

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. M. Canis
ehemaliger Direktor: Prof. Dr. med. A. Berghaus

**REDUNDANZEN IN DER DIAGNOSTIK
ZUM NACHWEIS VON SENSIBILISIERUNGEN
GEGEN POOIDEAE UND BETULACEAE**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sabine Natalie Markmann geb. Löchel
aus Leimen am Neckar

- 2020 -

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: PD Dr. Moritz Gröger

Mitberichterstatter: PD Dr. Christoph Klingmann

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 06.02.2020



Für ...

... meinen Mann und meine Kinder:
Danke für Eure Unterstützung und Geduld!

... für den Rest der Großfamilie, die mir immer wieder
den Rücken frei gehalten hat!

... PD Dr. med. Moritz Gröger:
Danke, dass Du mich in allen Phasen
unterstützt und immer wieder motiviert hast!

WAS LANGE WÄHRT, WIRD ENDLICH GUT!



Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGEN	1
1. EINLEITUNG	1
1.1. Kosten von Diagnostik und Therapie allergischer Erkrankungen	1
1.2. Allergien.....	3
1.2.1. Allergie gegen Gräserpollen.....	3
Kreuzreaktivitäten innerhalb der Poaceae, Unterfamilie der Pooideae	5
1.2.2. Allergie gegen Fagales-Baumpollen	8
Kreuzreaktivitäten innerhalb der Betulaceae	10
1.3. Das ‘Prinzip der homologen Gruppen’ in der Diagnostik und Therapie von Typ I- Allergien.....	12
1.4. Zielsetzungen – Fragestellungen	14
2. PATIENTENGUT, MATERIAL & METHODEN	15
2.1. Studiendesign und Datenerhebung.....	15
2.2. Patientenkollektiv und Einschlusskriterien	15
2.3. Allergologische Diagnostik.....	15
2.3.1. Skin-Prick-Test	16
Durchführung und Bewertung.....	16
Testmaterialien.....	18
2.3.2. Serologische Diagnostik (SD) mit ImmunoCAP®	18
Grundlagen	18
Testprinzip.....	18
Testmaterialien.....	20
2.4. Statistik	21
2.4.1. Sensibilisierungskriterien.....	22
3. ERGEBNISSE	23
3.1. Süßgräser-Analyse (Gräser / Roggen).....	23
3.1.1. Süßgräser-Analyse: Alters- und Geschlechterverteilung	23
3.1.2. Süßgräser-Analyse: SPT-Werte / -Wertpaare (Gräser / Roggen)	24
3.1.3. Süßgräser-Analyse: Sensibilisierungsmuster und Detektion.....	26
3.1.4. Süßgräser-Analyse: Mögliche Roggenpollen-Allergiker	31
3.1.5. Süßgräser-Analyse: Vorteile der SD bei SPT-Werten von I.....	33
3.2. Frühblüher-Analyse (Birke / Hasel / Erle)	34
3.2.1. Frühblüher-Analyse: Alters- und Geschlechterverteilung.....	34
3.2.2. Frühblüher-Analyse: SPT-Werte / -Wertpaare (Birke / Hasel)	35
3.2.3. Frühblüher-Analyse: SPT-Werte / -Wertpaare (Birke / Erle)	37
3.2.4. Frühblüher-Analyse: Sensibilisierungsmuster und Detektion (Birke / Hasel)	39
3.2.5. Frühblüher-Analyse: Sensibilisierungsmuster und Detektion (Birke / Erle)	45
3.2.6. Frühblüher-Analyse: Mögliche Haselpollen- und / oder Erlenpollen-Allergiker	51
Frühblüher-Analyse (Birke / Hasel):.....	51

Frühblüher-Analyse (Birke / Erle):.....	52
Frühblüher-Analyse: Gesamtbetrachtung möglicher Allergiker.....	52
3.2.7. Frühblüher-Analyse: Vorteile der SD bei SPT-Werten von I	53
4. DISKUSSION	55
4.1. Diskussion Patienten, Material & Methodik.....	55
4.1.1. Patientengut.....	55
4.1.2. Material & Methodik.....	56
Pricktestung	56
Serologische Diagnostik (SD) – spezifische IgE-Bestimmung	58
Sensibilisierungskriterien	60
4.2. Diskussion der Ergebnisse	63
4.2.1. Süßgräser- (Gräser / Roggen)-Analyse.....	63
4.2.2. Frühblüher-Analyse (Birke / Hasel / Erle).....	66
4.2.3. Pricktest-Standardisierung	68
4.2.4. Mögliche RP-, HP- oder EP-Allergiker	70
5. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	71
6. ANHANG	75
6.1. Liste Aeroallergene	75
7. VERZEICHNISSE	77
7.1. Abbildungsverzeichnis	77
7.2. Tabellenverzeichnis	78
7.3. Literaturverzeichnis.....	79
8. DANKSAGUNGEN	89
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	91

Abkürzungen

AeDA	Ärzteverband Deutscher Allergologen e.V.
AMG	Arzneimittelgesetz
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BP	Birkenpollen
CCD	cross-reactive carbohydrate determinants, kreuzreaktive Kohlenhydratseitenketten
cDNA	complementary (komplementäre) DNA
DGAKI	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
DNA	deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure
ELISA	Enzyme-Linked-Immunsorbent-Assay
EMA	European Medicines Agency
EP	Erlenpollen
FEV1	forced expiratory pressure in 1 second, forcierte Einsekundenkapazität
FNR	Falsch-Negativ-Rate
FP	Fagalespollen
FPR	Falsch-Positiv-Rate
GA ² LEN	Global Allergy and Asthma European Network
GP	Gräserpollen, Graspollen
HP	Haselpollen
IFR	Isoflavon-Reduktase(n)
IgE	Immunglobulin E-Antikörper
kDa	Kilodalton (Molekülmasse)
KPT	konjunktivaler Provokationstest
NPT	nasaler Provokationstest
NPV	negative predictive value, negativer Vorhersagewert
OAS	orales Allergiesyndrom
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PPV	positive predictive value, positiver Vorhersagewert
PR-10 (Protein)	pathogenesis-related proteins class 10
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	ribonucleic acid, Ribonukleinsäure
RP	Roggenpollen
SD	serologische Diagnostik (Nachweis von sIgE)
sIgE	(allergen)spezifische Immunglobulin E-Antikörper
SIT	spezifische Immuntherapie
SPT	Skin-Prick-Test, Pricktest
TAV	Therapieallergene-Verordnung
UVP	unverbindlicher Verkaufspreis

1. Einleitung

1.1. Kosten von Diagnostik und Therapie allergischer Erkrankungen

‘AeDA¹ mahnt dringendes Handeln an - Allergenextrakte verschwinden!’ titelte das Allergo Journal in seiner 4. Ausgabe im Jahr 2014 [1] mit Hinweis auf die EU-Direktive 2001/83/EG, Artikel 1 (4b) [2]: Seit dem 1. November 2001 gelten Test- und Therapieallergene als ‘Arzneimittel im Sinne des Deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG)’. Sie unterliegen somit den zeit- und kostenintensiven europäischen sowie nationalen Zulassungskriterien und Regularien [1-6]. In Deutschland regelt die sogenannte Therapieallergene-Verordnung (TAV; gültig seit 11/2008 in Anlehnung an die EU-Direktive 2001/83/EG), für welche Therapieallergene eine Zulassungsprüfung gemäß AMG erfolgen muss: Hierzu zählen unter anderem Arten aus den Familien der Süßgräser (Wiesenlieschgras, Roggen u.v.m.) sowie der frühblühenden Bäume (z.B. Birke, Hasel und Erle) [7]. Diese Neuregelungen führten zu enormen Kostensteigerungen für die Herstellerfirmen [8, 9]. In der Folge kam es, wie bereits 2012 von Englert et al. erwartet, zu einer deutlichen Reduktion der Anzahl von Therapieallergenpräparaten [10], hauptsächlich bedingt durch freiwillige Rücknahmen der Zulassungen durch die pharmazeutischen Unternehmen. Während im Mai 2009 noch über 6600 Therapieallergene beim Paul-Ehrlich-Institut (PEI) für Deutschland gelistet waren [10], fanden sich im September 2018 nur noch 182 offiziell zugelassene Präparate zur spezifischen Immuntherapie (SIT). Auch bei den Testallergenen sind rückläufige Zulassungszahlen zu beobachten: Hier verzeichnete das PEI lediglich noch Zulassungen für 118 Epikutantest-, 3 Intrakutantest-, 349 Pricktest- sowie 92 Provokationstestlösungen [11; Listenaktualisierung durch das PEI zum 06. September 2018]. Bereits heute ist somit möglicherweise nicht mehr in allen Fällen eine leitliniengerechte Diagnostik und Therapie allergischer Erkrankungen [12-14] umsetzbar, da nicht mehr alle für diagnostische und/oder therapeutische Zwecke notwendigen Allergenpräparate angeboten werden.

Neben den gesetzlich bedingten Kostensteigerungen in der Herstellung allergologischer Test- und Therapiepräparate dürfen auch die epidemiologischen Fakten und die damit verbundenen sozioökonomischen Kosten und Folgen nicht außer Acht gelassen werden: Die Prävalenz allergischer Erkrankungen hat in den letzten Jahren in den meisten Ländern der Welt zugenommen [15-18]. Gemäß der Ergebnisse der DEGS1-Studie² zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (2008-2011) wurde bei 30% der über 7000 Befragten im Alter von 18-79 Jahren mindestens einmal in ihrem bisherigen Leben die ‘Diagnose einer Allergie’ (z.B. Asthma bronchiale, Heuschnupfen, Neurodermitis, Urtikaria, Kontaktekzem, Nahrungsmittelallergie oder Insektengiftallergie) gestellt [19]. Bei Kindern und Jugendlichen wurde bereits, wie in der deutschen

¹ AeDA: Ärzteverband Deutscher Allergologen e.V.

² DEGS1-Studie: In der ‘Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS)’ erfasst das Robert Koch-Institut (RKI) seit 2008 bundesweit Daten zur Gesundheit der in Deutschland lebenden Erwachsenen (Gesundheitsmonitoring).

KIGGS³-Studie ermittelt, in rund 26% der Fälle mindestens eine atopische Erkrankung (z.B. Asthma bronchiale, Neurodermitis oder Heuschnupfen) in ihrem bisherigen Leben ärztlich dokumentiert [20]. Daten für Deutschland zeigen auf, dass ca. 15-25% der Einwohner unter Beschwerden einer atopischen Erkrankung leiden; etwa ein Drittel der Bevölkerung ist bereits gegen unterschiedlichste Allergene sensibilisiert [17]. Eine alleinige Sensibilisierung gegen ein Allergen ohne begleitende Beschwerdesymptomatik besitzt jedoch keinen Krankheitswert, gilt aber als Voraussetzung für die Entstehung einer allergischen Erkrankung. So beschrieb der Bundes-Gesundheitssurvey von 1998 eine Lebenszeitprävalenz der atopischen Rhinitis von ca. 13% bei Sensibilisierungsraten von ca. 30% gegen Inhalationsallergene [18]. Im 'Spezialbericht Allergien' des statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2000 wurden für das Jahr 1996 Krankheitskosten, verursacht durch allergische Haut- und Atemwegserkrankungen, in Höhe von 6,9 Mrd. DM (d.h. ca. 3,5 Mrd. €) berechnet [21]. Für das Jahr 2015 kalkulierte das statistische Bundesamt alleine für das Asthma bronchiale direkte Krankheitskosten von etwa 1,8 Mrd. € [22].

Ein weiteres Problem in der Versorgung von Allergikern stellt für die behandelnden Ärzte die reglementierte Kostenerstattung diagnostischer und therapeutischer Leistungen dar. Die aktuelle Vergütung ist nicht kostendeckend. Mehr und mehr Allergologen sehen sich gezwungen entweder gänzlich aus der allergologischen Patientenversorgung auszusteigen oder zumindest die Testpalette deutlich zu beschränken, d.h. möglicherweise sogar auf wichtige, aussagekräftige Bestandteile der Diagnostik zu verzichten [23, 24, 25]. Alleine die Kosten für ein '*Standard-Pricktest-Set Aeroallergene*' (Tabelle 1), empfohlen durch das 'GA²LEN-Netzwerk⁴' [26] bzw. gemäß der 'Deutschen Leitlinie für Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen' [12] belaufen sich auf über 600 € (Internetrecherche; Stand 24. September 2018; bezogen auf die UVP unterschiedlicher Hersteller ohne Berücksichtigung von Rabattierungen). Mögliche Maßnahmen zur Kosteneinsparung wären zum Beispiel a) eine geringere Anzahl an Testallergenen bei der in-vivo-Testung anzubieten, b) weniger in-vitro-Untersuchungen im Rahmen der serologischen Diagnostik⁵ (SD) zum Nachweis allergenspezifischer Immunglobuline (IgE) durchzuführen oder c) auf Provokationstestungen zum Beweis der klinischen Relevanz zu verzichten.

Aufgrund der zunehmend eingeschränkten Testmöglichkeiten ist mit einem Anstieg nicht diagnostizierter und somit nicht therapierter Allergien zu rechnen. Auch Fehldiagnosen und damit verbundene Fehltherapien sind denkbar. Der einzig bisher bekannte kausale ('zur Behandlung') und präventive ('zur Vermeidung von Krankheitsprogressionen') Therapieansatz besteht in der Anwendung der SIT. Die Einnahme von Antiallergika – wie Antihistaminika, Kortikosteroiden oder auch Leukotrienrezeptorantagonisten u.a. – reduziert lediglich die Sympto-

³ Langzeitstudie des Robert Koch-Instituts zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland; www.kiggs-studie.de

⁴ GA²LEN: Global Allergy and Asthma European Network

⁵ Serologische Diagnostik (SD): Dient dem serologischen Nachweis von spezifischen Immunglobulinen (IgE) gegen native oder auch rekombinant hergestellte Allergene im Sinne einer Typ-I Allergie vom Soforttyp (siehe Kapitel 2.3.2.).

menschwere sowie die Beschwerdedauer. Es ist daher mit einer weiteren Zunahme von allergischen Neuerkrankungen sowie von Krankheitsprogressionen zu rechnen [13, 23, 27].

Standard-Pricktest-Set Aeroallergene	
GA ² LEN-Netzwerk	Deutsche Leitlinie
Positiv-Kontrolle: 0,1 % Histamindihydrochlorid Negativ-Kontrolle: 0,9 % Natriumchlorid	Positiv-Kontrolle: 1,0 % Histamindihydrochlorid Negativ-Kontrolle: 0,9 % Natriumchlorid
Hasel (<i>Corylus avellana</i>) Grau-Erle (<i>Alnus incana</i>) Weißbirke (<i>Betula verrucosa</i>)	Hasel (<i>Corylus avellana</i>) Grau-Erle (<i>Alnus incana</i>) Weißbirke (<i>Betula verrucosa</i>)
Plantane (<i>Plantanus vulgaris</i>) Zypresse (<i>Cupressus sempervirens</i>)	Plantane (<i>Plantanus vulgaris</i>) Zypresse (<i>Cupressus sempervirens</i>)
Gräsermischung (<i>Poa pratensis</i> , <i>Dactylis glomerata</i> , <i>Lolium perenne</i> , <i>Phleum pratense</i> , <i>Festuca pratensis</i> , <i>Helicotrichon pretense</i>)	Gräsermischung (siehe Empfehlungen des GA ² LEN-Netzwerkes [26])
Olive (<i>Olea europa</i>)	Olive (<i>Olea europa</i>) Esche (<i>Fraxinus excelsior</i>)
Beifuß (<i>Artemisia vulgaris</i>) Ragweed; Syn.: beifußblättriges Traubenkraut (<i>Ambrosia artemisiifolia</i>)	Beifuß (<i>Artemisia vulgaris</i>) Ragweed; Syn.: beifußblättriges Traubenkraut (<i>Ambrosia artemisiifolia</i>)
Cladosporium (<i>Cladosporium herbarum</i>) Alternaria (<i>Alternaria alternata</i>) Aspergillus (<i>Aspergillus fumigatus</i>)	Cladosporium (<i>Cladosporium herbarum</i>) Alternaria (<i>Alternaria alternata</i>) Aspergillus (<i>Aspergillus fumigatus</i>)
Glaskraut (<i>Parietaria</i>)	Glaskraut (<i>Parietaria</i>)
Katze Hund	Katze Hund
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> <i>Dermatophagoides farinae</i>	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> <i>Dermatophagoides farinae</i>
Deutsche Schabe (<i>Blatella germanica</i>)	

Tabelle 1: Empfehlungen Standard-Pricktest-Set Aeroallergene (gemäß GA²LEN-Netzwerk [26] bzw. Deutscher Leitlinie für Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen[12])

1.2. Allergien

1.2.1. Allergie gegen Gräserpollen

Die Gräserpollen (GP)-Allergie zählt neben Allergien gegen Baum- und Kräuterpollen global gesehen zu den häufigsten Verursachern einer Pollinosis⁶. Sie wird in der Regel durch **Pollen der Süßgräser (Poaceae)** ausgelöst [28]. Rund 20% der Allgemeinbevölkerung und ca. 40% aller Allergiker sind gegen Süßgraspollen sensibilisiert [29]. Im Rahmen der Bemühungen des GA²LEN-Netzwerkes zur Harmonisierung der Pricktest-Standards in Europa wurden in der

⁶ Pollinosis: Pollenallergie, Heuschnupfen

Pricktestung (SPT) Sensibilisierungen gegen Süßgräser zwischen 19,5% (Italien) und 71% (Schweiz) ermittelt. Die Sensibilisierungsrate für Deutschland betrug 37,9%. Die Sensibilisierungen besaßen in den meisten Ländern zu mehr als 80% eine klinische Relevanz, d.h. es lagen allergische Beschwerden vor [30].

