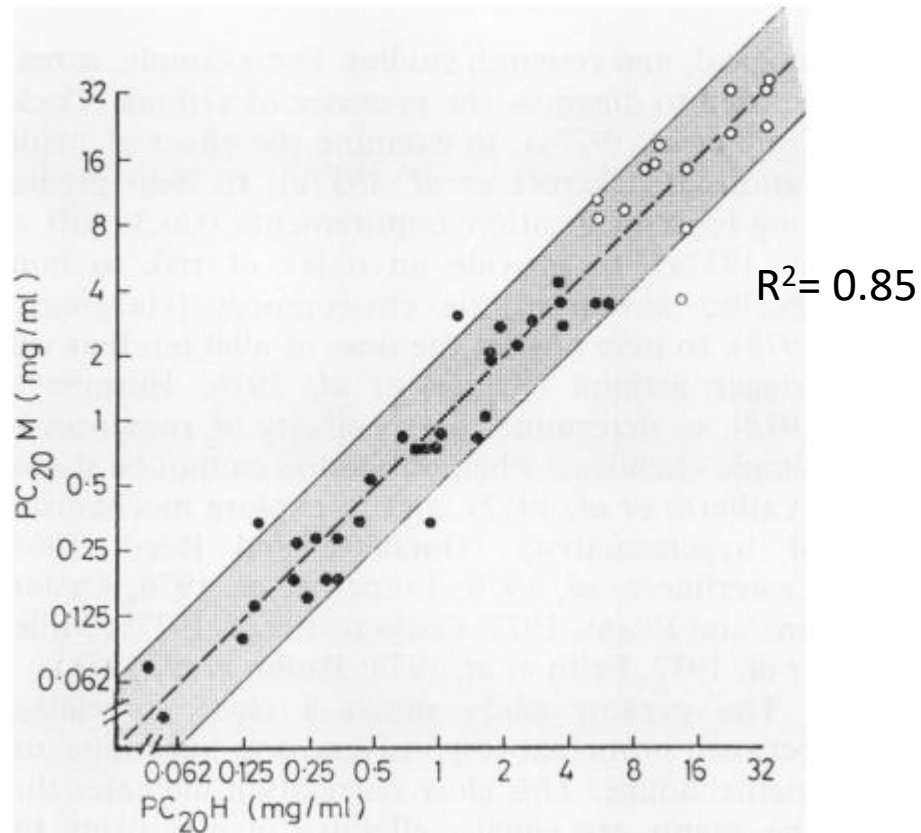
stimulus

- Methacholine-bromide of methacholine-chloride → nu niet leverbaar
- In VS wordt provochlorine gebruikt
- In Nederland wordt veel histamine als alternatief gebruikt



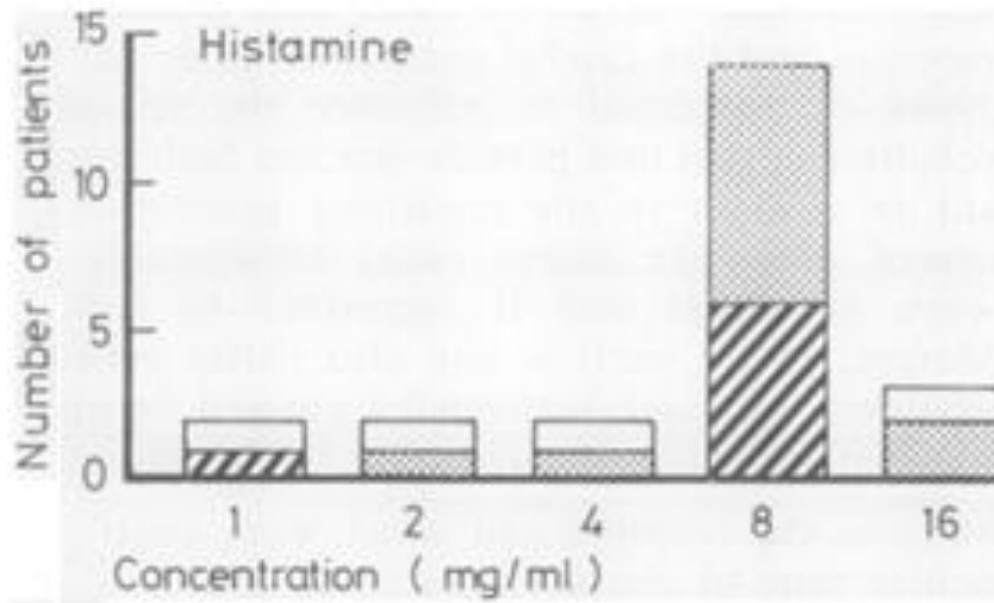
De PC20 voor histamine en methacholine vergeleken