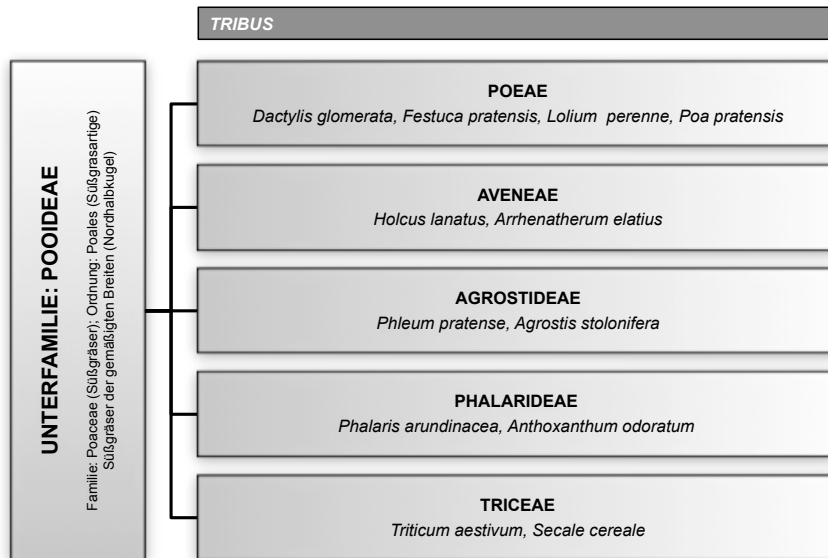


Abbildung 1: Systematik der Pooideae, ausgewählte Pflanzenbeispiele (in Anlehnung an [35]; siehe auch Kapitel 6.1.)

Alle Süßgräser entstammen der Pflanzengattung *Poa*; Ordnung Poales (Süßgrasartige). Sie finden sich weltweit in Gras- und Grünlandschaften, Wiesen und Weiden, Steppen und Savannen. Vertreter sind nicht nur die klassischen Gräser, sondern auch diverse Getreidearten wie Weizen, Roggen, Gerste, Hafer, Hirse, Mais und Reis [31]. Insgesamt sind bisher ca. 10.000 Süßgrasarten beschrieben worden, welche mehr als 600 unterschiedlichen Gattungen zugeordnet werden können [32]. Während nahezu alle Gräser anemogam (windbestäubt) sind, muss bei den Getreiden zwischen autogamen, d.h. selbstbestäubt (u.a. Reis, Gerste), partiell anemogamen (z.B. Mais) und rein anemogamen Sorten (z.B. Roggen) unterschieden werden [31]. Die Hauptblütezeit erstreckt sich in Nord-, Zentral- und Osteuropa von Mai bis Ende Juli, im Mittelmeerraum von April bis August. Im Juni werden europaweit die höchsten Pollenflugzahlen/m³ erreicht. Bereits wenige Pollen reichen aus (10-50 Pollen/m³), um Beschwerden einer allergischen Rhinokonjunktivitis oder eines allergischen Asthma bronchiales auszulösen [32-34]. In Ländern der gemäßigten Breiten wie Deutschland wird die GP-Allergie hauptsächlich durch Süßgraspollen aus der **Unterfamilie der Pooideae** verursacht (Abbildung 1). Hierzu zählen unter anderem die folgende bedeutsamen Pollenquellen: Das Wiesenlieschgras (*Phleum pratense*), der Roggen (*Secale cereale*), das Knäuelgras (*Dactylis glomerata*), der Glatthafer (*Arrhenatherum elatius*) oder auch das Weidelgras (*Lolium perenne*) [29, 34, 35].

Abbildung 2 sind die sich in Deutschland deutlich überschneidenden Pollenflugzeiten von Gräsern und Roggen zu entnehmen [36].

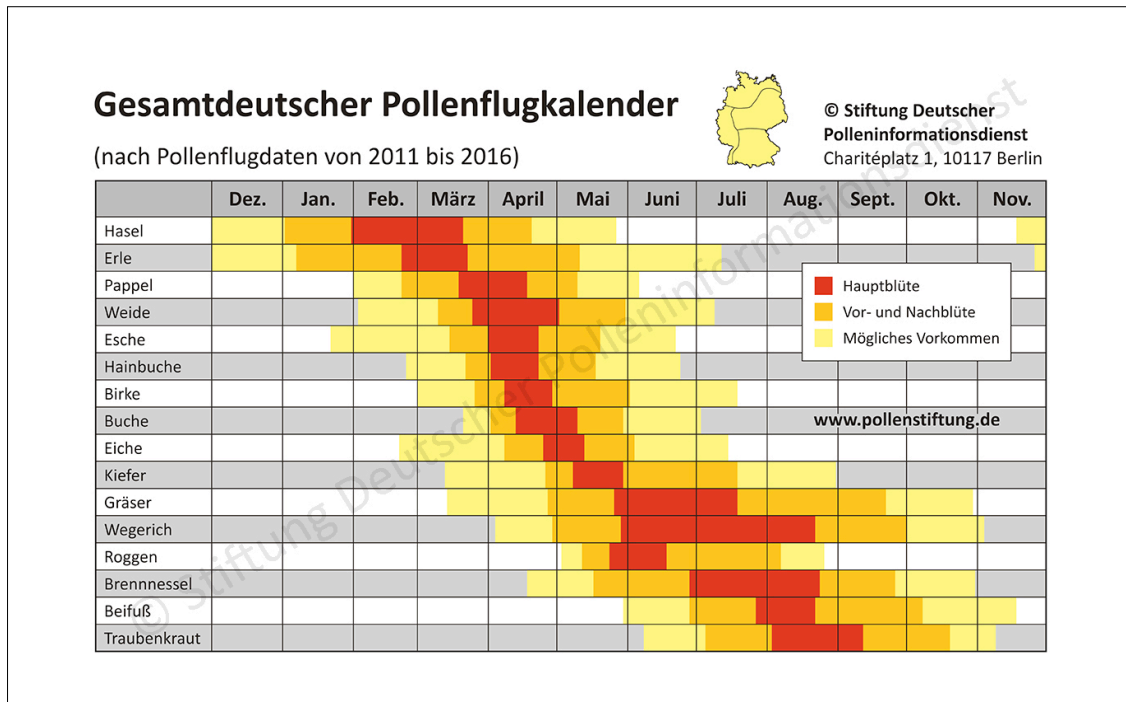


Abbildung 2: Gesamtdeutscher Pollenflugkalender 2011-2016 [36]

Kreuzreaktivitäten innerhalb der Poaceae, Unterfamilie der Pooideae

Kreuzreaktivitäten im Sinne allergischer Reaktionen auf Pollen verschiedener Vertreter der Süßgräser – vor allem innerhalb der Unterfamilie der Pooideae – sind sehr häufig zu beobachten. Dies lässt sich nicht nur aufgrund der engen botanischen Verwandtschaft gut nachvollziehen (Abbildung 1), sondern auch molekularbiologisch belegen [29, 35, 37, 38]. Eine Kreuzreaktion tritt auf, wenn sIgE oder auch T-Zell-Rezeptoren (z.B. gegen Phl p 1, Majorallergen⁷ des Wiesenlieschgras) an homologe Allergene anderer Quellen (z.B. an Sec c 1, Majorallergen des Roggens) binden und so die 'allergische Signalkaskade' starten. Johansen und Kollegen bewiesen 2009 nicht nur die Sequenzhomologie der Allergene verschiedener Pooideae-Spezies untereinander, sondern auch in ergänzenden Inhibitionsstudien⁸ die kreuzreaktive Bindungsfähigkeit von sIgE (gerichtet u.a. gegen Allergene aus *Dactylis glomerata*, *Lolium perenne*, *Secale cereale*) an Allergene aus *Phleum pratense*-Extrakt (Inhibitionswerte: 98-100%). Die Bindungsfähigkeit von sIgE gegen Roggenpollen (RP)-Allergene, gewonnen aus dem Serum von RP-sensibilisierten Patienten, an Allergene von *Phleum pratense* betrug 100% [35]. Kreuzreaktionen vermittelnde Allergene können jedoch nicht nur homologe Allergene ver-

⁷ Majorallergen: Ein Allergen gilt als Majorallergen, wenn es von mindestens 50% aller Sensibilisierten erkannt wird.

⁸ IgE-Inhibitionsstudien: Belegen die Anwesenheit IgE-bindender, kreuzreaktiver Allergenstrukturen.

wandter Arten sein (z.B. innerhalb der Gruppe der Poideae), sondern auch sogenannte Panallergene⁹ wie Profiline¹⁰, Polcalcine¹¹ oder kreuzreaktive Kohlenhydratseitenketten (cross-reacting carbohydrate determinants: CCD¹²) [35, 37, 39-41]. In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl an GP-Allergenen isoliert, charakterisiert sowie standardisiert und konnte größtenteils bereits rekombinant¹³ hergestellt werden. Die Allergene verschiedener GP wurden basierend auf ihrer Sequenzhomologie und ihren kreuzreaktiven Eigenschaften in **Graspollen (GP)-Allergen-Gruppen** unterteilt (Abbildung 3): Während sich Allergene der Gruppen 1 und 13 in nahezu allen Grasarten finden lassen, treten Allergene der Gruppen 2, 3, 5, 6, und 11 nur in einigen Arten auf (u.a. Wiesenlieschgras und Roggen). Einige Allergene finden sich zudem in botanisch nicht verwandten Pflanzen (Gruppen 4, 7, 12) oder pflanzlichen Nahrungsmitteln (Gruppe 12) und können somit auch unerwartete Kreuzreaktionen erklären [29, 41-43].

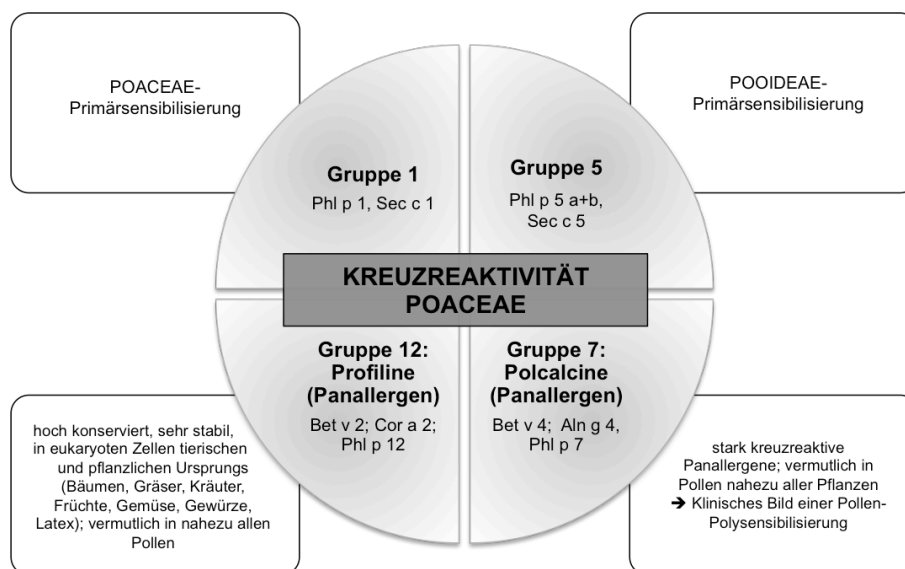


Abbildung 3: Kreuzreaktive Allergene der Poaceae – wichtigste Vertreter

(Cor a 2: Profilin der Hasel bzw. der Haselnuss, Aln g 4: Polcalcin der Erle, bezüglich der weiteren Allergen-Abkürzungen siehe Details im Text)

Mehr als 90% aller GP-Allergiker zeigen Sensibilisierungen gegen **Allergene der Gruppe 1** (Majorallergene; ca. 31-35 kDa; Glykoproteine), welche bereits in nahezu allen Grasarten nachgewiesen werden konnten (z.B. Phl p 1 aus *Phleum pratense*, Poa p 1 aus *Poa pratensis*, Lol p

⁹ Panallergene: Allergene, welche in einer Vielzahl von Allergenquellen vorkommen.

¹⁰ Profiline: Gruppe von Aktin-bindenden Proteinen, welche mit kreuzreaktiver Eigenschaft sowohl in Pollen verwandter, als auch nicht verwandter Pflanzen (wie Bäume, Gräser, Kräuter), als auch in anderen Pflanzenprodukten (z.B. Früchte, Gemüse, Nüsse, Gewürze, Latex) zu finden sind. In der Regel sind sie empfindlich gegen Hitze und Verdauung. D.h. es besteht zumeist eine Verträglichkeit gekochter Nahrungsmittel. Sie finden sich in allen Pollen und pflanzlichen Nahrungsmitteln.

¹¹ Polcalcine: Gruppe von Kalzium-bindenden Allergenen; Marker für die Kreuzreaktivität verschiedener Pollenarten. Sie finden sich nicht in pflanzlichen Nahrungsmitteln.

¹² CCD: Marker für eine Sensibilisierung gegen kreuzreaktive Kohlenhydratdeterminanten, die sich in Pollen, pflanzlichen Nahrungsmitteln, Insekten sowie Insektengiften finden. Sie verursachen nur selten allergische Symptome, können aber zu einer Vielzahl positiver in-vitro-Testergebnisse führen.

¹³ rekombinant: Künstliche Herstellung von Proteinen in Zellkulturen oder unter Zuhilfenahme gentechnisch veränderter Mikroorganismen.

1 aus *Lolium perenne*, Hol I 1 aus *Holcus lanatus* oder Sec c 1 aus *Secale cereale*). Sie werden als 'Poaceae-spezifische Markerallergene' für eine GP-Primärsensibilisierung gewertet [29, 37, 43-45]. Wichtigster Vertreter der Gruppe 1 ist das Majorallergen Phl p 1 aus *Phleum pratense*. Die Sequenzhomologie zu Gruppe 1 - Allergenen anderer Pooideae beträgt rund 90% und die Kreuzreaktivität ist sehr stark ausgeprägt [35, 37]. In ihrer Arbeit aus dem Jahr 1995 belegten Schenk und Kollegen die außerordentliche Bindungsfähigkeit von Phl p 1 spezifischen T-Zellen aus Patientenseren an Allergene aus Nativextrakten von *Dactylis glomerata*, *Poa pratensis*, *Lolium perenne* und *Secale cereale* [46].

Bei den untereinander homologen und kreuzreaktiven **Allergenen der Gruppen 2 und 3** handelt es sich ebenfalls um Majorallergene (Sensibilisierungsraten von 40-70%; ca. 10-12 kDa). In der Diagnostik spielen sie jedoch keine Rolle, da sie nicht in allen Poaceae-Arten zu finden sind [29, 41, 43].

Etwa 70-88% aller GP-Allergiker weisen Sensibilisierungen gegen die Majorallergene der **Gruppe 4** auf (Glykoproteine; ca. 50-60 kDa; u.a. Dac g 4 aus *Dactylis glomerata*, Sec c 4 aus *Secale cereale*, Lol p 4 aus *Lolium perenne*, Hol I 4 aus *Holcus lanatus*, Poa p 4 aus *Poa pratensis* und Phl p 4 aus *Phleum pratense*). Gruppe 4 - Allergene finden sich nicht nur in diversen verwandten Grasspezies, sondern auch in Birken- und Beifußpollen sowie in Erdnuss, Apfel, Sellerie und Karotte [29, 47-50]. Für den Nachweis einer GP-Primärsensibilisierung sind sie daher nicht geeignet.

Zwischen 60-93% aller GP-Allergiker zeigen IgE gegen **Gruppe 5 - Allergene** (Majorallergene; ca. 27-33 kDa), welche bisher ausschließlich in Pooideae-Arten gefunden wurden ('Pooideae-Markerallergene') [29, 37, 42-43]. Ihre Homologie und Kreuzreaktivität untereinander (z.B. für *Phleum pratense*, *Lolium perenne*, *Poa pratensis*, *Dactylis glomerata* sowie *Secale cereale*) wurde in diversen Studien belegt [43]. Wichtigster Vertreter ist Phl p 5 des Wiesenlieschgrases. Es existiert in 2 Isoformen, gegen die 76% (Phl p 5a) bzw. 90% (Phl p 5b) der GP-Allergiker sensibilisiert sind [51].

Allergene der Gruppe 6 (Majorallergene; ca. 12 kDa; Sensibilisierungsraten von ca. 60-70%) wurden bisher lediglich in *Phleum pratense* und *Poa pratensis* nachgewiesen. Ihre diagnostische Bedeutung ist gering. Vermutlich entstammen Phl p 6 und Phl p 5 einem gemeinsam Ur-gen, da sie einige Epitope und kreuzreaktive Eigenschaften miteinander teilen [29, 52-53].

Bei den Kalzium-bindenden **Allergenen der Gruppe 7** (sog. 'Polcalcine'; Minorallergene¹⁴; Sensibilisierungsraten von ca. 10%; ca. 9 kDa) handelt es sich um stark kreuzreaktive Panallergene, welche hauptsächlich in Pollen und kaum in anderen Pflanzenbestandteilen botanisch verwandter als auch nicht verwandter Pflanzen exprimiert werden. Dies führt klinisch und diagnostisch zum Bild einer Pollenpolysensibilisierung. Es besteht unter anderem eine ausgeprägte Kreuzreaktivität zum Polcalcin Bet v 4 der Birke oder Aln g 4 der Erle [43, 54-55].

Sequenzhomologe **Allergene der Gruppe 11** (Minorallergene; ca. 18 kDa) finden sich nicht nur in Gräsern sondern auch in nicht artverwandten Pflanzen wie Olive oder Tomate. Die Kreuzreaktivität ist gering. Rund 32% der GP-Allergiker sind gegen Phl p 11 sensibilisiert [56].

¹⁴ Minorallergen: Ein Allergen, welches von weniger als 50% der sensibilisierten Personen erkannt wird.

Die **Allergen-Gruppe 12** besteht aus sogenannten 'Profilinen' (Minorallergene; ca. 12-15 kDa). Hierbei handelt es sich um hoch konservierte, sehr stabile Moleküle, die sich in eukaryoten Zellen tierischen und pflanzlichen Ursprungs wiederfinden und somit eine Vielzahl von Kreuzreaktionen zu verantworten haben (z.B. zwischen Bäumen, Gräsern, Kräutern, Frucht- und Gemüsesorten, Gewürzen oder auch zu Latex). Profiline zählen zu den Panallergenen. Sie finden sich vermutlich in nahezu allen Pollen. Betroffene zeigen daher nicht nur allergische Reaktionen unterschiedlichster Intensität gegen Pollen diverser Pflanzen sondern auch gegen pflanzliche Nahrungsmittel. 5-40% der Allergiker (in Abhängigkeit von der Population und Profilin-Quelle) sind gegen Profiline sensibilisiert [41, 51].

Allergene der Gruppe 13 (Majorallergene; 50-60 kDa) scheinen ebenso wie die der Gruppe 1 in den meisten Poaceae-Spezies vorzuliegen. Rund 50% der Gräser-Allergiker sind gegen Phl p 13 sensibilisiert. Die allergene Wirkung, d.h. die klinische Relevanz ist jedoch gering [36, 54, 57]

Als weiterer Verursacher von Kreuzreaktionen werden Sensibilisierungen gegen Kohlenhydratseitenketten (**CCD**), welche feste Bestandteile von Allergenproteinen sein können, kontrovers diskutiert [40]. Zum Beispiel sind die GP-Allergene der Gruppen 1, 4, 11 und 13 glykosyliert und bedingen möglicherweise hierdurch unspezifische Kreuzreaktionen untereinander. Für GP-Allergiker werden CCD-Sensibilisierungen von 20-40% angegeben [29, 42]. Um mittels SD eine Sensibilisierung gegen das zu testende Allergen nachzuweisen und eine CCD-Sensibilisierung auszuschließen, werden rekombinant produzierte, nicht glykosylierte Allergene – hergestellt aus *E. coli*-Kulturen – verwendet [37].

Die Vielzahl an sequenzhomologen und unterschiedlich stark kreuzreaktiven Allergenepitopen¹⁵ erklärt, warum betroffenen Personen über die gesamte Blütezeit der 'regionalen Süßgräser' unter allergischen Beschwerden leiden können (Abbildungen 2 und 3).

1.2.2. Allergie gegen Fagales-Baumpollen

Baumpollen von Pflanzen aus der Ordnung der **Fagales** (Buchenartige, Abbildung 4), insbesondere solche aus der Familie der **Betulaceae (Birkengewächse)**, zählen in den Ländern der gemäßigten Nordhalbkugel zu den häufigsten und potentesten Baumpollen-Allergenen [32]. Die Familie der Betulaceae besteht aus 2 Unterfamilien: 1.) **Betuloideae**: Birkengewächse im engeren Sinn mit den beiden Gattungen Erlen und Birken sowie 2.) **Coryloideae**: Haselnussgewächse mit den 4 Gattungen Hainbuchen, Haselnussbäumen, Hopfenbuchen und Scheinhopfenbuchen [58]. Sie sind allesamt anemogam und gelten als häufigster Auslöser einer allergischen Rhinitis in den späten Winter- und Frühjahrsmonaten. Wichtigste Pollenquelle in den kühleren Zonen Nord-, Mittel- und Osteuropas ist die Birke [32-34, 58-59]. Das Vorkommen der

¹⁵ Epitop: Epitope sind umschriebene molekulare Strukturen bzw. Molekülabschnitte eines Antigens, die eine spezifische Immunantwort auslösen können.

Erlen entspricht in etwa der regionalen Ausbreitung der Birke. Im Mittelmeerraum spielen Haseln und Hainbuchen sowie Buchen, Eichen und Kastanien (Vertreter aus der Familie der Fagaceae: Buchengewächse; Unterfamilien der Fagoideae und Quercoideae; Abbildung 4) eine größere Rolle [34, 58]. Durchschnittlich zeigen rund 20% der Allergiker in Europa Sensibilisierungen gegen Fagalespollen (FP)-Allergene, wobei die im SPT ermittelten Sensibilisierungsraten innerhalb der einzelnen europäischen Länder stark variieren: Das GA²LEN-Netzwerk ermittelte 2009 europaweite Sensibilisierungsraten im SPT gegen Birkenpollen (BP)-Allergene von 7-57%, gegen Haselpollen (HP)-Allergene von 8-51% und gegen Erlenpollen (EP)-Allergene von 3-47%. Der Anteil symptomatischer SPT-Sensibilisierungen lag bei gesamteuropäischer Betrachtung im Durchschnitt bei 81% (BP), 75% (HP) bzw. 76% (EP). In Deutschland zeigten sich (für alle drei Baumpollenarten) sogar in mehr als 90% der Fälle klinisch relevante SPT-Sensibilisierungen [30]. In Abhängigkeit von den klimatischen Bedingungen erstreckt sich die Hauptblütezeit der Betulaceae für Deutschland von Februar bis Mai. Sie kann sich jedoch in besonders milden und warmen Jahren auch auf den Zeitraum von Ende Dezember (Erlen und Haseln) bis zum Ende der Sommermonate (Birken) ausdehnen. Potenteste Allergenquelle mit der längsten Blüteperiode ist die Birke ([33, 34, 36], Abbildung 2). Die allergische Relevanz der einzelnen Pollenarten ist hierbei nicht nur abhängig von der Pollenzahl/m³ Luft und der Allergenkonzentration pro Pollen, sondern auch von Blütezeit und -dauer sowie vom Sensibilisierungspotential. Zwar stellen die an sich sehr potenten EP den Großteil der Pollen in den Wintermonaten dar, sie sind jedoch aufgrund ihrer kurzen Hauptblüteperiode, in der sich die Menschen in der Regel nur kurz draußen aufhalten, allergologisch weniger relevant. Auch die anderen Fagalesarten besitzen im Vergleich zur Birke ein deutlich geringeres Sensibilisierungspotential [58].

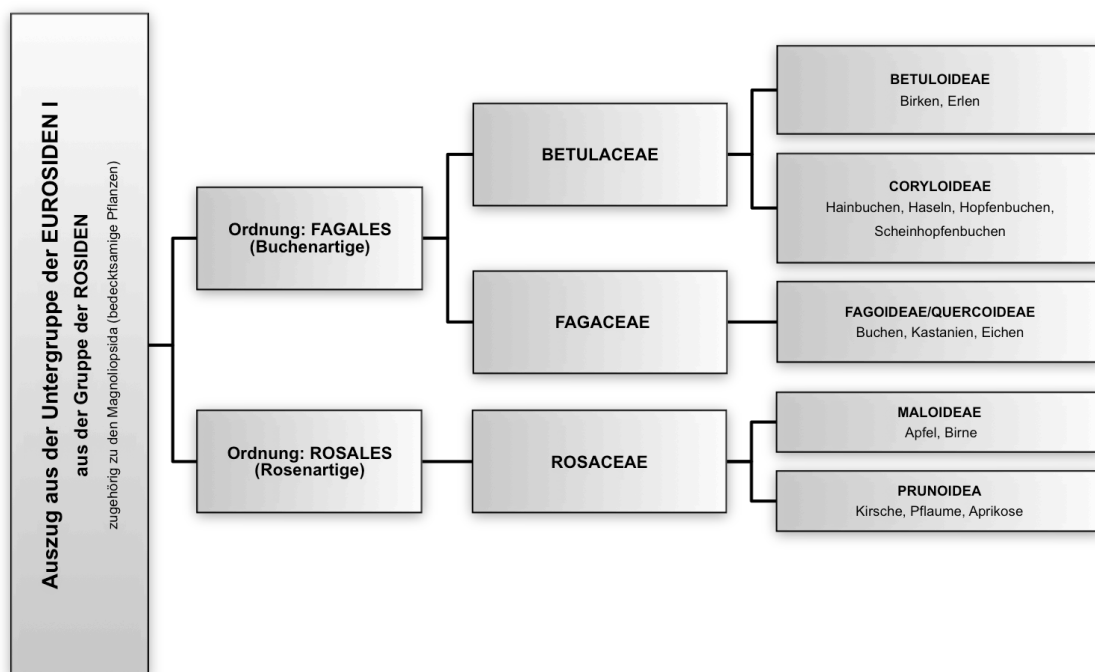


Abbildung 4: Auszug aus der Systematik der Eurosiden I inklusive einzelner Pflanzenvertreter (in Anlehnung an [58, 64-67])

Kreuzreaktivitäten innerhalb der Betulaceae

Wie unter den Süßgräsern besteht auch unter den Fagalesarten, insbesondere innerhalb der Familie der Betulaceae, eine ausgeprägte Allergenhomologie und Kreuzreaktivität. Dies lässt sich ebenfalls a) durch die enge taxonomische Verwandtschaft anschaulich darstellen (Abbildung 4) und b) molekularbiologisch nachweisen (Abbildung 5, [38, 58-67]).

(Auf die kreuzreaktiven Allergene zwischen Betulaceae und Fagaceae wird im Folgenden nicht weiter eingegangen, da diese Thematik nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung war.)

Die Kreuzreaktivität innerhalb der Betulaceae, wird hauptsächlich durch die homologen Majorallergene der **PR-10-Protein-Gruppe (pathogenesis-related proteins class 10; Unterklasse der 'Bet v 1-family'-Allergene; ca. 17 kDa)** vermittelt [59, 67]. Zu ihr gehören neben den Pollenallergenen (wie Bet v 1 (Birke), Aln g 1 (Erle), Cor a 1 (Hasel) oder Car b 1 (Hainbuche)) [59, 61-62, 68-69] auch Allergene aus diversen botanisch verwandten Fruchtsorten (z.B. Pru av 1 (Kirsche), Pyr c 1 (Birne), Mal d 1 (Apfel); Abbildung 4), entfernt verwandter Gemüsearten (wie Dau c 1 (Karotte) oder Api g 1 (Sellerie)) oder auch aus Pflanzenprodukten (z.B. Haselnuss (Cor a 1) oder Erdnuss (Ara h 8)) [65, 69-72]. Hierdurch lassen sich PR-10-assoziierte Nahrungsmittelallergien ('Birke-Früchte-Nüsse-Gemüse-Syndrom'), welche sich als 'orales Allergiesyndrom (OAS)' manifestieren, gut erklären [72]. Rund 70% aller BP-Allergiker sind von dieser Art Nahrungsmittelallergie betroffen [71]. Aufgrund ihres vielfältigen Vorkommens werden die Allergene der PR-10-Protein-Gruppe von einigen Autoren auch als Panallergene eingestuft [59, 67]. Als Leitpflanze der PR-10-Gruppe gilt (analog zum Wiesenlieschgras bei den Süßgräsern) die Birke (*Betula verrucosa*) mit ihrem Majorallergen Bet v 1 [64].

In diversen Studien konnte sowohl die Homologie der PR-10-Proteine auf DNA, RNA und Proteinebene bestätigt, als auch die kreuzreaktiven Eigenschaften untereinander bewiesen werden: So zeigten zum Beispiel die Arbeitsgruppen um Valenta und Ebner in ihren Northern Blot-Studien¹⁶, dass die cDNA von Bet v 1 mit kodierenden RNA-Abschnitten für die Allergene Aln g 1 (Erle), Cor a 1 (Hasel), Car b 1 (Hainbuche) und Mal d 1 (Apfel) hybridisiert¹⁷ [68, 73]. Ipsen und Hansen bewiesen 1991 die rund 80%-Übereinstimmung der NH₂-terminalen Aminosäuresequenz von Bet v 1, Aln g 1, Cor a 1 und Car b 1 [61]. 1998 zeigten Niederberger und Kollegen mithilfe von IgE-Inhibitionsstudien, dass die rekombinant hergestellten Allergene rBet v 1 und rBet v 2 einen Großteil der Antigenepitope aus Pollen von Haseln, Eichen, Hainbuchen und Erlen aufweisen [74]. Auch auf T-Zell-Ebene konnten Kreuzreaktionen von Bet v 1 spezifischen T-Zellen mit den Majorallergenen Aln g 1 und Cor a 1 von EP und HP beobachtet werden [75].

¹⁶ Northern Blot: Der Northern Blot ist eine molekularbiologische Methode zur Übertragung ('Blotten') von in der Gelelektrophorese aufgetrennter RNA auf eine Membran mit anschließender spezifischer Markierung von einzelnen RNA-Sequenzen durch Hybridisierung mit komplementären Gensonden.

¹⁷ Hybridisierungstechnik: Die Hybridisierungstechnik dient dem molekulargenetischen Nachweis der strukturellen Verwandtschaft von Nukleinsäuren. Hierbei lagern sich komplementäre DNA- oder RNA-Einzelstränge aneinander an.

Die Sensibilisierung gegen Bet v 1 gilt als initiierender Faktor für die Entstehung einer FP-Allergie bzw. für eine PR-10-assoziierte Nahrungsmittelallergie [58, 67-68, 71-72]. In Abwesenheit von Bet v 1 (z.B. in Italien, hier finden sich v.a. Haseln, Hainbuchen, Eichen, Kastanien) kann möglicherweise auch eine Primärsensibilisierung gegen Pflanzen aus der Unterfamilie der Coryloideae eine FP-Allergie auslösen. Die Gruppe der Fagaceae (Buchen, Kastanien, Eichen u.a.) besitzt im Vergleich zu den Betuloideae und Coryloideae ein geringes allergenes Potential [58]. Die Sensibilisierungsrate gegen Bet v 1 unter den BP-Allergikern beträgt je nach untersuchter Population zwischen 62-100% [76]. In zwei Drittel der Fälle besteht eine Monosensibilisierung gegen Bet v 1 [77]. Bet v 1 gilt somit sowohl als Markerallergen für eine BP-Allergie, als auch für eine FP-Primärsensibilisierung bzw. für eine PR-10-assoziierte Nahrungsmittelallergie.

Als weitere stark kreuzreaktive Allergene konnten auch in der Gruppe der Fagales für einige Pflanzen bereits die Panallergene **Profilin** (Birke: Bet v 2; Hasel: Cor a 2; ca. 14-15 kDa) und **Polcalcine** (Birke: Bet v 4; Erle: Aln g 4; ca. 8-9 kDa) klassifiziert werden [39, 59, 78, 79]. Sensibilisierungsraten gegen Bet v 2 variieren stark im europäischen Vergleich: Während lediglich bei 2-12% aller nordeuropäischen BP-Allergiker IgE gegen Bet v 2 nachzuweisen sind, so gelingt dies bei bis zu 45% der mittel- und südeuropäischen BP-Allergiker [76, 80]. Für Bet v 4 werden für Mitteleuropa durchschnittliche Sensibilisierungsraten von ca. 4-11% angegeben [76, 81]. Somit handelt es sich bei den Baumpollen-Profilinen und -Polcalcinen ebenso wie bei ihren homologen, kreuzreaktiven Gräseräquivalenten um Minorallergene, deren allergologische Bedeutung noch im Detail untersucht werden muss. In vielen Fällen, wie bereits in Kapitel 1.2.1. beschrieben, kann der Nachweis einer Sensibilisierung gegen Profileine und/oder Polcalcine das Bild einer Pollenpolysensibilisierung im SPT oder auch das Vorhandensein von allergischen Reaktionen gegen verwandte und nicht verwandte Pollenallergene (Profileine und Polcalcine) sowie gegen Allergene aus Früchten, Nüssen oder Gemüsesorten (Profileine) erklären [39].

Die **Isoflavon-Reduktasen (IFR; ca. 34 kDa)** Bet v 6 der Birke (ehemals Bet v 5) und Cor a 6 der Hasel [59, 82] sowie das **Cyclophilin**¹⁸ Bet v 7 der Birke (ca. 18 kDa) [83] besitzen ebenfalls einen kreuzreaktiven Charakter. Zur Birken-IFR sequenzhomologe Allergene finden sich in diversen Pflanzenproteinen von zum Beispiel Äpfeln, Birnen, Orangen, Mangos, Lychees, Bananen, Karotten, Erbsen und Kichererbsen [84]. Die klinische Relevanz einer IFR-Sensibilisierung ist nicht eindeutig geklärt. Wahrscheinlich können auch IFR Typ I-Allergien auslösen und sind daher möglicherweise auch für eine kleine Anzahl von nicht PR-10-assoziierten Nahrungsmittelallergien verantwortlich. Cadot et al. wiesen im Jahr 2000 nach, dass Bet v 7 eine hohe Sequenzhomologie zu Cyclophilinen anderer Pflanzen aufweist und zudem in der Lage ist, eine Mastzelldegranulation (im SPT) herbeizuführen [83].

¹⁸ Cyclophiline: Gruppe hochkonservierter Proteine, welche bisher in nahezu allen Organismen gefunden wurden (z.B. Bakterien, Pflanzen bis hin zum Menschen). Funktion und Bedeutung sind noch nicht geklärt.

Ein weiteres, vermutlich kreuzreaktives Allergen der Birke ist Bet v 8, welches den pflanzlichen **Pectinesterasen** ähnelt [85]. Pectinesterasen finden sich ubiquitär in Pflanzen und spielen eine Rolle bei der Pflanzenreife [86]. Ihre allergologische Bedeutung ist nicht bekannt.

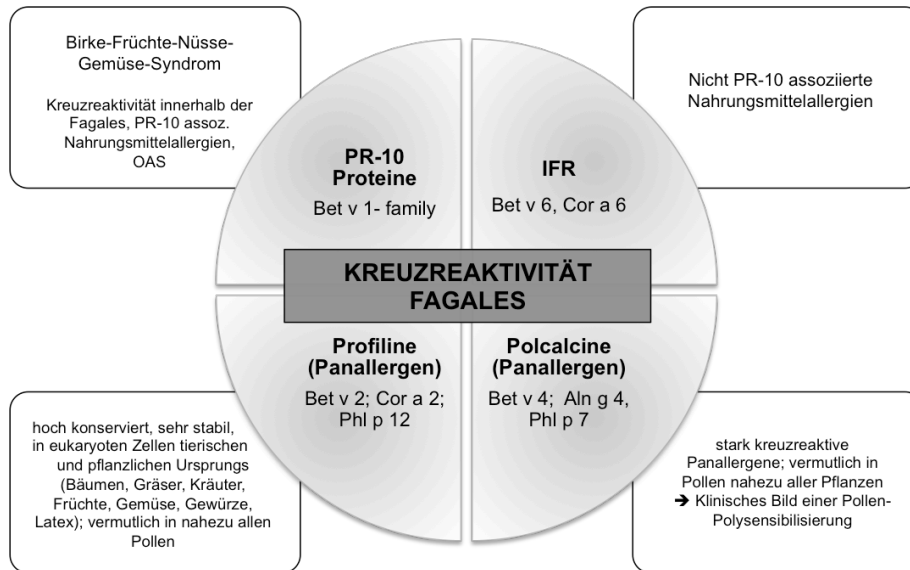


Abbildung 5: Kreuzreaktive Allergene der Fagales (Fokus: Betulaceae) – wichtigste Vertreter

1.3. Das 'Prinzip der homologen Gruppen' in der Diagnostik und Therapie von Typ I-Allergien

Auf Zulassungsebene ersetzt das 'Prinzip der homologen Gruppen' – eingeführt durch die European Medicines Agency (EMA)-Leitlinie 'Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues' (CHMP/BWP/304831/2007) [4] mit Bezug auf die EU-Direktive 2001/83/EG [2] – seit 2008 die bisherige Definition der sogenannten 'taxonomic families' (d.h. der botanisch verwandten Arten): Der botanische Verwandtschaftsgrad alleine ist nicht mehr ausreichend, um Informationen zu Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität eines Allergenproduktes auf Präparate taxonomisch verwandter Allergene zu übertragen. Die aktuelle Richtlinie definiert, dass nur Daten zu Allergenextrakten, deren Allergene eine Kreuzreaktivität untereinander aufweisen, vergleichbare strukturelle, allergene, physiko-chemische und biologische Eigenschaften der Ausgangsmaterialien besitzen und auf identische Weise produziert werden, im Sinne der 'homologen Gruppe' für die Herstellung von weiteren Allergenprodukten extrapoliert werden dürfen. Die Einteilung der 'homologen Gruppen inklusive Leitpflanzendeklaration' erfolgt hierzu nach Lorenz et al. 2009 [87]: So gehören zum Beispiel zur Untergruppe 'Birke/Fagales' mit ihrer Leitpflanze der Weißbirke (*Betula verrucosa*) auch die Erlen-, Hasel-, Hainbuchen- und Eichenbäume. Die Gruppe 'Süßgräser/Poaceae, Unterfamilie der Pooideae', setzt sich aus Ruch-,

Rispen-, Honig- und Lieschgräsern, dem Knäuelgras, dem Deutschen Weidelgras sowie Hafer, Gerste, Roggen und Weizen zusammen. *Phleum pratense* (Wiesenlieschgras) ist Leitpflanze dieser Gruppe.