- N=33 astma patienten, n=14 controles
- 2 gelijke testen voor histamine en methacholine



Goede correlatie tussen de PC20 van histamine en methacholine

De bijwerkingen vergeleken voor histamine en methacholine



7 personen hadden zoveel last van bijwerkingen dat ze de dosis van 16mg/ml niet konden verdragen

Histamine geeft bij hoge doseringen meer bijwerkingen

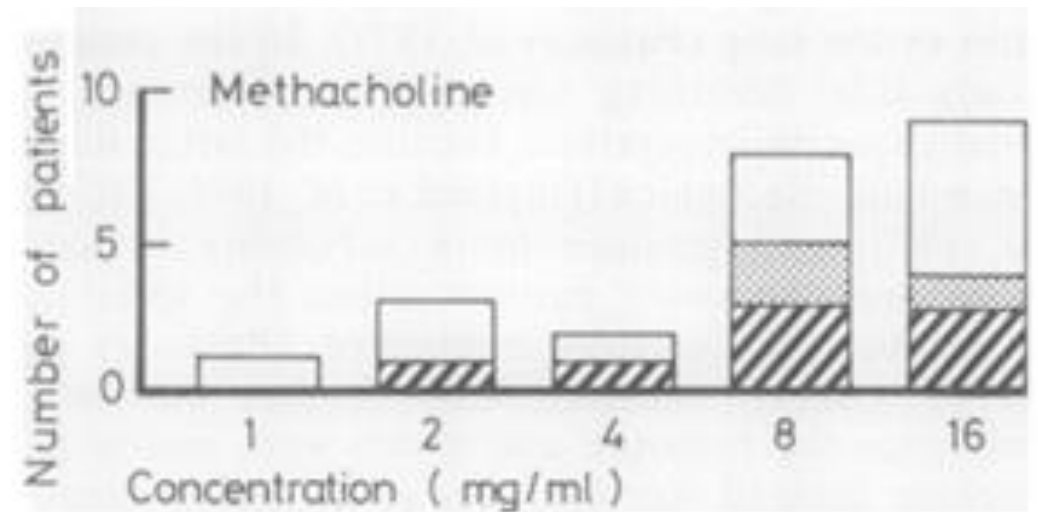


Fig 4 "Irritant" and systemic side effects from higher doses of inhaled histamine and methacholine. Concentration refers to final concentration tolerated by virtue either of 20% fall in FEV₁ or of side effects.
□ Subjects with no symptoms; ■ Subjects with throat irritation and coughing alone; and ▨ Subjects with throat irritation and coughing, and headache or flushing. Mild irritant and systemic symptoms were more common with histamine.

Histamine versus methacholine

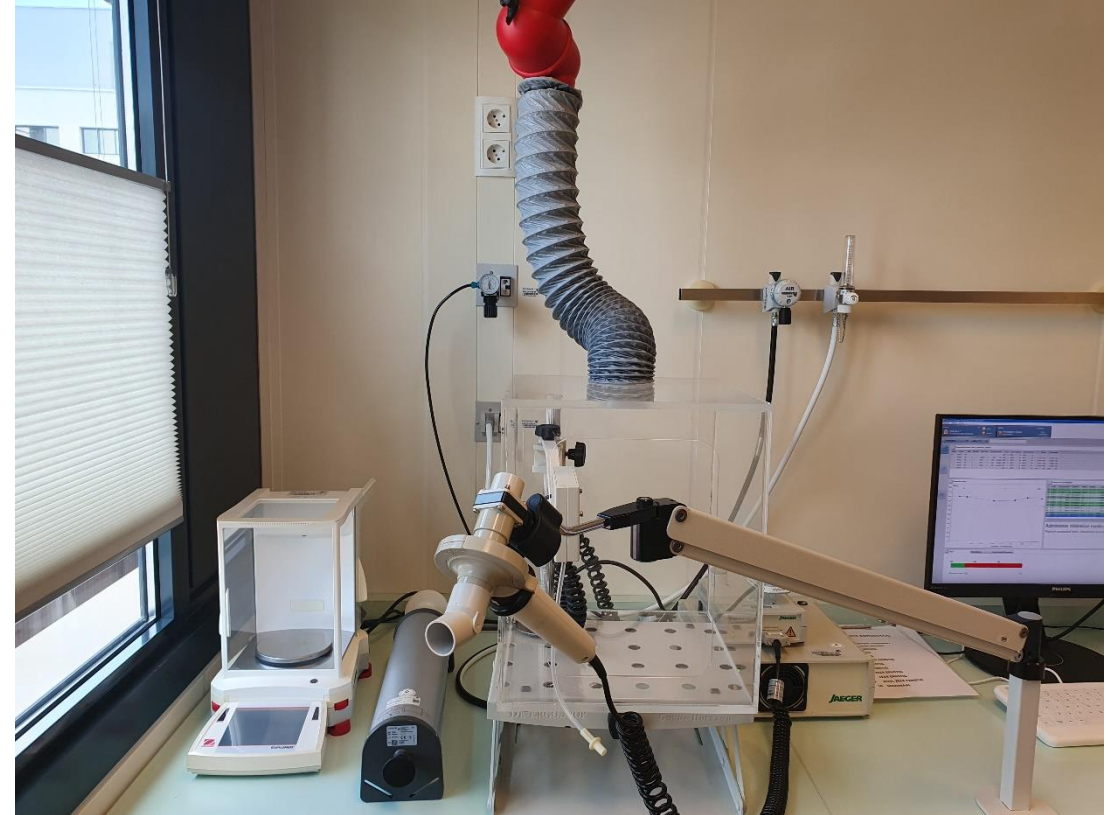
- De meeste studies tonen geen verschil tussen histamine en methacholine provocatietesten bij astmatici
- De testen zijn reproduceerbaar
- De PC20 en PD20 tussen de testen zijn vergelijkbaar
- Weinig bijwerkingen, wel suggestie dat histamine meer bijwerkingen geeft
- Vanuit literatuur geen verschil, laboranten hebben wel het gevoel dat histamine vaker leidt tot een positieve test
- Methacholine door laboratorium laten bereiden met good manufacturing practice

Casus 3

De longfunctie laborant komt bij je:

- Methacholine is niet leverbaar. Wat nu?
- Ook toe aan een nieuwe vernevelaar, wij dachten aan...

Welke factoren zijn belangrijk voor een vernevelaar?



Vernevelaar

vernevelaar

Geen voorkeur voor een vernevelaar; moderne vernevelaars voldoen aan de eisen, zijn gekarakteriseerd

- Output vernevelaar
- Deeltjes grootte (% $<5 \mu\text{m}$)

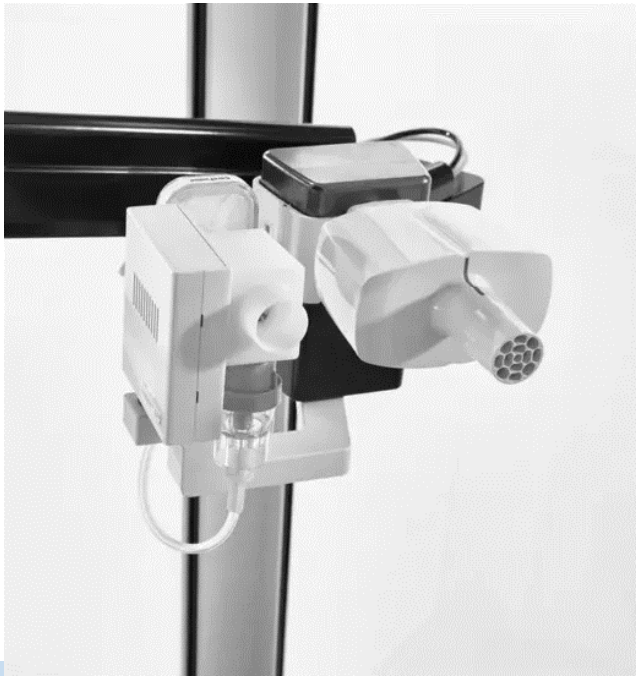
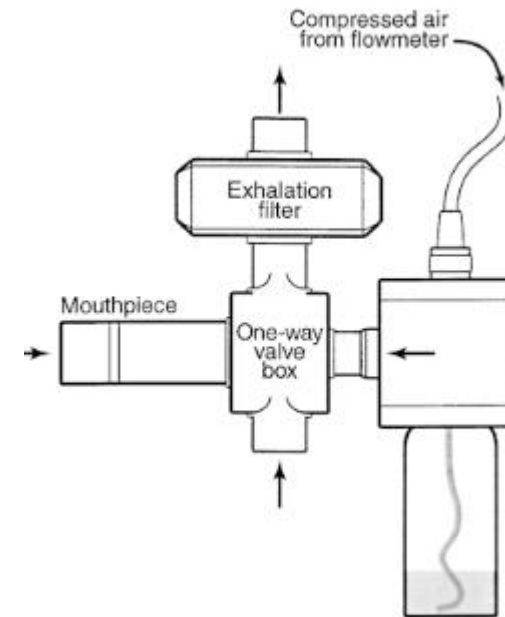