Gegenstand der aktuellen Forschung ist es, zu klären, ob sowohl die Diagnostik von Allergien als auch die Therapie (d.h. die Durchführung einer SIT) in Anlehnung an das Prinzip der 'homologen Gruppen' mit einer begrenzten Anzahl an Test- bzw. Therapieallergenen erfolgen kann. Hierdurch könnte das Angebot an Test- und Therapiesubstanzen sowie die damit verbundene hohe Anzahl an Zulassungsstudien ohne Qualitätsverlust und Nachteil für die Patienten sinnvoll reduziert und somit auch deutlich Kosten eingespart werden.

Die Anwendung des Prinzips der 'homologen Gruppen inklusive Leitpflanzenregelung' im erweiterten Sinn, d.h. die diagnostische Umsetzung des Wissens um kreuzreaktive, homologe Allergene, gehört bereits seit einigen Jahren zur Routine der SD. Zum Nachweis von Sensibilisierungen hat sich die Verwendung von nativen Allergenextrakten in Kombination mit rekombinant hergestellten Allergenen der jeweiligen Leitpflanze bewährt [88]: Während das Vorhandensein von IgE gegen Allergene des Nativextraktes von *Phleum pratense* lediglich für eine 'grundsätzliche' Sensibilisierung gegen Wiesenlieschgrasallergene spricht, ermöglicht der Einsatz der rekombinanten Poaceae-/Pooideae-spezifischen Markerallergenen rPhlp1 und rPhlp5 die Diagnose einer GP-Primärsensibilisierung zu stellen ([37, 44, 88], siehe Kapitel 1.2.1). Analog erfolgt die Bestätigung einer Primärsensibilisierung gegen FP in der SD mittels des rekombinant hergestellten Majorallergens rBetv1 der Birke ([88, 89], siehe Kapitel 1.2.2.). Ergänzend sollten Sensibilisierungen gegen kreuzreaktive Panallergene wie Profilin (rBetv2, rPhlp12) und Polcalcin (rBetv4, rPhlp7) sowie gegen CCD ausgeschlossen werden. Ziel der SD ist es, Primärsensibilisierungen von Panallergenen bedingten Kreuzreaktionen, v.a. bei Vorliegen einer unspezifischen Polysensibilisierung im SPT, zu differenzieren [88, 90].

Auch auf Ebene der SIT sind bereits aussichtsreiche Studien zum Einsatz von Therapieallergenpräparaten beschrieben, welche lediglich Allergene der Leitpflanze der jeweiligen 'homologen Gruppe' enthalten: So zeigte die Arbeitsgruppe um Hejl in ihrer Untersuchung aus dem Jahr 2009 vergleichbare immunologischen Effekte einer SIT auf *Phleum pratense*-Extraktbasis im Vergleich zu 4 Immuntherapien aus Gräsermischungen [91]. In ihrem Artikel 'Multiple grass mixes as opposed to single grasses for allergen immunotherapy in allergic rhinitis' aus dem Jahr 2013 bietet die Arbeitsgruppe um Gangl et al. eine umfassende Übersicht über klinische sowie in-vitro-Studien zum erfolgreichen Einsatz einer *Phleum pratense*-Mono-SIT im Vergleich zu einer SIT basierend auf einer Gräsermischung [43]. Auch bei Fagales-Allergikern wurde der erfolgreiche Einsatz einer SIT bestehend aus einem Birkenpollenmonoextrakt im Vergleich zu 2 Frühblüher-Mischpräparaten bereits 1988 belegt [92]. Aktuelle Forschungsergebnisse lassen sogar vermuten, dass möglicherweise SIT-Präparate, welche lediglich aus dem/den rekombinant hergestellten Majorallergen(en) der jeweiligen Leitpflanze bestehen, immunologisch ausreichen, einen hyposensibilisierenden Effekt zu bewirken [93-97].

1.4. Zielsetzungen – Fragestellungen

Die Diagnostik und Behandlung von Soforttyp-Allergien erfolgt klassischerweise in den folgenden Schritten:

1. Anamnese, Erhebung der Beschwerdesymptomatik, ärztliche Untersuchung
2. Hauttestungen zum Nachweis einer Sensibilisierung
3. Bei möglicher klinischer Relevanz ggf. SD zum Nachweis von IgE
4. Eventuell Provokationstestungen zur Überprüfung der klinischen Relevanz bei mehreren möglichen, die Beschwerden auslösenden Allergenen
5. Therapie:
 - a) Karenz (soweit möglich und sinnvoll)
 - b) symptomatisch-medikamentös
 - c) kausal-präventiv (SIT; bisher auf Basis von Nativextrakten)

In Anbetracht der genannten hohen finanziellen Belastungen – sowohl für die Herstellerfirmen als auch für die behandelnden Allergologen – ist eine optimierte, aussagekräftige, aber auch kostengünstige Vorgehensweise in der Diagnostik und Therapie allergischer Krankheitsbilder sinnvoll. Daher sollten sowohl diagnostische als auch therapeutische Maßnahmen einer Kosten-Nutzen-Analyse unterzogen und wenn möglich bei gleichbleibend hoher Aussagekraft und Wirksamkeit optimiert werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Redundanzen auf SPT-Ebene in Anlehnung an das 'Prinzip der homologen Gruppen' zu ermitteln und somit mögliches Einsparpotential aufzuzeigen: Untersucht werden sollte, ob die von uns vorgeschlagene Variante der 'Gräserdiagnostik' ausreichend sensitiv ist, eine Roggenpollen (RP)-Sensibilisierung zuverlässig zu detektieren und analog, ob die beschriebene 'Birkendiagnostik' sensitiv genug ist, eine Sensibilisierung gegen Haselpollen (HP)- oder Erlenpollen (EP)-Allergene sicher zu erfassen.

Ist es folglich möglich im SPT auf RP- bzw. HP- oder EP-Testlösungen zu verzichten?

Die Analyse der Fragestellungen erfolgte in 3 Gruppen:

Gruppe 1: Süßgräser-Analyse (Gräser/Roggen)

Gruppe 2: Frühblüher-Analyse (Birke/Hasel)

Gruppe 3: Frühblüher-Analyse (Birke/Erle)

2. Patientengut, Material & Methoden

2.1. Studiendesign und Datenerhebung

Die für die vorliegenden retrospektiven Untersuchungen verwendeten Patienteninformationen und Laborwerte entstammen der 'allergologischen Datenbank' des Allergielabors der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München: Hierin werden grundsätzlich alle im Rahmen der Allergiesprechstunde erhobenen Daten und Befunde, bei Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung durch den Patienten, archiviert. Alle Patienten der vorliegenden Analyse stimmten zu, dass ihre persönlichen Daten sowie Befunde in pseudonymisierter Form für Studienzwecke genutzt werden dürfen. Die gültigen Datenschutzrichtlinien wurden eingehalten.

2.2. Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Zunächst wurden die Informationen zu den insgesamt 1166 Patienten, welche sich im Zeitraum von Januar 2009 bis Dezember 2013 zur weiterführenden allergologischen Diagnostik vorgestellt hatten, im Sinne der Fragestellungen gesichtet: Patienten mit unvollständigen Datensätzen im SPT (geforderte SPT-Werte: Negativ- und Positivkontrolle *plus* in Gruppe 1: Gräser, Roggen sowie in Gruppe 2 bzw. 3: Birke, Hasel, Erle) oder fehlenden serologischen Parametern (siehe Sensibilisierungskriterien Kapitel 2.4.1.) wurden exkludiert. Die Analyse erfolgte in 3 Untergruppen; wobei sich die Untergruppen 2) und 3) auf ein gemeinsames Patientenkollektiv bezogen:

- | | |
|--------------------------------------|----------|
| 1. Süßgräser-Analyse (Gräser/Roggen) | n = 1101 |
| 2. Frühblüher-Analyse (Birke/Hasel) | n = 1131 |
| 3. Frühblüher-Analyse (Birke/Erle) | n = 1131 |

2.3. Allergologische Diagnostik

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten durchliefen die standardisierte Stufendiagnostik der 'Allergie-Sprechstunde' der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München (Abbildung 6).

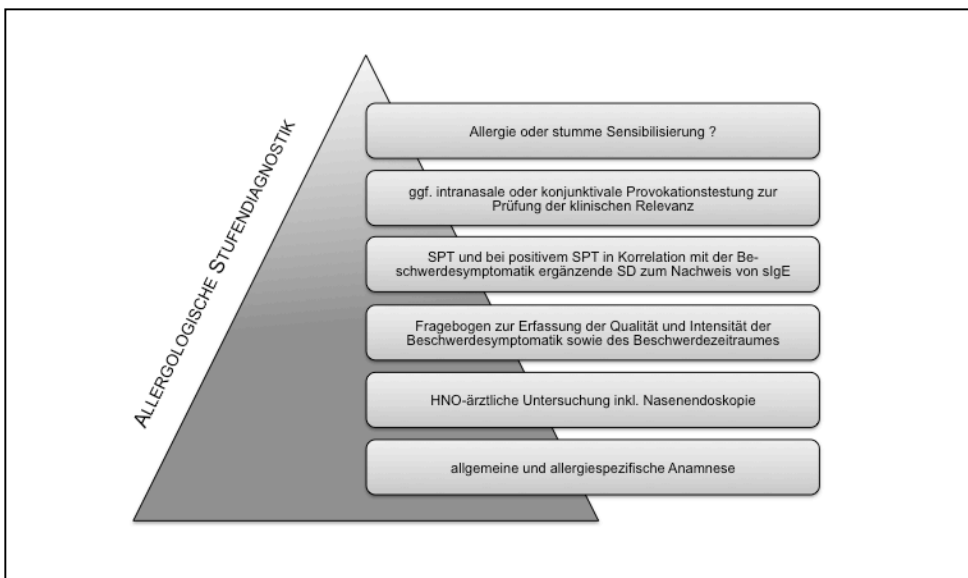


Abbildung 6: Allergologische Stufendiagnostik

Grundsätzlich gilt, dass eine 'Allergie vom Soforttyp' im Fall einer Sensibilisierung nur bei a) anamnestisch eindeutig korrelierender Beschwerdesymptomatik bzw. b) bei unklaren Befunden mittels positiver Provokationstestung bestätigt werden kann. Bei fehlender klinischer Symptomatik wird von einer 'klinisch nicht relevanten Sensibilisierung (*stumme Sensibilisierung*)' gesprochen. Diese zieht keine therapeutische Konsequenz nach sich. Positive Befunde im SPT oder in der SD alleine, d.h. ohne klinische Interpretation, gelten als 'Sensibilisierungen'. Gemäß Leitlinie zur SIT ist ein positiver SPT bei passender Beschwerdesymptomatik ausreichend, eine SIT zu indizieren. Der Nachweis von IgE, wie es die Definition einer 'Typ I-Allergie vom Soforttyp' an sich vorgibt, ist nicht zwingend erforderlich. Es kann jedoch im Einzelfall hilfreich sein, IgE zu bestimmen, um zwischen mehreren potentiellen Allergieauslösern differenzieren zu können [13, siehe Abbildung 32, Kapitel 4.1.2.]. Die vorliegende Arbeit bezieht sich ausschließlich auf Sensibilisierungen. Die klinische Relevanz derselben war für diese Untersuchung primär nicht von Bedeutung.

2.3.1. Skin-Prick-Test

Durchführung und Bewertung

Der SPT dient dem Screening auf relevante Sensibilisierungen bei Verdacht auf eine Allergie. Vorab müssen die Patienten über die Testdurchführung sowie die zu erwartende Testreaktionen und Risiken aufgeklärt werden. Für die Testung wird je ein Tropfen der jeweiligen Allergenlösung sowie der Negativ- bzw. Positiv-Kontrolle auf die Volarseite der Unterarme aufgetragen. Mithilfe einer sterilen Lanzette wird anschließend durch den Tropfen hindurch in die Oberhaut eingestochen und nach ca. 20 Minuten die Hautreaktion (zuvor kontrolliertes Abtupfen

der Allergenlösungen) gemäß standardisierter Kriterien dokumentiert [12, 26]. Bei sensibilisierten Patienten kommt es zu einer Hautrötung und Quaddelbildung ausgelöst durch Histamin und andere Mediatoren, welche durch die Verbindung zwischen Allergen, IgE und Oberflächen-IgE-Rezeptoren auf den Mastzellen der Dermis aus diesen freigesetzt werden. Eine positive Reaktion wird ab einem mittleren Quaddeldurchmesser von ≥ 3 mm gewertet. Voraussetzung für die Validität des gesamten Tests ist ein positives bzw. negatives Ergebnis in der Positiv- bzw. Negativ-Kontrolle. Der SPT der Positiv-Kontrolle muss mindestens einfach positiv (I) sein; der SPT der Negativ-Kontrolle eindeutig negativ (zum Ausschluss einer unspezifischen Reaktion auf die Trägersubstanz der SPT-Lösungen bzw. einer Urticaria facticia¹⁹). Tabelle 2 zeigt das in der HNO-Klinik etablierte Ableseschema mittels Ableseschablone, welche eine weitestgehend standardisierte Beurteilung der Hautbefunde, wie in der deutschen Leitlinie empfohlen [12], bei Bewertung durch verschiedene Untersucher ermöglicht.


Ableseschema des SPT anhand des mittleren Quaddeldurchmessers		
Beurteilung		Pricktest (mm Ø Quaddel)
0	keine Reaktion	0
I		≥ 3 bis < 4
II		≥ 4 bis < 5
III		≥ 5 bis < 6
IV		≥ 6
	stark positiv	

Tabelle 2: Ableseschema des SPT

Das an der HNO-Klinik angewandte und hier beschriebene standardisierte Vorgehen zur Durchführung und Ablesung des SPT entspricht den Empfehlungen der deutschen Leitlinie 'Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen' [12] sowie den Vorgaben des GA²LEN-Netzwerkes [26]. Die zu beachtenden Kontraindikationen und Kriterien wurden berücksichtigt: 1) Patienten mit Hauterkrankungen im Testfeld, mit deutlich reduziertem Allgemeinzustand, schwerem nicht adäquat eingestellten Asthma bronchiale ($FEV_1 < 70\%$ des Sollwertes²⁰), medikamentöser Therapie mit Betablockern oder bei Vorliegen einer Schwangerschaft wurden von der Hauttestung ausgeschlossen. 2) Es wurde überprüft, dass keine das Ergebnis verfälschenden Arzneimittel eingenommen wurden (z.B. H₁- oder H₂-Blocker, Glukokortikoide, Broncholytika, Psychopharmaka, Leukotrienrezeptorantagonisten). Bei Einnahme solcher Substanzen wurde vor Testung die jeweilige Auswaschphase berücksichtigt. 3) Eine anaphylaktische Reaktion innerhalb der letzten 8 Tage vor Testdurchführung musste durch den Patienten verneint werden.

¹⁹ Urticaria facticia: Reaktive, juckende Quaddelbildung der Haut als unmittelbare Folge einer physikalischen Reizung in Form von Kratzen, Scheuern oder Reiben; ausgelöst durch eine reizbedingte, lokale Mastzelldegranulation mit Histamin induzierter Vasodilatation und kapillärer Permeabilitätssteigerung; unklare Ätiologie.

²⁰ FEV₁: forced expiratory pressure in 1 second (forcierte Einsekundenkapazität); Parameter der Lungenfunktionsprüfung zum Nachweis einer pulmonalen Obstruktion.

Testmaterialien

Zur Pricktestung wurden ausschließlich ALK-SQ-Pricktestlösungen der Firma ALK-Abelló Arzneimittel GmbH (Hørsholm, Dänemark) verwendet. Für alle ALK-SQ-Pricktestlösungen besteht die Zulassung bereits seit 1985 [11]. Es handelt sich um standardisiert aufbereitete, kalibrierte und gereinigte Nativextrakte. Ein Rückschluss darauf, welche Einzelallergenkomponente Auslöser der Sensibilisierung ist, ist bei Verwendung von Nativextrakten nicht möglich. ALK-SQ-Pricktestlösungen sind auf 10 HEP-Einheiten (**H**istaminequivalent im **P**ricktest) geeicht. Es gilt, dass 10 HEP eines Extraktes dieselbe allergische Potenz besitzen (gemessen anhand der durchschnittlichen Quaddelfläche im SPT) wie eine 10 mg/ml (1%) starke Histamindihydrochlorid-Lösung. Getestet wurde gegen Allergene aus BP, HP, EP, RP und GP. Die Gräsermischung enthielt zu gleichen Teilen Allergene von Wiesenlieschgras, Wiesenhafer, Knäuelgras, Wiesenschwingel, Weidelgras und Wiesenrispengras. Die Histamindihydrochlorid-Konzentration der Positivkontrolle betrug 1% (10 mg/ml) und entspricht damit den Vorgaben der deutschen Leitlinie zum Pricktest [12; Herstellerinformationen].