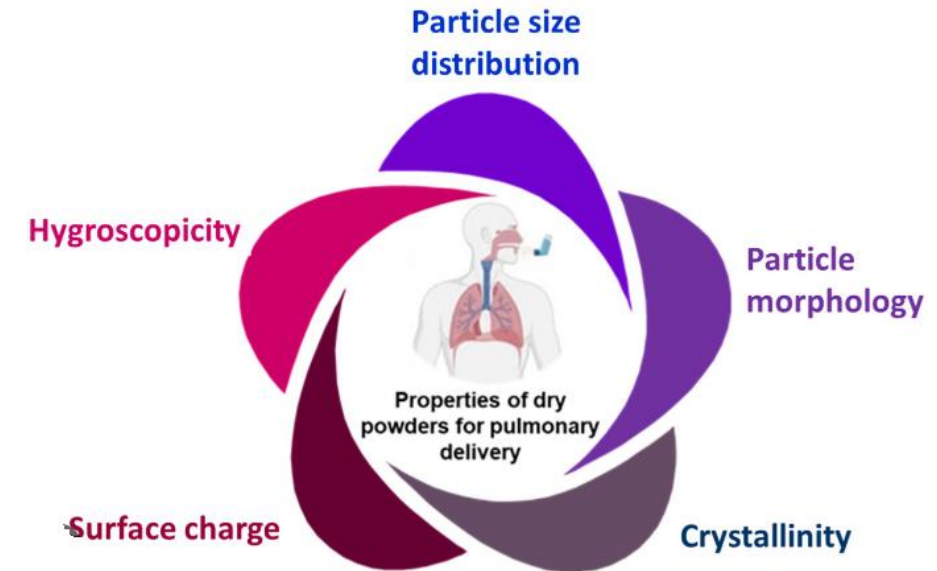
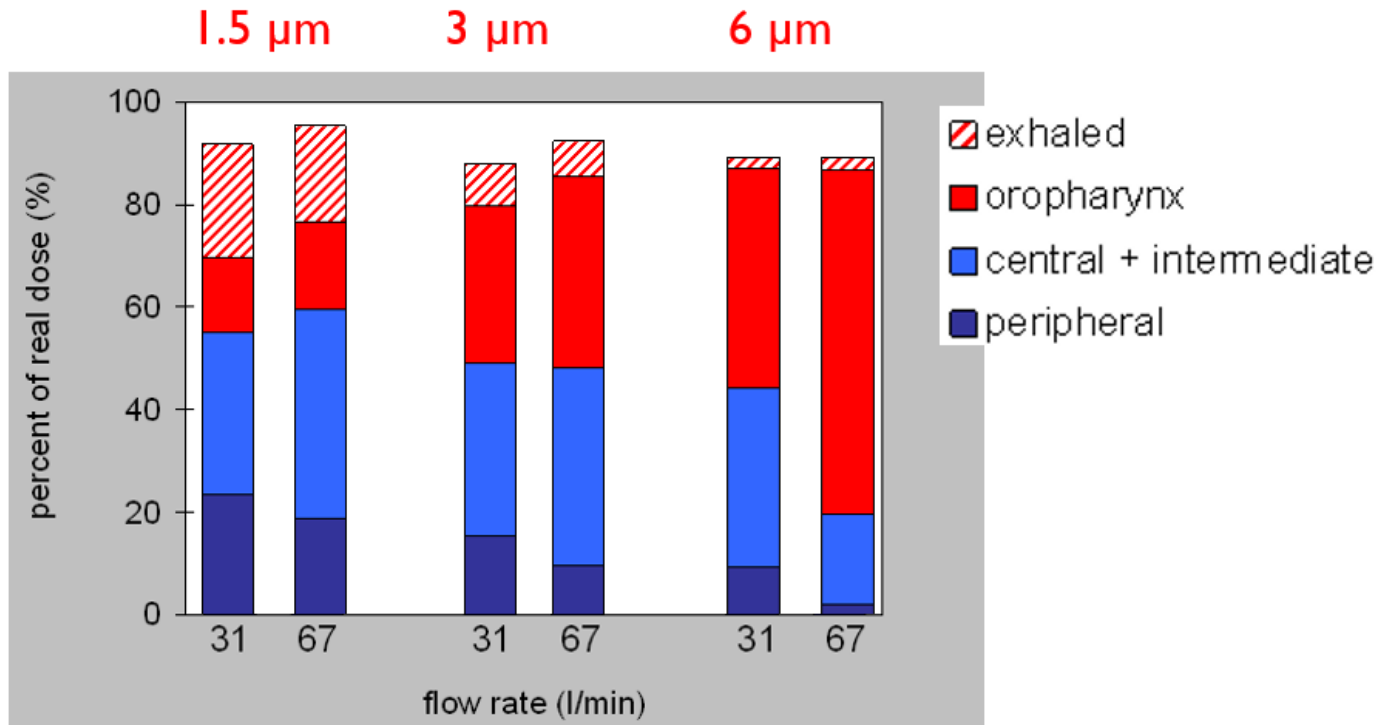
Fig. 1. DeVilbiss 646 nebulizer



Vernevelaar

vernevelaar

- Proportie deeltjes grootte $<5 \mu\text{m}$ (ERS/ATS richtlijn)

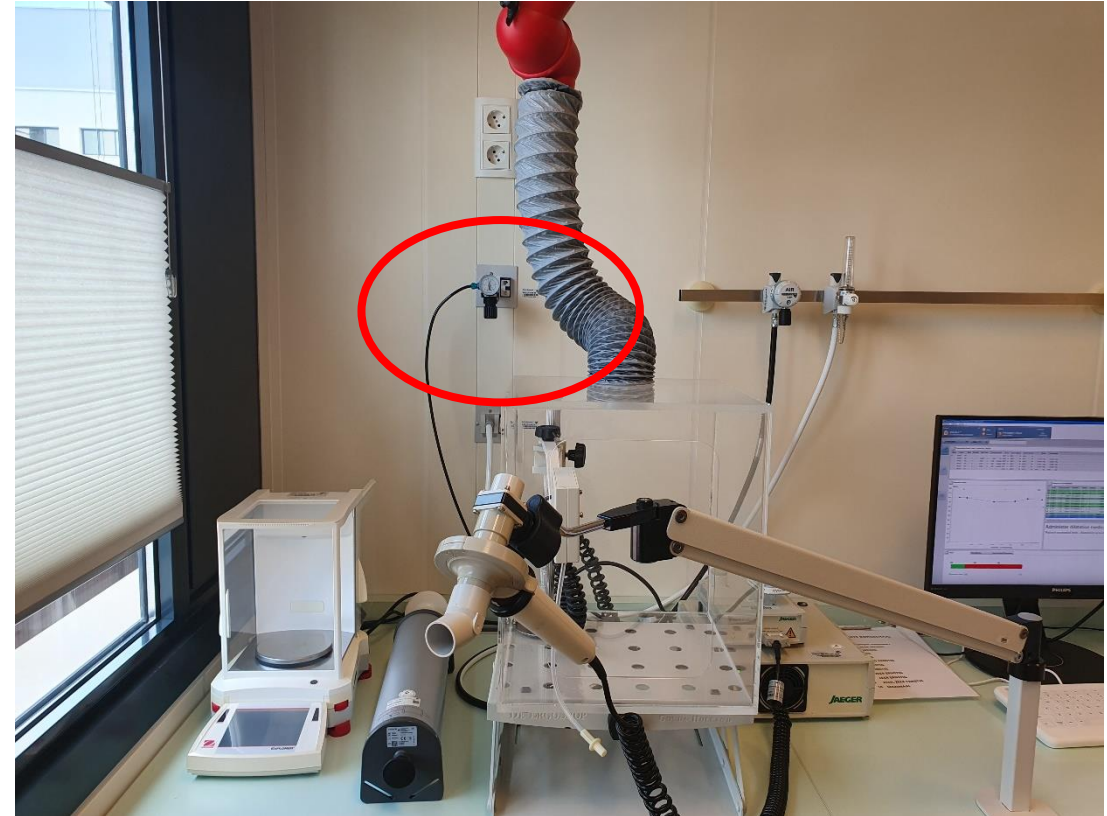


Casus 3

De longfunctie laborant komt bij je:

- Methacholine is niet leverbaar. Wat nu?
- Ook toe aan een nieuwe vernevelaar, wij dachten aan...
- Moeten we dan over op tidal breathing protocol?
- Klopt het protocol wel?

Hoe kom je tot een nieuw protocol?