2.3.2. Serologische Diagnostik (SD) mit ImmunoCAP®

Grundlagen

Die SD, d.h. der Nachweis von sIgE im Patientenserum, wurde mit dem UniCAP100 System der Firma Thermo Fisher SCIENTIFIC (Freiburg, Deutschland) ausgeführt [98]. Die Testdurchführung erfolgte – gemäß den Herstellervorgaben – nach standardisierten Methoden im Allergielabor der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München: Nach Punktion einer peripheren Armvene und Entnahme von 7,5 ml venösen Vollblutes wurde die Probe zur Serumgewinnung im Anschluss an eine 30-minütige Agglutinationsphase (unter Raumtemperatur) bei 4 °C zunächst zentrifugiert. Im zweiten Schritt erfolgte die serologische Bestimmung des jeweiligen sIgE. Die Konzentration wird in Kilounits pro Liter (kU/l) angegeben. Für das sIgE sind in Abhängigkeit von der Konzentration sogenannte CAP®-Klassen (0-6) definiert. Der untere 'positive' Grenzwert liegt bei 0,35 kU/l (Tabelle 3).

Testprinzip

Der ImmunoCAP®-Test zum quantitativen Nachweis von sIgE basiert auf dem Sandwich-ELISA-Prinzip²¹ [100] und wird bei 37 °C durchgeführt (Abbildung 7): Das zu evaluierende Allergen, welches irreversibel an eine auf Zellulosebasis hergestellte 'feste Phase' gebunden ist, wird mit dem Patientenserum für 30 Minuten inkubiert. Finden sich im Serum die passenden

²¹ ELISA: Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay

slgE so binden diese an das Testallergen (Serum-Inkubation mit Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen). Überschüssiges Patientenserum sowie die darin enthaltenen, nicht spezifisch gebundenen Serumantikörper werden im 1. Waschschriff eliminiert (system-spezifische Waschlösung). Es folgt die Inkubation der Allergen-Antikörperkomplexe mit enzymmarkierten, monoklonalen, anti-IgE-Antikörpern²² für 24 Minuten (*Konjugat-Inkubation* mit Bildung von enzymmarkierten Antigen-Antikörperkomplexen; β -Galaktosidase markiert). Die abschließende Wa-

Allergiediagnostik mit ImmunoCAP [®] [99]: Beurteilung der Testergebnisse für Kinder und Erwachsene; Konzentration slgE (kU/l)		
Konzentration (kU/l)	CAP-Klasse	Beurteilung
0,10 - 0,35	0	negativ
0,35 - 0,70	1	grenzwertig positiv
0,70 - 3,50	2	schwach positiv
3,50 - 17,5	3	positiv
17,5 - 50,0	4	stark positiv
50,0 - 100	5	sehr stark positiv
> 100	6	sehr stark positiv

Tabelle 3: Allergiediagnostik mit ImmunoCAP[®]: Beurteilung der Testergebnisse

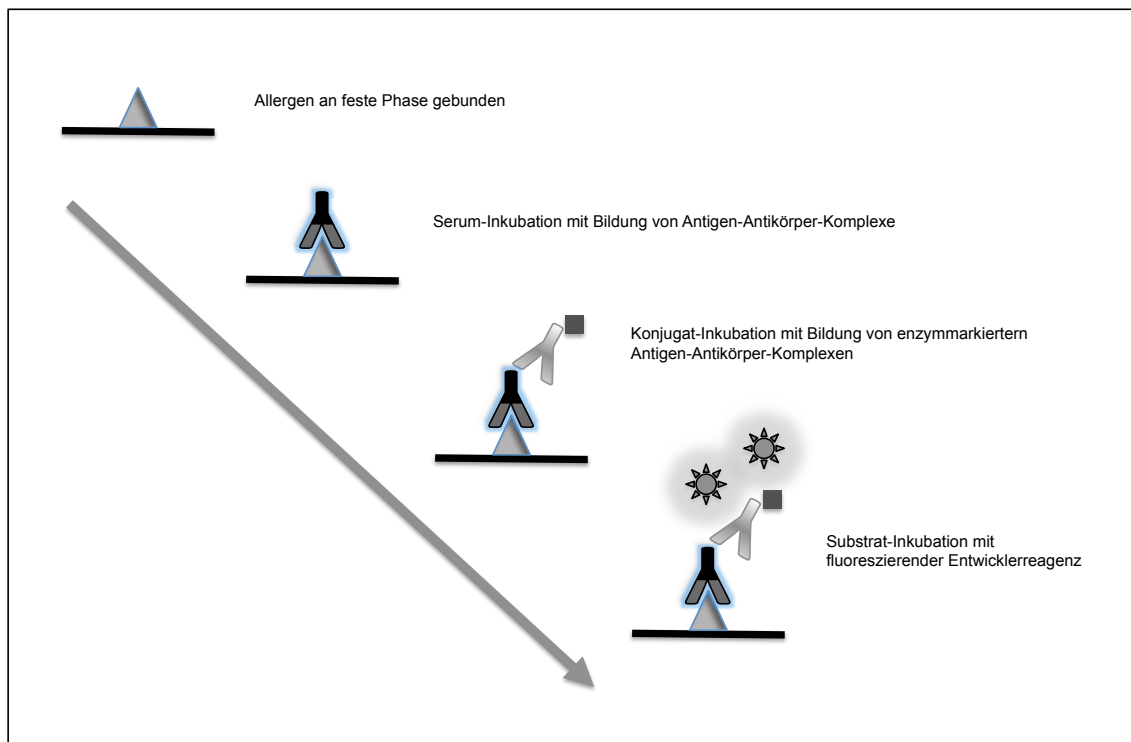


Abbildung 7: Prinzip des Sandwich-ELISA

²² gegen humanes IgE gerichtete IgG-Antikörper aus der Maus

sung entfernt die nicht spezifisch gebundenen Antikörper. Im nächsten Schritt wird eine fluoreszierende Entwicklerreagenz zugefügt (Substrat-Inkubation) und die Reaktion nach 9 Minuten durch Spülung mit 4%-Natriumcarbonatlösung (Stopplösung) unterbrochen. Final erfolgt die automatische Messung und Evaluation der Fluoreszenz des Eluats (Anregungswellenlänge 367 nm; Emissionswellenlänge 445 nm). Hieraus kann auf die Konzentration der zirkulierenden sIgE geschlossen werden (Tabelle 3).

Testmaterialien

Bei allen verwendeten Testlösungen (Tabelle 4) handelt es sich um ImmunoCAP[®]-Produkte der Firma Thermo Fisher SCIENTIFIC (Freiburg, Deutschland). Analog zu den Nativextrakten im SPT können die nativen Lösungen der SD nur eine allgemeine Sensibilisierung gegen das zu testende Allergen belegen. Der Nachweis einer Primärsensibilisierung, zum Beispiel gegen Poaceae oder Fagales, gelingt nur unter Zuhilfenahme der rekombinanten Komponenten (g213 oder t215).

ImmunoCAP [®] -Allergene (Firma Thermo Fisher SCIENTIFIC, Freiburg, Deutschland) [101, 102]		
ImmunoCAP [®] -Bezeichnung	Allergen(e) / Pflanze	Bedeutung ²³
g6	Nativextrakt aus Wiesenlieschgras-Allergene (<i>Phleum pratense</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • allgemeiner Nachweis einer Sensibilisierung gegen Allergene des Wiesenlieschgras
g213	rekombinante Majorallergene des Wiesenlieschgras (<i>Phleum pratense</i>); rPhl p 1 + 5b	<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis einer <u>Poaceae</u>-Primärsensibilisierung • Phl p 5b als spezifischer Marker für die Untergruppe der <u>Pooideae</u> • Immuntherapieauswahl
g12	Nativextrakt aus Roggenpollen-Allergene ²⁴ (<i>Secale cereale</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • allgemeiner Nachweis einer Sensibilisierung gegen Allergene aus Roggenpollen
t3	Nativextrakt, enthält Birkenpollen-Allergene (<i>Betula verrucosa</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • allgemeiner Nachweis einer Sensibilisierung gegen Allergene aus Birkenpollen
t215	rekombinantes Majorallergen der Birke (<i>Betula verrucosa</i>); rBet v 1; PR-10 Protein	<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis einer <u>Fagales</u>-Primärsensibilisierung • Leitallergen der PR-10-Proteinfamilie • Orales Allergiesyndrom (Birkenpollen-assoziierte Nahrungsmittelallergien) • Immuntherapieauswahl
t2	Nativextrakt aus Erlenpollen-Allergene (<i>Alnus incana</i>) ²⁵	<ul style="list-style-type: none"> • allgemeiner Nachweis einer Sensibilisierung gegen Allergene aus Erlenpollen
t4	Nativextrakt aus Haselpollen-Allergene (<i>Corylus avellana</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • allgemeiner Nachweis einer Sensibilisierung gegen Allergene aus Haselpollen

Tabelle 4: Testallergene der serologischen Diagnostik (SD)

²³ Literaturquellen sind Kapitel 1.2.1. und 1.2.2. zu entnehmen.

²⁴ Bei Allergenen des Roggens (*Secale cereale*) muss allergologisch, d.h. im Rahmen der Allergiediagnostik, zwischen Allergenen aus Roggenpollen und Allergenen aus Roggenprodukten (z.B. Mehl) unterschieden werden.

²⁵ Das Nativextrakt entstammt aus *Alnus incana* (Grau-Erle). Die meisten bekannten Allergene wurde bisher in *Alnus glutinosa* (Schwarz-Erle) bestimmt. Sie gelten als untereinander kreuzreaktiv [103].

2.4. Statistik

Die Patientenauswahl aus der Allergiedatenbank der HNO-Klinik wurde mittels definierter, der jeweiligen Fragestellung angepasster Suchalgorithmen durchgeführt (Microsoft Access Datenbank; siehe Kapitel 2.1. und 2.2.). Die statistische Auswertung der pseudonymisierten Patientendaten erfolgte mit den Programmen Excel[®] 2011 aus Microsoft Office 2011 für Mac und IBM SPSS[®] Statistics Version 23.

Unter Verwendung des Kolmogorov-Smirnov-Tests (unter Berücksichtigung der Anpassung nach Lilliefors) konnte für die Altersverteilung beider Kollektive (Süßgräser, Frühblüher) eine Normalverteilung ausgeschlossen werden. Zur graphischen Darstellung wurden Histogramme inklusive Normalverteilungskurven sowie klassische Boxplotdarstellungen gewählt.

Nach Deskription der SPT-Wert-Verteilungen der einzelnen Allergene wurden mithilfe des Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten (r_{sp}) die statistischen Zusammenhänge der SPT-Wertpaare der 3 Untergruppen (Gräser/Roggen, Birke/Hasel und Birke/Erle) ermittelt. Die Differenzen der SPT-Wertpaare sowie die Sensibilisierungsraten gegen GP-, RP-, BP-, EP- und HP-Allergene nach Pricktestung wurden dargestellt.

Zur Beantwortung der Fragestellungen erfolgte anschließend die gruppenspezifische intraindividuelle Korrelation der 'Sensibilisierungspaare' sowie die tabellarische und grafische Darstellung der Ergebnisse. Als 'Test bzw. Klassifikator (Detektor)' galt in Gruppe 1 die GP-Sensibilisierung und in den Gruppen 2 und 3 die BP-Sensibilisierung. Zur Bewertung der Testgüte wurden die Sensitivität, die Spezifität, die Falsch-Negativ-Rate (FNR), die Falsch-Positiv-Rate (FPR) sowie der positive und negative Vorhersagewert (PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value) bestimmt. Zudem wurde die Korrekt- bzw. Falschklassifikationsrate berechnet.

Im Folgeschritt wurden die nicht-erfassten isoliert RP-, HP- bzw. EP-sensibilisierten Patienten auf das Vorliegen einer Allergie unter Beachtung des individuell angegebenen Beschwerdezeitraums geprüft.

Abschließend erfolgte die Beurteilung des informativen Zugewinns bei Durchführung der SD bei SPT-Werten von I.

2.4.1. Sensibilisierungskriterien

Zur Auswertung der unter 1.4. genannten Fragestellungen wurden folgende Kriterien als Bestätigung einer Sensibilisierung gegen ein Allergen definiert (Tabelle 5):

- Ein Patient galt als '*sensibilisiert*', wenn im SPT mindestens ein Wert von II ermittelt wurde bzw. wenn bei einem SPT-Wert von I entsprechendes sIgE nachgewiesen werden konnte.
- Als '*nicht sensibilisiert*' eingestuft wurden Patienten mit einem SPT von 0 sowie Patienten mit einem SPT-Wert von I ohne Nachweis des entsprechenden sIgE.

Sensibilisierungskriterien			
Sensibilisierung		SPT-Beurteilung	ImmunoCAP®-Untersuchung
Positiv	a)	≥ II	nicht erforderlich
	b)	= I	UND ≥ 1
Negativ	a)	= 0	nicht erforderlich
	b)	= I	UND = 0

Tabelle 5: Sensibilisierungskriterien

Bei SPT-Werten von I erfolgte die serologische Bestätigung einer GP-Sensibilisierung mittels positiver ImmunoCAP®-Untersuchung mit dem nativen Gräserpollenextrakt (g6) und/oder den rekombinanten Wiesenlieschgras-Majorallergenen rPhl p 1 + 5 b (g213).

Zum serologischen Nachweis einer RP-Sensibilisierung wurde das native Roggenpollenextrakt (g12) eingesetzt.

Eine Sensibilisierung gegen BP-Allergene konnte einerseits mit dem nativen Birkenpollenextrakt (t2) und/oder dem rekombinanten Majorallergen der Birke rBet v 1 (t215) belegt werden.

Der serologische Nachweis einer HP- bzw. EP-Sensibilisierung wurde im Nativextrakt geführt (t3 bzw. t4).

Die klinische Relevanz (d.h. das Auftreten von allergischen Beschwerden bei Allergenexposition) muss durch Korrelation mit der Anamnese bzw. durch die Resultate der Provokationstestungen bewertet werden. Die Forderung bei einem SPT von I zusätzlich das entsprechende sIgE nachzuweisen, soll der Tatsache Rechnung tragen, dass über den gesamten Untersuchungszeitraum (2009-2013) diverse Ärzte/-innen den SPT abgelesen haben und es trotz der standardisierten Verwendung einer Ableseschablone bei der Entscheidung, ob ein SPT mit 0 oder I bewertet wird, nicht zuletzt eine geringe untersucherabhängige Unschärfe gibt.

3. Ergebnisse

3.1. Süßgräser-Analyse (Gräser/Roggen)

3.1.1. Süßgräser-Analyse: Alters- und Geschlechterverteilung

1101 Patienten konnten in die erste Analysegruppe aufgenommen werden. Es handelte sich um 600 Männer (54,5%) und 501 Frauen (45,5%) mit einem Altersmedian von 35,5 Jahren (3 bis 87 Jahre). Die Altersverteilung im Geschlechtervergleich war ausgeglichen (Abbildung 8).

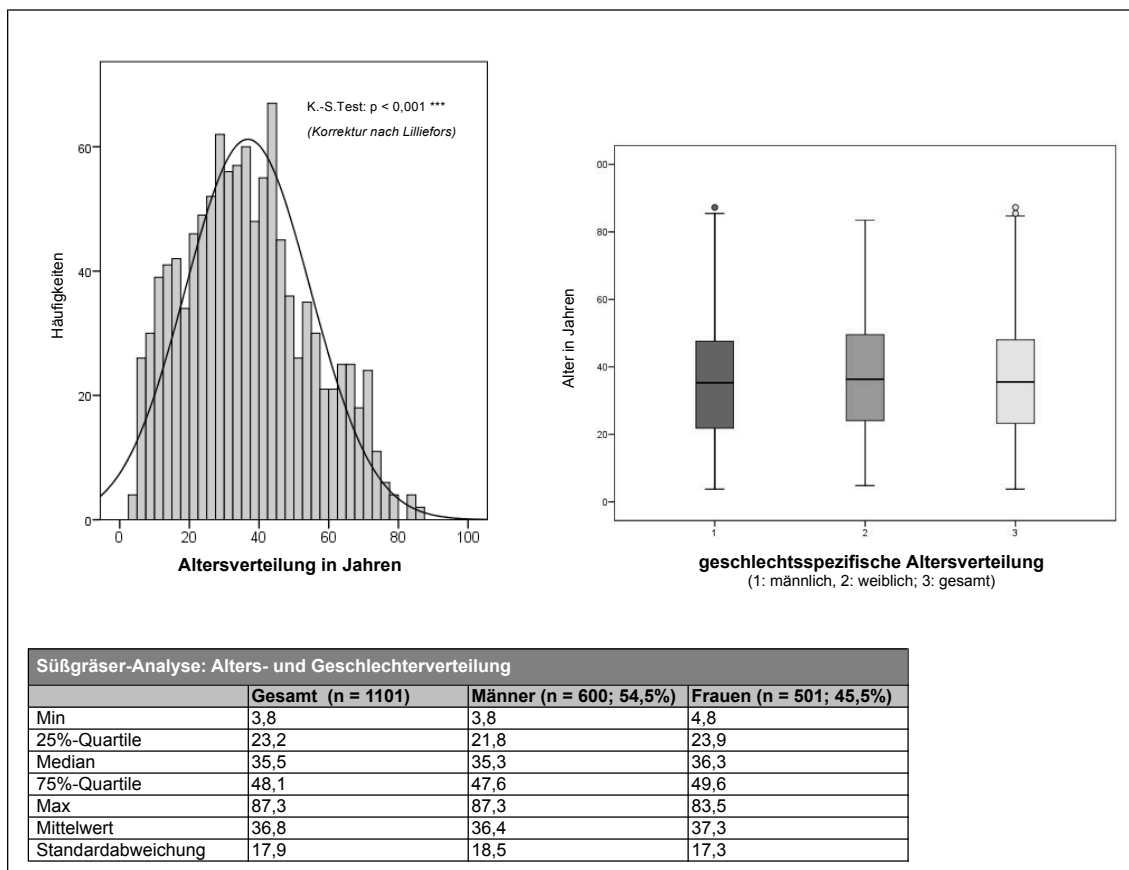


Abbildung 8: Alters- und Geschlechterverteilung der Süßgräser-Analyse

K.-S.-Test: Kolmogorov-Smirnov-Test (Korrektur nach Lilliefors)

3.1.2. Süßgräser-Analyse: SPT-Werte/-Wertpaare (Gräser/Roggen)

Die detaillierte Analyse der absoluten sowie prozentualen Häufigkeiten der SPT-Werte sowie der SPT-Wertpaare für die Allergene Gräser und Roggen – ohne klinische Bewertung der Sensibilisierung – ist Tabelle 6 zu entnehmen.

Die Ergebnisse zeigten, dass die prozentualen Anteile der SPT-Werte (Werte 0 bis IV) für Gräser und Roggen im Gesamtkollektiv ähnlich verteilt waren (Tabelle 6, Abbildungen 9 und 10): In 815 Fällen (74,0%) lag eine Übereinstimmung des SPT_{Gräser} mit dem SPT_{Roggen} vor (dunkelgraue Felder), in 240 Fällen (21,8%) eine SPT-Wertpaardifferenz von 1 (mittelgraue Felder) und in 46 Fällen (4,2%) eine Differenz ≥ 2 (hellgraue Felder). Der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient ergab eine signifikante Korrelation der SPT-Wertpaare ($r_{Sp} = 0,924$; näherungsweise Signifikanz $p < 0,01^{**}$).

Wertete man, wie in den meisten Studien angewandt, einen SPT $\geq I$ als positiv, so bestand zu 59,3% ($n = 653$) eine Sensibilisierung gegen GP und zu 56,2% ($n = 619$) gegen RP.

Basierend auf dieser Definition stimmten die Sensibilisierungen in insgesamt 1043 Fällen (94,7%) überein (436x (39,6%) *richtig-negativ*, 607x (55,1%) *richtig-positiv*) und lediglich in 58 Fällen (5,3%) nicht. Letztere verteilten sich auf 12 (2,7%) isoliert RP-sensibilisierte Patienten aus der Gruppe mit einem SPT_{Gräser} von 0 ($n = 448$) und auf 46 (9,5%) isoliert GP-sensibilisierte Patienten aus der Gruppe mit einem SPT_{Roggen} von 0 ($n = 482$). Dies entsprach einem Anteil von 1,1% (isolierte RP-Sensibilisierung) bzw. 4,2% (isolierte GP-Sensibilisierung) des Gesamtkollektivs.

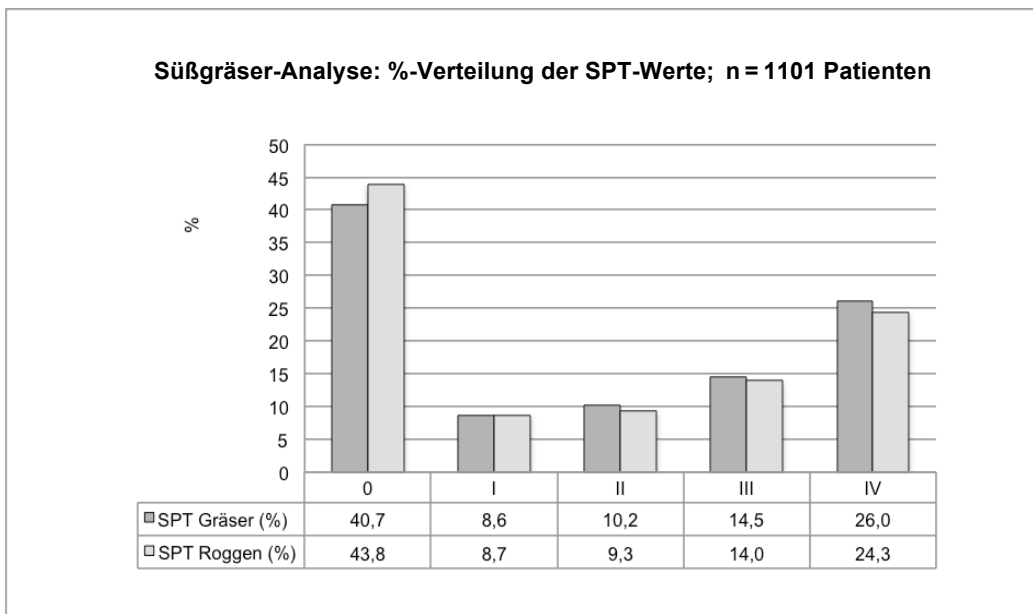


Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der SPT-Werte der Süßgräser-Analyse

Süßgräser: Verteilung der SPT-Werte/-Wertpaare; n=1101							
		SPT _{Roggen}					Gesamt
		0	I	II	III	IV	
SPT _{Gräser} 0	Anzahl	436	10	1	0	1	448
	% innerhalb von SPT_Gr	97,3%	2,2%	0,2%	0,0%	0,2%	100,0%
	% innerhalb von SPT_Ro	90,5%	10,4%	1,0%	0,0%	0,4%	40,7%
	% der Gesamtzahl	39,6%	0,9%	0,1%	0,0%	0,1%	40,7%
I	Anzahl	34	44	14	2	1	95
	% innerhalb von SPT_Gr	35,8%	46,3%	14,7%	2,1%	1,1%	100,0%
	% innerhalb von SPT_Ro	7,1%	45,8%	13,7%	1,3%	0,4%	8,6%
	% der Gesamtzahl	3,1%	4,0%	1,3%	0,2%	0,1%	8,6%
II	Anzahl	10	34	44	15	9	112
	% innerhalb von SPT_Gr	8,9%	30,4%	39,3%	13,4%	8,0%	100,0%
	% innerhalb von SPT_Ro	2,1%	35,4%	43,1%	9,7%	3,4%	10,2%
	% der Gesamtzahl	0,9%	3,1%	4,0%	1,4%	0,8%	10,2%
III	Anzahl	1	7	31	78	43	160
	% innerhalb von SPT_Gr	0,6%	4,4%	19,4%	48,8%	26,9%	100,0%
	% innerhalb von SPT_Ro	0,2%	7,3%	30,4%	50,6%	16,1%	14,5%
	% der Gesamtzahl	0,1%	0,6%	2,8%	7,1%	3,9%	14,5%
IV	Anzahl	1	1	12	59	213	286
	% innerhalb von SPT_Gr	0,3%	0,3%	4,2%	20,6%	74,5%	100,0%
	% innerhalb von SPT_Ro	0,2%	1,0%	11,8%	38,3%	79,8%	26,0%
	% der Gesamtzahl	0,1%	0,1%	1,1%	5,4%	19,3%	26,0%
Gesamt	Anzahl	482	96	102	154	267	1101
	% innerhalb von SPT_Gr	43,8%	8,7%	9,3%	14,0%	24,3%	100,0%
	% innerhalb von SPT_Ro	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	43,8%	8,7%	9,3%	14,0%	24,3%	100,0%

Tabelle 6: Verteilung der SPT-Werte/-Wertpaare der Süßgräser-Analyse

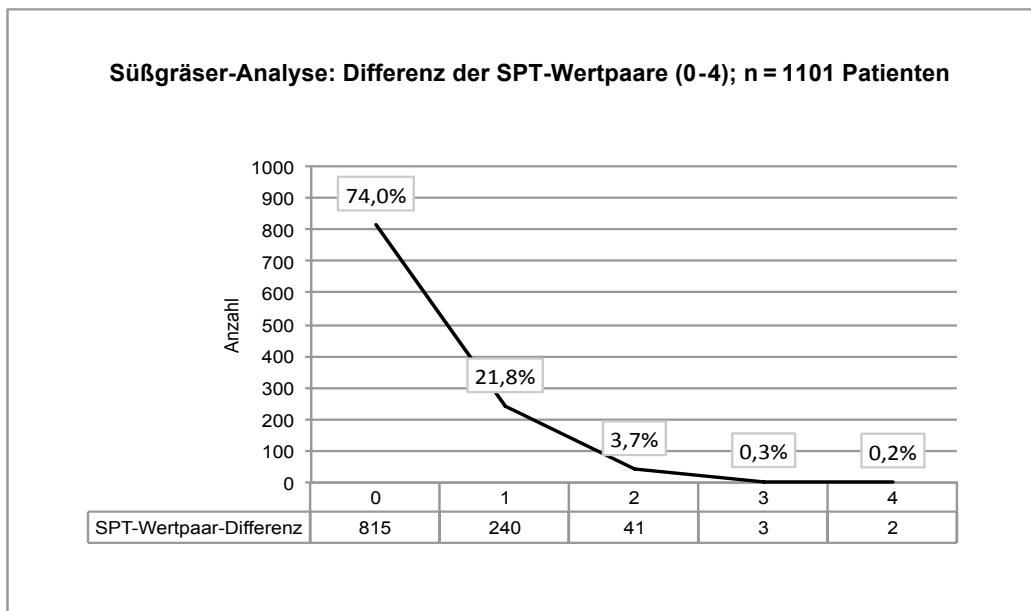


Abbildung 10: Differenz der SPT-Wertpaare der Süßgräser-Analyse

3.1.3. Süßgräser-Analyse: Sensibilisierungsmuster und Detektion

Die Auswertung der individuellen Sensibilisierungsmuster erfolgte in 5 Untergruppen bezogen auf den jeweiligen $SPT_{\text{Gräser}}$ (Abbildung 11). Bei SPT -Werten von I wurden gemäß der Vorgaben zur Verifizierung der Sensibilisierung die serologischen Befunde herangezogen. Im Folgeschritt wurde geprüft, ob anhand der Gräserdiagnostik (in Relation vom $SPT_{\text{Gräser}}$) die RP-Sensibilisierung korrekt erfasst worden wäre (*Detektionsqualitäten: richtig-positiv, richtig-negativ, falsch-positiv, falsch-negativ*; Abbildung 12). Sensibilisierungen wurden mit GP+ bzw. RP+ und nicht-Sensibilisierungen mit GP- bzw. RP- abgekürzt. Die Bezeichnung 'Sensibilisierung' bezieht sich auf die in Kapitel 2.4.1. deklarierten Sensibilisierungskriterien.

$SPT_{\text{Gräser}} = 0$; n = 448 (40,7 %):

Alle 448 Patienten galten als GP-.

Hiervon zeigten 436 Probanden ebenfalls einen negativen SPT_{Roggen} (GP-/RP-).

Für 10 Patienten mit einer SPT_{Roggen} von I erfolgte die serologische Betrachtung: In 2 Fällen wurden IgE gegen RP-Allergene nachgewiesen (GP-/RP+) und in 8 Fällen nicht (GP-/RP-).

2 Probanden waren RP+ (GP-/RP+; $SPT_{\text{Roggen}} \geq \text{II}$).

Gesamtbeurteilung: In Summe lag in 444 Fällen (99,1 %) weder eine GP-, noch eine RP-Sensibilisierung vor (GP-/RP-; *richtig-negativ*; 436x $SPT_{\text{Roggen}} = 0$; 8x $SPT_{\text{Roggen}} = \text{I}$). 4 Patienten (0,9 %) wären mittels der vorgeschlagenen Diagnostik nicht als RP-sensibilisiert erkannt worden (GP-/RP+; *falsch-negativ*; 2x $SPT_{\text{Roggen}} = \text{I}$, 2x $SPT_{\text{Roggen}} \geq \text{II}$).

Die GP-Sensibilisierung betrug per definitionem 0%. Die RP-Sensibilisierung lag bei 0,9%; 99,1 % waren nicht RP-sensibilisiert.

$SPT_{\text{Gräser}} = \text{I}$; n = 95 (8,6 %; Tabelle 7):

34 der 95 Patienten zeigten einen negativen SPT_{Roggen} (RP-). Hiervon konnte in 26 Fällen eine GP-Sensibilisierung serologisch ausgeschlossen (GP-/RP-) und in 8 Fällen bestätigt werden (GP+/RP-).

In der Untergruppe mit SPT_{Roggen} von I (n = 44) wurden 19 Patienten als GP+/RP+ gewertet, 21 als GP-/RP- und 4 als GP+/RP-.

17 Patienten galten mit einem $SPT_{\text{Roggen}} \geq \text{II}$ als RP+. Hiervon waren 15 Probanden ebenfalls GP+ (GP+/RP+) und 2 GP- (GP-/RP+).

Gesamtbeurteilung: 34-mal (35,8 %) wurde die RP-Sensibilisierung mittels Gräserdiagnostik korrekt erfasst (GP+/RP+; *richtig-positiv*; 19x $SPT_{\text{Roggen}} = \text{I}$, 15x $SPT_{\text{Roggen}} \geq \text{II}$). 47-mal (49,5 %) lag keinerlei Sensibilisierung vor (GP-/RP-; *richtig-negativ*; 26x bei $SPT_{\text{Roggen}} = 0$, 21x $SPT_{\text{Roggen}} = \text{I}$). In 12 Fällen (12,6 %) hätte man aufgrund der vorliegenden GP-Sensibilisierung eine RP-Sensibilisierung annehmen 'müssen' (GP+/RP-; *falsch-positiv*; 8x $SPT_{\text{Roggen}} = 0$; 4x $SPT_{\text{Roggen}} = \text{I}$) und in 2 weiteren Fällen (2,1 %) wäre eine RP-Sensibilisierung nicht erkannt worden (GP-/RP+; *falsch-negativ*; 2x $SPT_{\text{Roggen}} = \text{II}$).

Unter Berücksichtigung der Sensibilisierungskriterien betrug die GP-Sensibilisierung 48,4%; 51,6% waren nicht GP-sensibilisiert. Die RP-Sensibilisierung lag bei 37,9%, 62,1% waren nicht RP-sensibilisiert.

GP-/RP-Sensibilisierungen bei SPT _{Gräser} -Werten von I unter Berücksichtigung der SD; n = 95											
SPT _{Roggen} von 0; n = 34				SPT _{Roggen} von I; n = 44				SPT _{Roggen} ≥ II; n = 17			
GP+ 23,5% (n=8)		GP- 76,5% (n=26)		GP+ 52,3% (n=23)		GP- 47,8% (n=21)		GP+ 88,2% (n=15)		GP- 11,8% (n=2)	
RP+ (n=0)	RP- (n=8)	RP+ (n=0)	RP- (n=26)	RP+ (n=19)	RP- (n=4)	RP+ (n=0)	RP- (n=21)	RP+ (n=15)	RP- (n=0)	RP+ (n=2)	RP- (n=0)
GP-Sensibilisierung bei SPT _{Gräser} von I								48,4% (n=46)			
Keine GP-Sensibilisierung bei SPT _{Gräser} von I								51,6% (n=49)			
RP-Sensibilisierung bei SPT _{Gräser} von I								37,9% (n=36)			
Keine RP-Sensibilisierung bei SPT _{Gräser} von I								62,1% (n=59)			

Tabelle 7: GP-/RP-Sensibilisierungen bei SPT_{Gräser}-Werten von I

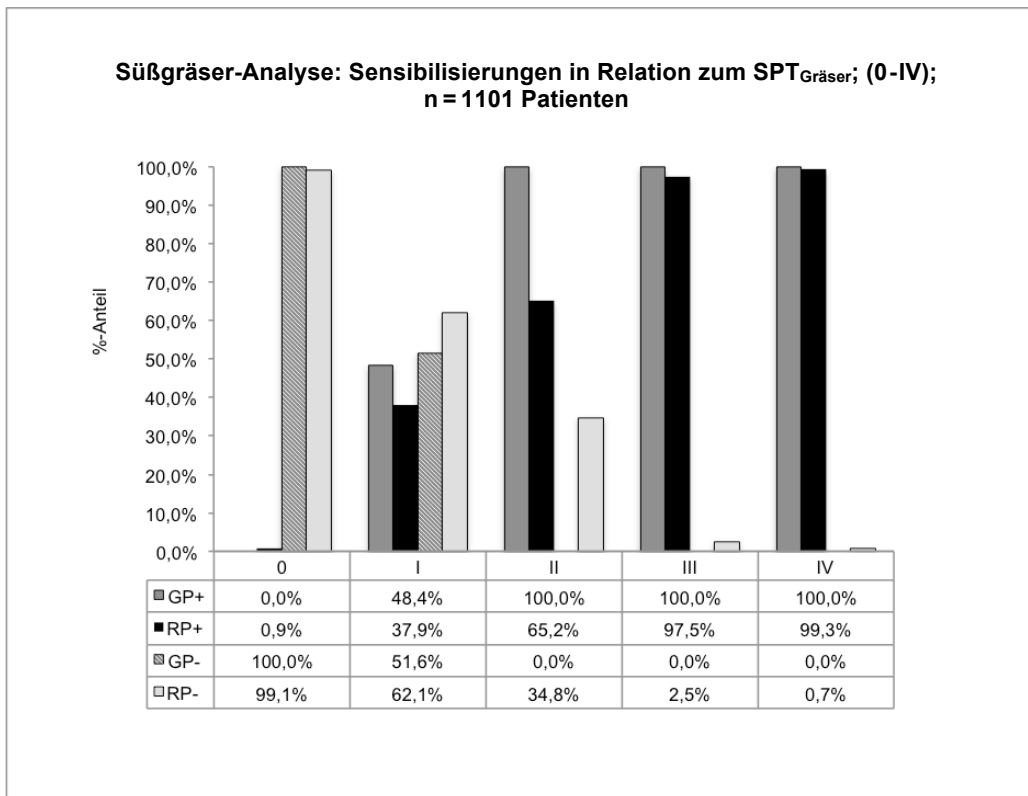


Abbildung 11: Süßgräser-Analyse: Sensibilisierungen in Relation zum SPT_{Gräser}

SPT_{Gräser} = II; n = 112 (10,2%):

Alle 112 Patienten galten als GP+.

Hiervon lag in 39 Fällen (34,8%) keine RP-Sensibilisierung vor (GP+/RP-; *falsch-positiv*; 10x SPT_{Roggen} = 0, 29x SPT_{Roggen} = I).

In 73 Fällen (65,2%) konnte eine RP-Sensibilisierung bestätigt werden (GP+/RP+; *richtig-positiv*; 5x SPT_{Roggen} = I, 68x SPT_{Roggen} ≥ II).

Per definitionem betrug die GP-Sensibilisierung 100%. Die RP-Sensibilisierung lag bei 65,2%, 34,8% waren nicht gegen RP sensibilisiert.

SPT_{Gräser} = III, n = 160 (14,5%):

Von den 160 GP-sensibilisierten Probanden waren 4 Patienten (2,5%) GP+/RP- (*falsch-positiv*; 1x SPT_{Roggen} = 0; 3x SPT_{Roggen} = I).

156 Patienten (97,5%) zeigten auch eine RP-Sensibilisierung (GP+/RP+; *richtig-positiv*; 4x SPT_{Roggen} = I, 152x SPT_{Roggen} ≥ II).

Die GP-Sensibilisierung lag – gemäß Definition – bei 100%. Die RP-Sensibilisierung betrug 97,5%, 2,5% waren nicht RP-sensibilisiert.