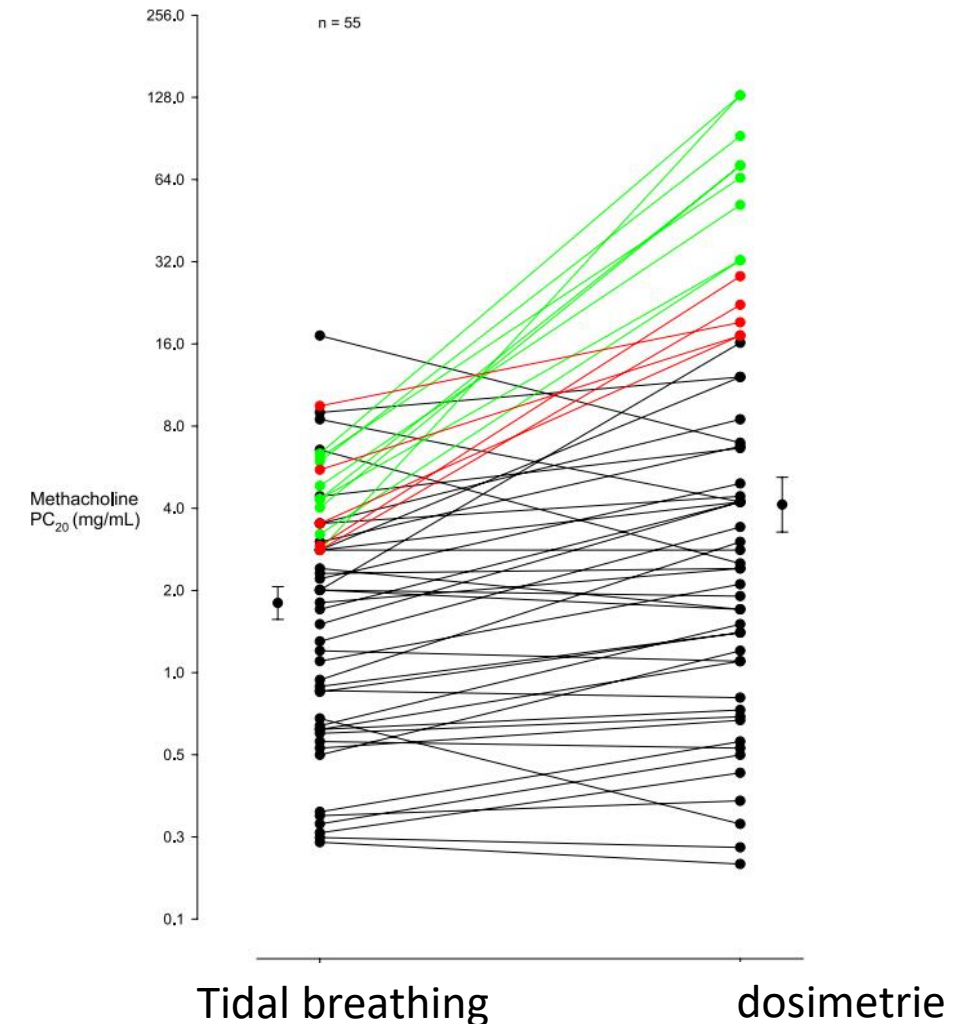
Tidal breathing versus dosimetrie

- Tidal breathing: 2 min vernevelmethode met rustademhaling
- Dosimetrie: 5 ademhalingstechniek
 - Gebruik van diepe inspiraties heeft bronchoprotectief effect
 - Duur van de test is veel korter

TABLE 4 Studies comparing dosimeter and tidal breathing methods

Study	No. of subjects	Dosimeter PC ₂₀ mg/mL	Tidal breathing PC ₂₀ mg/mL	P-value
Ryan et al ¹¹	6	2.4	0.42	<0.05
Bennett et al ⁶	18	0.538	0.078	<0.0001
Cockcroft et al ⁸	40	2.4	1.3	<0.00005
Allen et al ⁵	24	5.2	2	<0.0005
Cockcroft et al ⁷	55	4.1	1.8	<0.001
Prieto et al ⁹	30	8.9	5.2	0.01
Prieto et al ¹⁰	27	4.03	2.19	0.04
Wubbel et al ¹⁴	12	1.6	1.8	0.2

Cockcroft et al, JACI 2006
Mazi et al Pediatr Pulm 2017



Methacholine protocol

- Tidal breathing protocol
- verdubbelingsstappen
- T_{in}/T_{tot} 0.4
- Cumulatieve dosis

Example of doses using the English Wright nebuliser for 2 min

Doubling increments	
Concentration $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$	Dose μg
0.0625	1.425
0.125	2.969
0.25	5.938
0.5	11.875
1	23.75
2	47.5
4	95
8	190
16	380