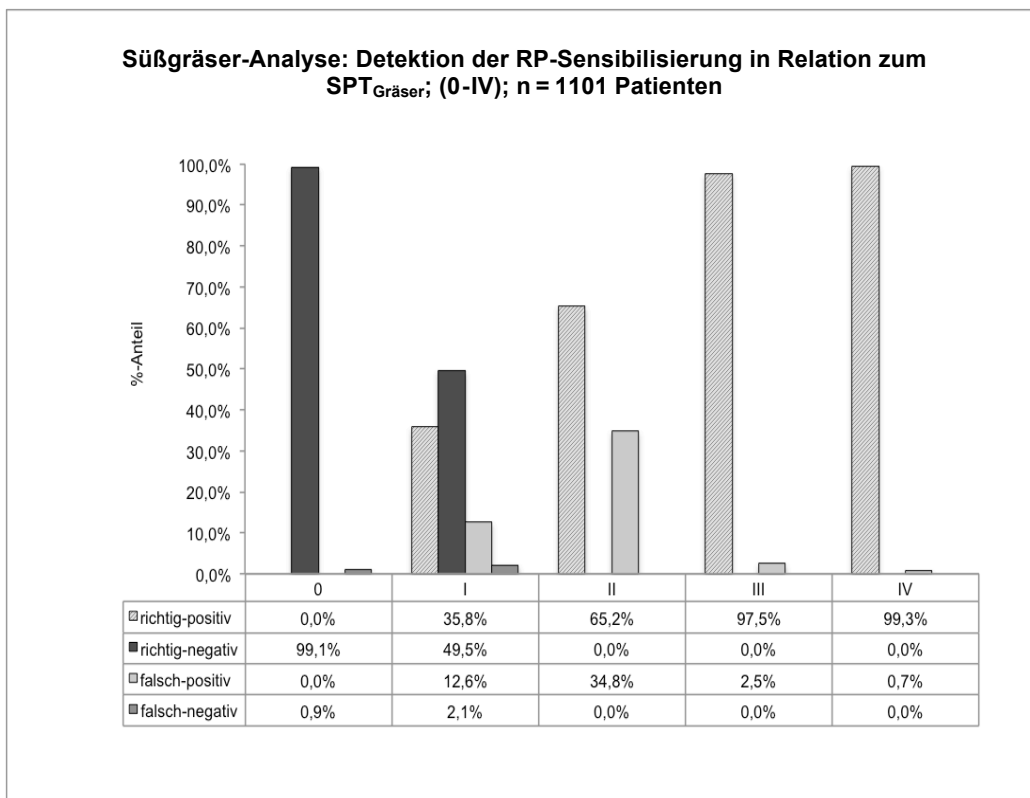


Abbildung 12: Süßgräser-Analyse: Detektion der RP-Sensibilisierung in Relation zum SPT_{Gräser}

SPT_{Gräser} = IV; n = 286 (26 %):

Alle 286 Patienten wurden als GP+ eingestuft.

2 Patienten (0,7 %) zeigten keine RP-Sensibilisierung (GP+/RP-; *falsch-positiv*; 1x SPT_{Roggen} = 0; 1x SPT_{Roggen} = I).

In 284 Fällen (99,3 %) lag eine RP-Sensibilisierung vor (GP+/RP+; *richtig-positiv*; SPT_{Roggen} ≥ II). Die GP-Sensibilisierung betrug per definitionem 100%. Die RP-Sensibilisierung lag bei 99,3%. 0,7 % waren nicht RP-sensibilisiert.

Zusammenfassung (Abbildung 15):

In Summe lag (basierend auf den genannten Sensibilisierungskriterien, siehe Kapitel 2.4.1.) im ausgewerteten Gesamtkollektiv mit 1101 Patienten 604-mal (54,9 %) eine GP-Sensibilisierung vor und 497-mal (45,1 %) nicht. In 553 Fällen (50,2 %) bestand eine RP-Sensibilisierung; in 548 Fällen (49,8 %) keine (Abbildung 13).

Im Rahmen der Detektionsanalyse (Abbildung 14) stimmten GP- und RP-Sensibilisierung unter Beachtung der SD in 1038 Fällen (94,3 %) überein (491x (44,6 %) im Sinne einer *richtig-negativen* und 547x (49,7 %) im Sinne einer *richtig-positiven* Detektion). In 63 Fällen (5,7 %) lag keine Übereinstimmung vor: 57 Patienten (5,2 %) waren nur GP+, jedoch nicht RP-sensibilisiert (*falsch-positiv*). Bei 6 Patienten (0,5 %) wäre eine RP-Sensibilisierung nicht erfasst worden (*falsch-negativ*). Die klinische Relevanz dieser Sensibilisierung, d.h. ob tatsächlich eine 'RP-Allergie' übersehen worden wäre, wird in Kapitel 3.1.4. genauer analysiert.

Aus den Ergebnissen konnten eine Sensitivität von 98,9 % (95%-CI 98,03-99,76) sowie eine Spezifität von 89,6 % (95%-CI 87,04-91,63) für die definierte Vorgehensweise errechnet werden. Die Falsch-Negativ-Rate (FNR) betrug 1,1 %, die Falsch-Positiv-Rate (FPR) 10,4 %. Für den PPV sowie den NPV wurden 90,1 % bzw. 98,8 % berechnet. Die Korrekt- bzw. Falschklassifikationsrate betrug 94,3 % bzw. 5,7 %.

Ein 'Übersehen von RP-Allergikern' war per definitionem nur bei SPT_{Gräser}-Werten von 0 und I möglich (n = 543; Abbildung 15). Dies traf in 6 Fällen dieser Untergruppe zu (1,1%; *falsch-negativ*). 4 der Patienten wiesen einen SPT_{Gräser} von 0 und 2 einen SPT_{Gräser} von I auf. (Dies entsprach einem Anteil von 0,4 % bzw. 0,2 % des Gesamtkollektivs (n = 1101)). Innerhalb der genannten Untergruppe fand in insgesamt 525 Fällen (96,7 %) eine korrekte Einstufung statt (34x (6,3 %) *richtig positiv* und 491x (90,4 %), *richtig-negativ*). In 12 Fällen (2,2 %) kam es zu einer '*klinisch-therapeutisch nicht relevanten falsch-positiven*' Klassifikation. D.h. in Summe bestand bei 18 Patienten (3,3 %) eine fehlerhafte Bewertung der Sensibilisierung.

Für die genannte Untergruppe ergaben sich folgende Testgütekriterien: Sensitivität 85,0 % (95%-CI 73,93-96,07), Spezifität 97,6 % (95%-CI 96,26-98,93), FNR 15,0 %, FPR 2,4 %, PPV 73,9 %, NPV 98,8 %, Korrektklassifikationsrate 96,7 %, Falschklassifikationsrate 3,3 %.

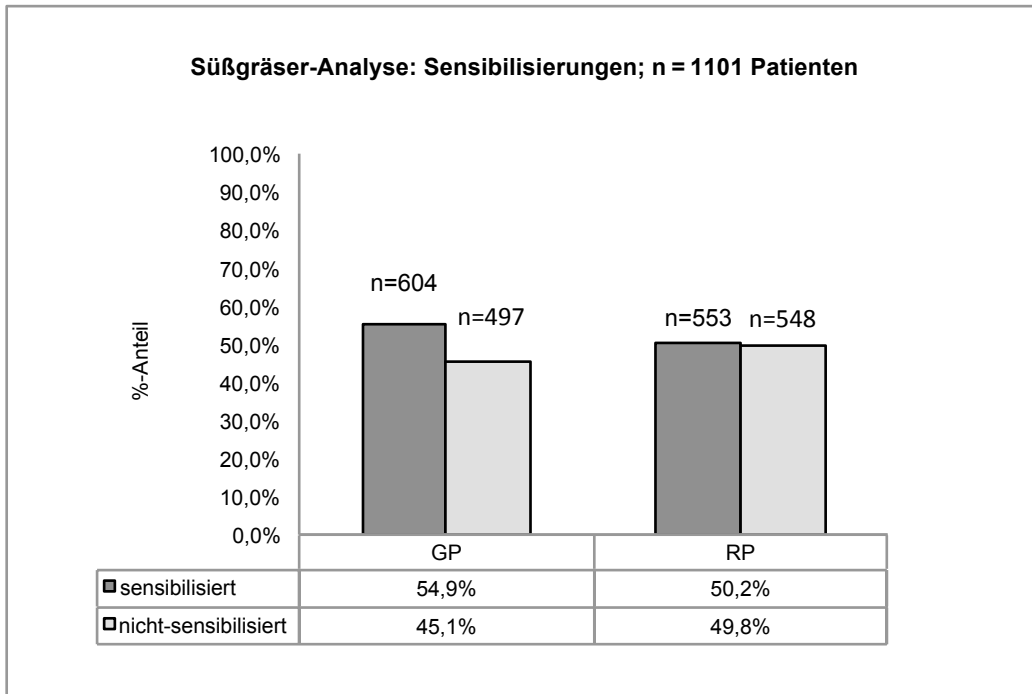


Abbildung 13: Süßgräser-Analyse: Sensibilisierungen

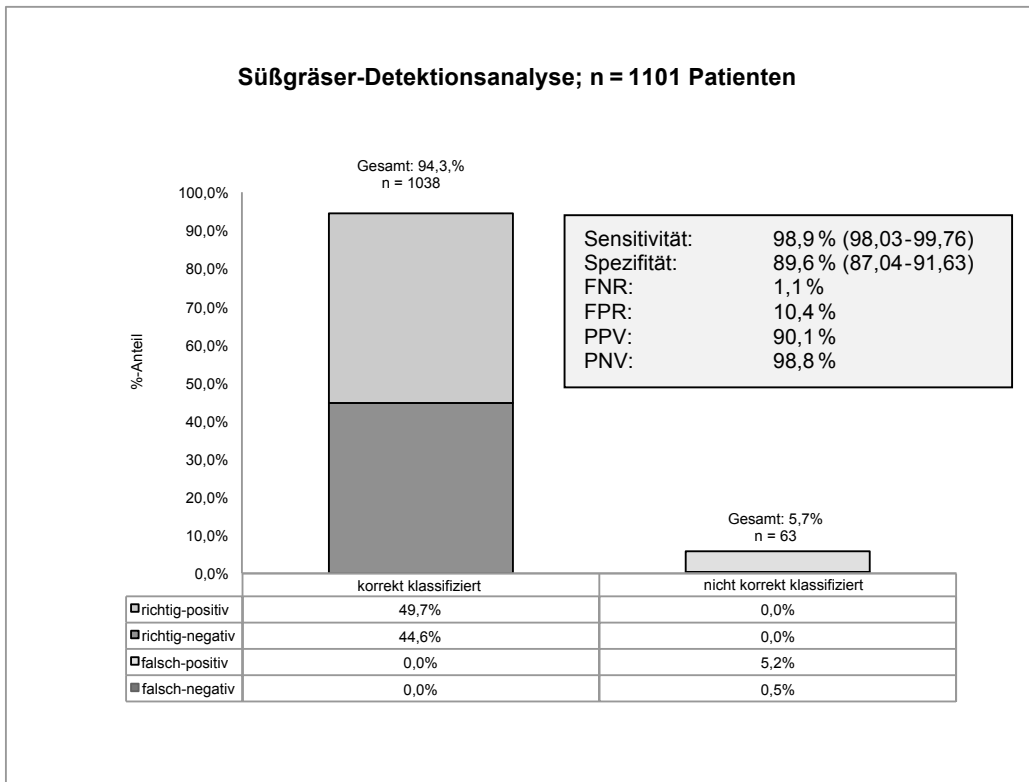


Abbildung 14: Süßgräser-Detektionsanalyse
 (richtig-positiv n = 547, richtig-negativ n = 419, falsch-positiv n = 57, falsch-negativ n = 6)

3.1.4. Süßgräser-Analyse: Mögliche Roggenpollen-Allergiker

Die Überprüfung auf das Vorliegen einer RP-Allergie erfolgte unter Zuhilfenahme des angegebenen Beschwerdezeitraums (siehe Abbildung 2, Kapitel 1.2.1.): Eine *mögliche RP-Allergie* lag bei allergischer Symptomatik zur Roggenpollenflugzeit vor, eine *unwahrscheinliche RP-Allergie* bei nicht eindeutig mit dem Pollenflug korrelierendem Beschwerdeintervall. Eine Panallergen- bzw. CCD-Sensibilisierung wurde nicht berücksichtigt.

Roggenblüte: Ende April bis Anfang September mit einer Hauptblütezeit von Mai bis Juni

Insgesamt wurden 6 (1,1%) der 553 Patienten mit einer RP-Sensibilisierung nicht erkannt, was einem Anteil von 0,5% des Gesamtkollektives entsprach (Abbildung 15). In 4 Fällen lag ein $SPT_{\text{Gräser}}$ von 0 vor (2x bei einem SPT_{Roggen} von I und positiver Serologie sowie 2x bei einem $SPT_{\text{Roggen}} \geq \text{II}$), in 2 Fällen eine Kombination aus $SPT_{\text{Gräser}}$ von I und fehlendem Nachweis von slgE (2x bei einem $SPT_{\text{Roggen}} \geq \text{II}$).

- In 2 Fällen konnte eine RP-Allergie ausgeschlossen werden (1x pereniale Beschwerden, 1x nur zu Beginn der Heizperiode).
- Bei 1 Patient war eine isolierte RP-Allergie *unwahrscheinlich*, da er allergische Beschwerden isoliert im Juli sowie perenial angab.
- Bei insgesamt 3 Patienten war eine RP-Allergie *möglich* (1x Beschwerden April bis Mai, 1x Beschwerden Juni bis Juli, 1x Beschwerden April bis Juli).

Bezogen auf das Gesamtkollektiv wären folglich maximal 3 mögliche RP-Allergiker (0,3%) mittels der vorgeschlagenen Diagnostik nicht erkannt worden. Dies entsprach einem prozentualen Anteil von 0,5% aller 553 RP-sensibilisierten Patienten. In allen 3 Fällen lag ein $SPT_{\text{Gräser}}$ von 0 vor (1x bei $SPT_{\text{Roggen}} = \text{I}$, 2x bei $SPT_{\text{Roggen}} \geq \text{II}$), was einem prozentualen Anteil von 0,7% aller Patienten mit einem $SPT_{\text{Gräser}}$ von 0 ($n = 448$) entsprach.

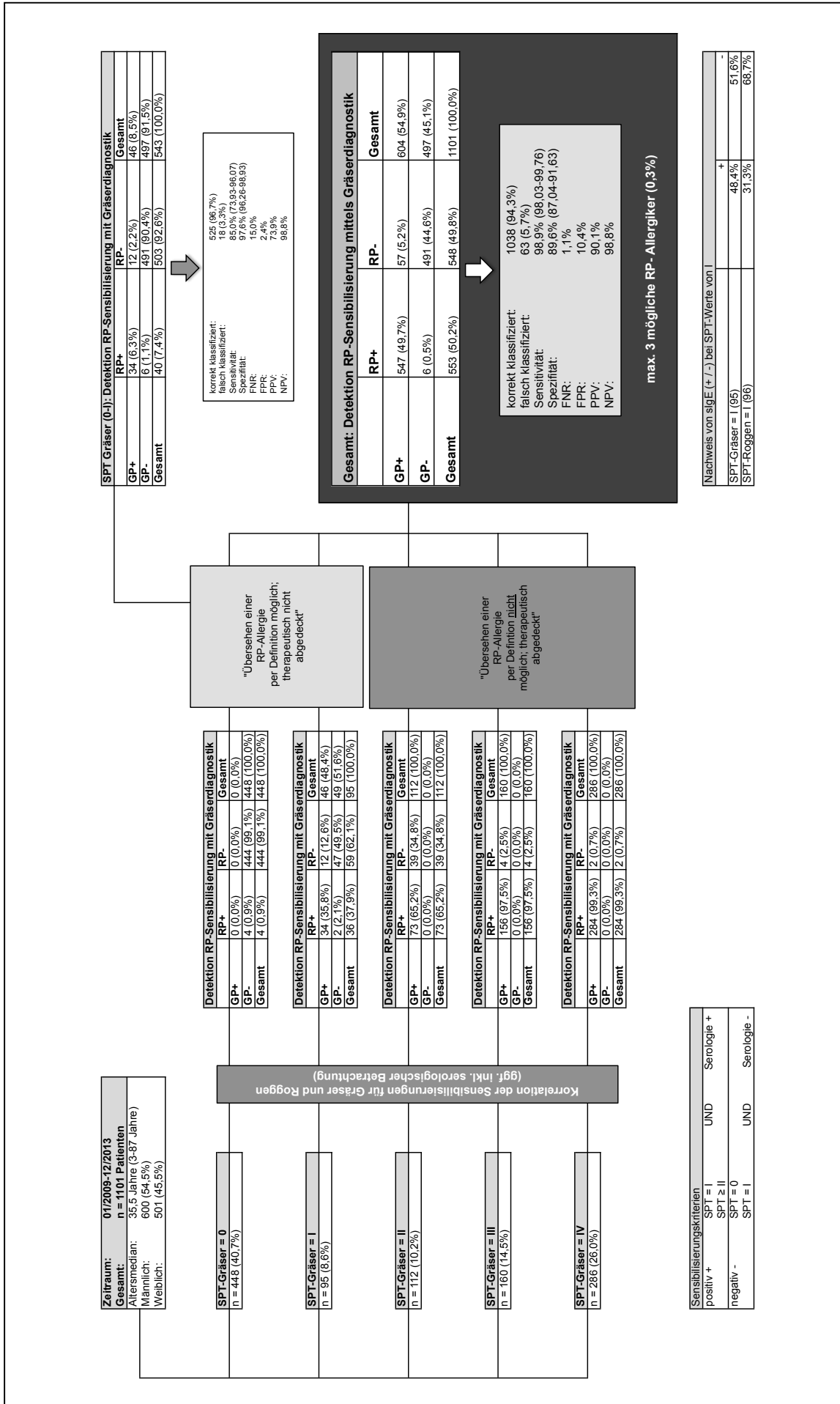


Abbildung 15: Süßgräser-Analyse: Übersicht

3.1.5. Süßgräser-Analyse: Vorteile der SD bei SPT-Werten von I

Wie in Kapitel 3.1.2. beschrieben ermittelten wir für das Gesamtkollektiv bei alleiniger Betrachtung der Prickwerte (Sensibilisierungsnachweis ab $SPT \geq I$) eine GP-Sensibilisierung von 59,3% ($n = 653$) und eine RP-Sensibilisierung von 56,2% ($n = 619$). Abbildung 16 ist zu entnehmen, dass sich unter Berücksichtigung der SD bei SPT-Werten von I die Sensibilisierungsraten für GP auf 54,9% ($n = 604$) und für RP auf 50,2% ($n = 553$) reduzierten.