Dosis = output * concentratie * neb time * fractie < 5

Methacholine protocol

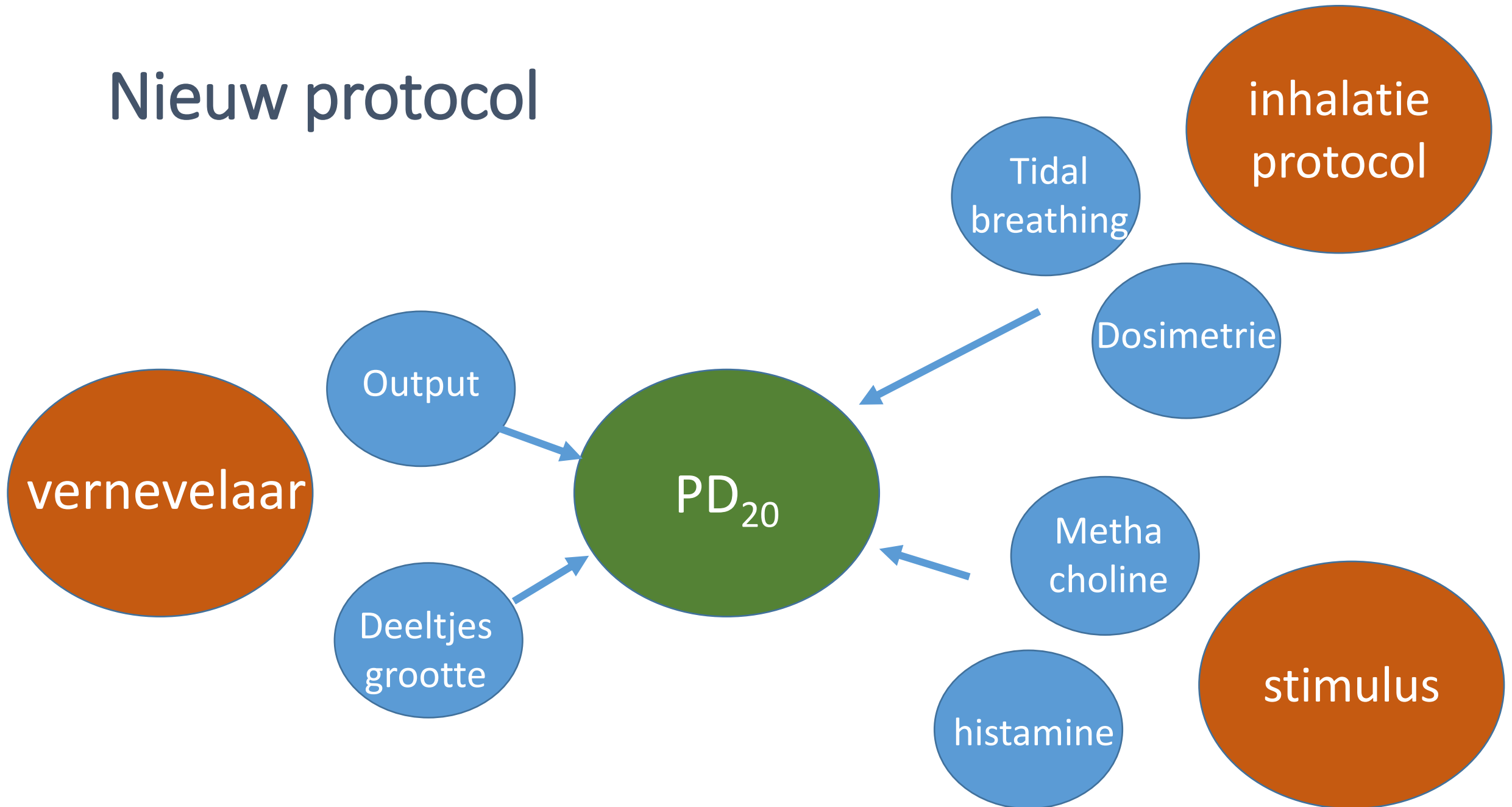
- Dosimetrie protocol
- Verdubbelingsstappen obv concentratie, ademhaling, puffs
- Fractie $<5\mu\text{m}$ deeltjes grootte
- Cumulatieve dosis

	conc	APS pro	neb	aantal	dosis	cum dosis
	(mg/ml)	($\mu\text{L}/\text{min}$)	(sec)		(mg)	(mg)
R1	PRE					
R2	NaCL 0.9%					
P3	1,2	240	0,35	1	0,002	0,002
P4	1,2	240	0,7	1	0,003	0,005
P5	1,2	240	0,7	2	0,007	0,012
P6	1,2	240	0,7	4	0,013	0,025
P7	1,2	240	0,7	8	0,027	0,052
P8	39,3	240	0,35	1	0,055	0,107
P9	39,3	240	0,7	1	0,110	0,217
P10	39,3	240	0,7	2	0,220	0,437
P11	39,3	240	0,7	4	0,440	0,877
P12	39,3	240	0,7	8	0,880	1,758
P13	39,3	240	1,12	10	1,761	3,518

Output $\mu\text{L}/\text{min}$ / 60 / 1000 $\rightarrow$ output mg/s

Dosis = output * concentratie * neb time * aantal puffs

Nieuw protocol



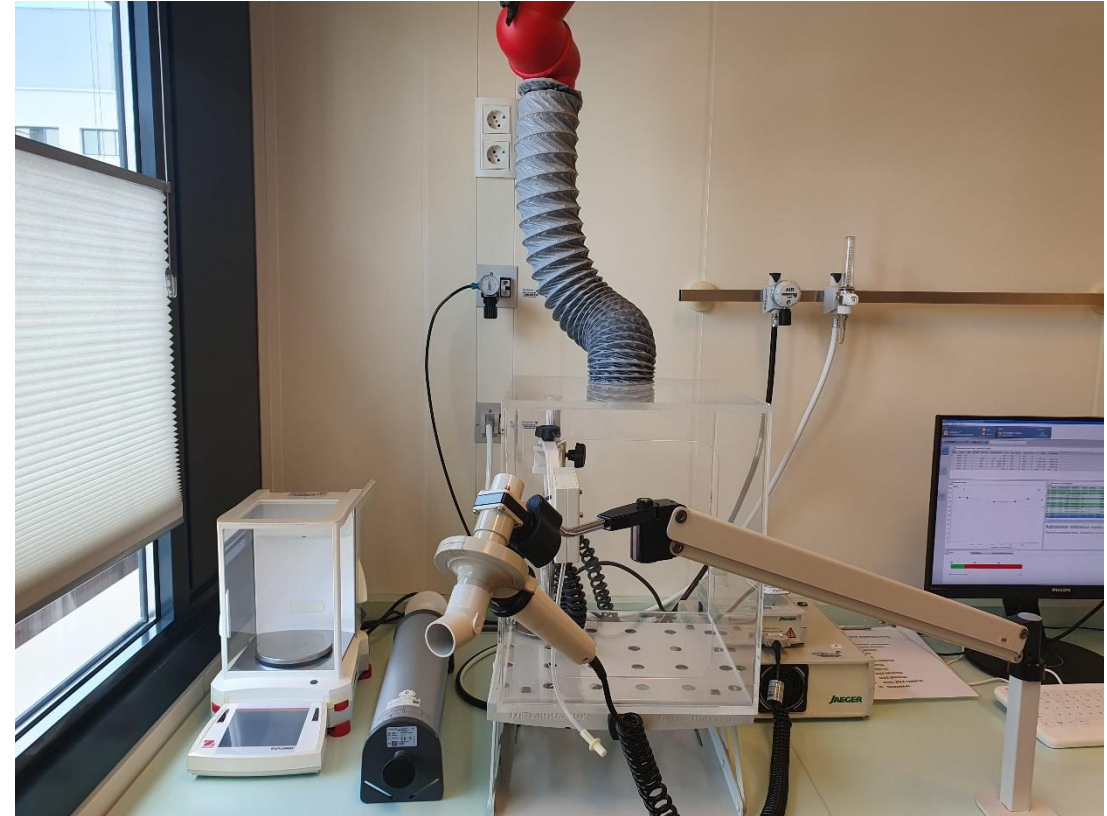
Casus 3

Stimulus:

- Gekozen voor histamine
- Patienten lijken meer bijwerkingen te hebben

Vernevelaar:

- Output van APS pro: 240mg/min
- Partikel grootte median 3.5 μm
- Karakteristieken worden opgevraagd voor nieuwe vernevelaar





WRAP-UP

Nieuw:

-
-
-

Take home message:

-
-
-

Nog te leren? Vragen?

-
-



Bijwerkingen methacholine

- Hoofdpijn
- Zere keel
- Licht in het hoofd
- Misselijkheid
- Tachycardie (lijkt gerelateerd aan de bronchosconstrictie)

Hyperreactiviteit in de bevolking

- Komt meer voor op kinderleeftijd