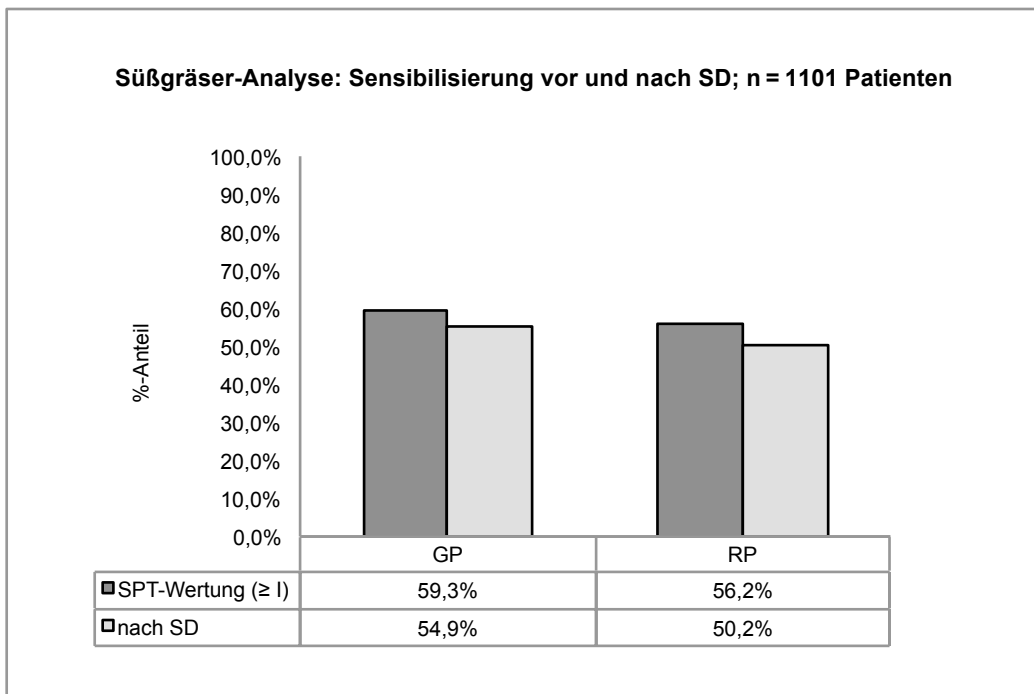


Abbildung 16: Süßgräser-Analyse: Sensibilisierungen vor und nach serologischer Diagnostik (SD)

- Bei einem $SPT_{\text{Gräser}}$ von I ($n = 95$) konnten bei etwas weniger als der Hälfte der Patienten (48,4%, $n = 46$) sIgE nachgewiesen werden (Tabellen 6 und 7).
- Bei einem SPT_{Roggen} von I waren nach SD nur etwa ein Drittel ($n = 30$) der 96 Patienten gegen RP sensibilisiert (31,3%, Tabelle 6 sowie kumulierte Daten aus Kapitel 3.1.3.).
- Mithilfe des Nachweises von sIgE reduzierte sich somit die Anzahl der als 'falsch-negativ' eingestuftten Patienten von 12 nach SPT auf 6 nach SD (siehe Kapitel 3.1.2. und 3.1.3.).

3.2. Frühblüher-Analyse (Birke/Hasel/Erle)

3.2.1. Frühblüher-Analyse: Alters- und Geschlechterverteilung

Insgesamt wurden 1131 Patienten (613 Männer (54,2%) und 518 Frauen (45,8%)) mit einem Altersspektrum von 3 bis 87 Jahren (Median: 35,8 Jahre) im Rahmen der Frühblüher-Analyse betrachtet (Abbildung 17). Die altersspezifische Geschlechterverteilung war ausgeglichen.

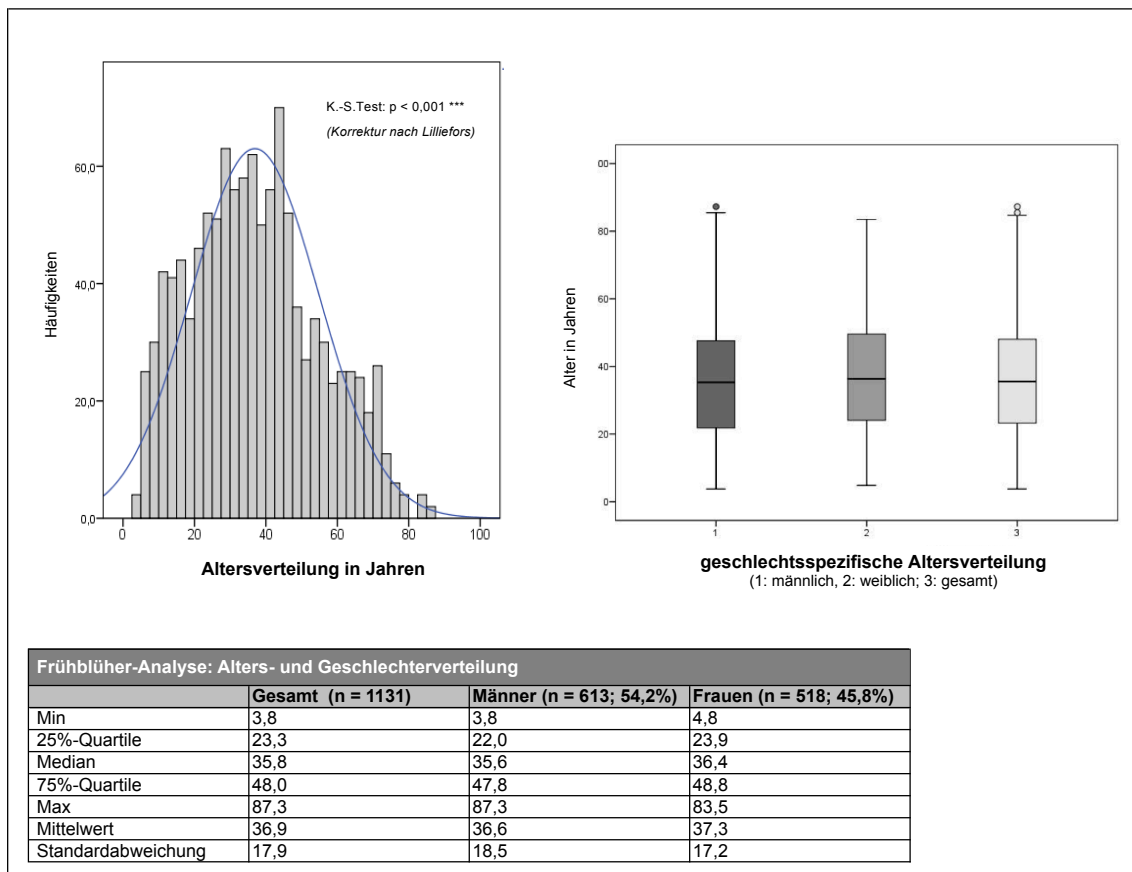


Abbildung 17: Alters- und Geschlechterverteilung der gesamten Frühblüher-Analyse

K.-S.-Test: Kolmogorov-Smirnov-Test (Korrektur nach Lilliefors)

3.2.2. Frühblüher-Analyse: SPT-Werte/-Wertpaare (Birke/Hasel)

Tabelle 8 zeigt die detaillierte Analyse der absoluten sowie prozentualen Häufigkeiten der SPT-Werte und -Wertpaare für die Allergene Birke und Hasel. Eine klinische Bewertung der Sensibilisierungen wurde nicht vorgenommen.

Frühblüher-Analyse (Birke/Hasel): Verteilung der SPT-Werte/-Wertpaare; n = 1131								
		SPT _{Hasel}					Gesamt	
		0	I	II	III	IV		
SPT _{Birke}	0	Anzahl	507	26	5	0	3	541
		% innerhalb von SPT _{Bi}	93,7%	4,8%	0,9%	0,0%	0,6%	100,0%
		% innerhalb von SPT _{Ha}	87,4%	15,4%	3,2%	0,0%	3,0%	47,8%
		% der Gesamtzahl	44,8%	2,3%	0,4%	0,0%	0,3%	47,8%
	I	Anzahl	45	76	28	2	1	152
		% innerhalb von SPT _{Bi}	29,6%	50,0%	18,4%	1,3%	0,7%	100,0%
		% innerhalb von SPT _{Ha}	7,8%	45,0%	18,1%	1,6%	1,0%	13,4%
		% der Gesamtzahl	4,0%	6,7%	2,5%	0,2%	0,1%	13,4%
	II	Anzahl	13	43	69	27	5	157
		% innerhalb von SPT _{Bi}	8,3%	27,4%	43,9%	17,2%	3,2%	100,0%
		% innerhalb von SPT _{Ha}	2,2%	25,4%	44,5%	21,3%	5,0%	13,9%
		% der Gesamtzahl	1,1%	3,8%	6,1%	2,4%	0,4%	13,9%
III	Anzahl	10	16	36	56	15	133	
	% innerhalb von SPT _{Bi}	7,5%	12,0%	27,1%	42,1%	11,3%	100,0%	
	% innerhalb von SPT _{Ha}	1,7%	9,5%	23,2%	44,1%	15,0%	11,8%	
	% der Gesamtzahl	0,9%	1,4%	3,2%	5,0%	1,3%	11,8%	
IV	Anzahl	5	8	17	42	76	148	
	% innerhalb von SPT _{Bi}	3,4%	5,4%	11,5%	28,4%	51,4%	100,0%	
	% innerhalb von SPT _{Ha}	0,9%	4,7%	11,0%	33,1%	76,0%	13,1%	
	% der Gesamtzahl	0,4%	0,7%	1,5%	3,7%	6,7%	13,1%	
Gesamt	Anzahl	580	169	155	127	100	1131	
	% innerhalb von SPT _{Bi}	51,3%	14,9%	13,7%	11,2%	8,8%	100,0%	
	% innerhalb von SPT _{Ha}	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	
	% der Gesamtzahl	51,3%	14,9%	13,7%	11,2%	8,8%	100,0%	

Tabelle 8: Verteilung der SPT-Werte/-Wertpaare der Frühblüher-Analyse (Birke/Hasel)

Die prozentuale-Verteilung der SPT-Werte (Werte 0 bis IV) war für alle frühblühenden Bäume ähnlich verteilt (Tabelle 8, Abbildungen 18 und 19): In der 'Birke/Hasel'-Analyse lag 784-mal (69,3%) eine Übereinstimmung der SPT-Werte vor (dunkelgraue Felder), 262-mal (23,2%) fand sich eine SPT-Wertpaardifferenz von 1 (mittelgraue Felder) und 85-mal (7,5%) eine Differenz ≥ 2 (hellgraue Felder). Der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient ergab eine signifikante Korrelation der SPT-Wertpaare ($r_{Sp} = 0,853$; näherungsweise Signifikanz $p < 0,001$ ***).

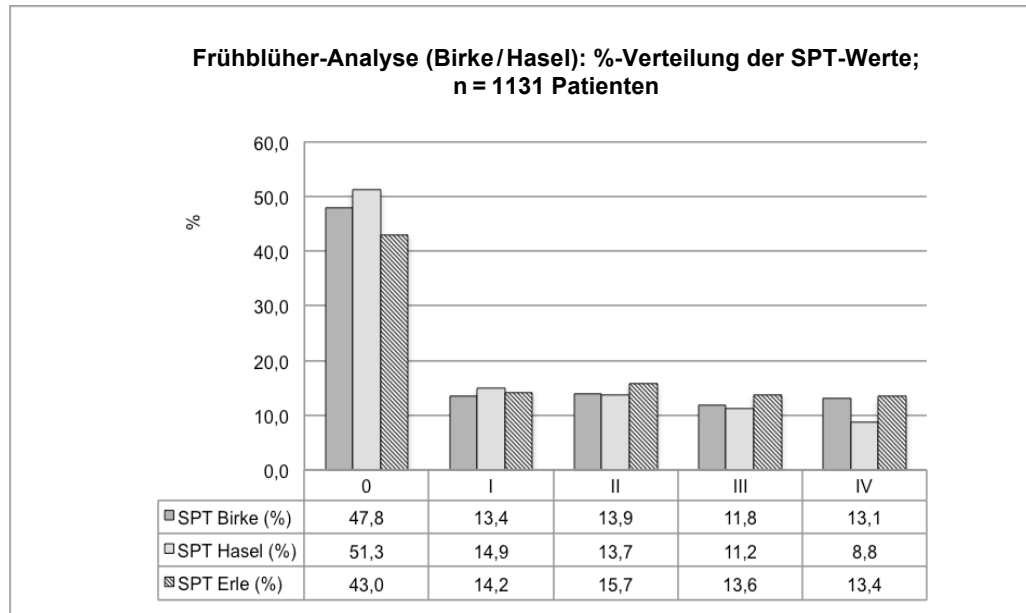


Abbildung 18: Prozentuale Verteilung der SPT-Werte der gesamten Frühblüher-Analyse

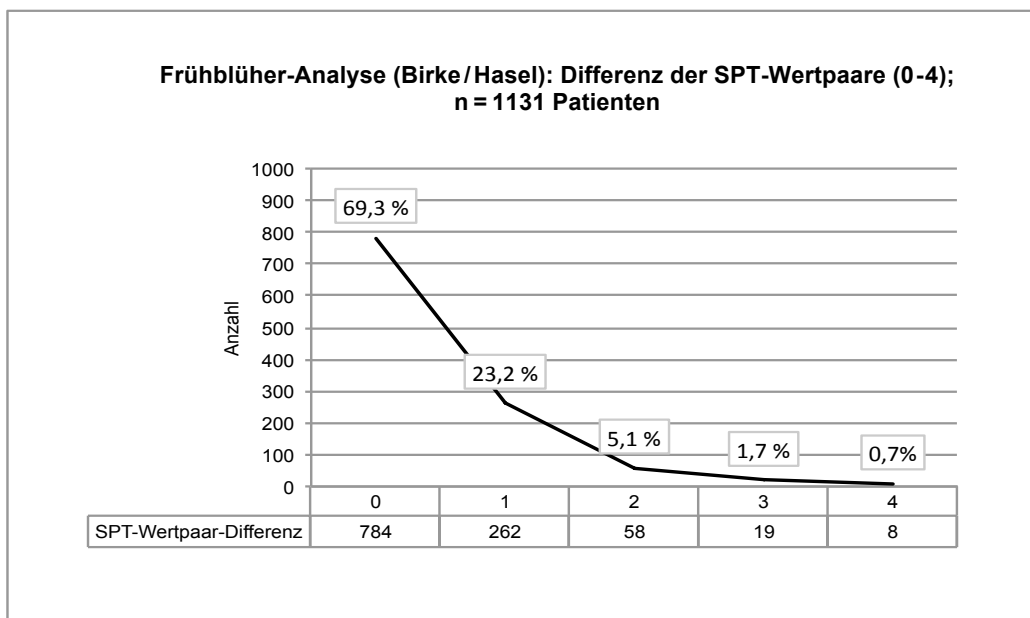


Abbildung 19: Differenz der SPT-Wertpaare der Frühblüher-Analyse (Birke/Hasel)

Bei positiver Bewertung einer Sensibilisierung ab einem SPT-Wert von I ergab sich eine BP-Sensibilisierung von 52,2 % (n = 590) und eine HP-Sensibilisierung von 48,7 % (n = 551).

Die Sensibilisierungen stimmten bei alleiniger Betrachtung des SPT-Wertes in 1024 Fällen (90,5 %) überein (507x (44,8 %) *richtig-negativ*, 517x (45,7 %) *richtig-positiv*) und in 107 Fällen (9,5 %) nicht. Letztere verteilten sich auf 34 (6,3 %) isoliert HP-sensibilisierte Patienten aus der Gruppe mit einem SPT_{Birke} von 0 (n = 541) sowie auf 73 (12,6 %) isoliert BP-sensibilisierte Patienten mit einem SPT_{Hasel} von 0 (n = 580). Umgerechnet auf das Gesamtkollektiv entsprach

dies einem Anteil von 3,0% (isolierte HP-Sensibilisierung) bzw. 6,5% (isolierte BP-Sensibilisierung).

3.2.3. Frühblüher-Analyse: SPT-Werte/-Wertpaare (Birke/Erle)

Die absoluten sowie prozentualen Häufigkeiten der SPT-Werte und der SPT-Wertpaare ohne klinische Bewertung der Sensibilisierung sind für die Allergene Birke und Erle analog zu Kapitel 3.1.2. und 3.2.2. in Tabelle 9 aufgeschlüsselt.

Frühblüher-Analyse (Birke/Erle): Verteilung der SPT-Werte/-Wertpaare; n = 1131							
		SPT _{Erle}					Gesamt
		0	I	II	III	IV	
SPT _{Birke} 0	Anzahl	447	63	25	4	2	541
	% innerhalb von SPT _{Bi}	82,6%	11,6%	4,6%	0,7%	0,4%	100,0%
	% innerhalb von SPT _{Er}	92,0%	39,1%	14,0%	2,6%	1,3%	47,8%
	% der Gesamtzahl	39,5%	5,6%	2,2%	0,4%	0,2%	47,8%
I	Anzahl	26	61	50	13	2	152
	% innerhalb von SPT _{Bi}	17,1%	40,1%	32,9%	8,6%	1,3%	100,0%
	% innerhalb von SPT _{Er}	5,3%	37,90%	28,1%	8,4%	1,3%	13,4%
	% der Gesamtzahl	2,3%	5,4%	4,4%	1,1%	0,2%	13,4%
II	Anzahl	5	23	70	44	15	157
	% innerhalb von SPT _{Bi}	3,2%	14,6%	44,6%	28,0%	9,6%	100,0%
	% innerhalb von SPT _{Er}	1,0%	14,3%	39,3%	28,6%	9,9%	13,9%
	% der Gesamtzahl	0,4%	2,0%	6,2%	3,9%	1,3%	13,9%
III	Anzahl	5	10	22	61	35	133
	% innerhalb von SPT _{Bi}	3,8%	7,5%	16,5%	45,9%	26,3%	100,0%
	% innerhalb von SPT _{Er}	1,0%	6,2%	12,4%	39,6%	23,0%	11,8%
	% der Gesamtzahl	0,4%	0,9%	1,9%	5,4%	3,1%	11,8%
IV	Anzahl	3	4	11	32	98	148
	% innerhalb von SPT _{Bi}	2,0%	2,7%	7,4%	21,6%	66,2%	100,0%
	% innerhalb von SPT _{Er}	0,6%	2,5%	6,2%	20,8%	64,5%	13,1%
	% der Gesamtzahl	0,3%	0,4%	1,0%	2,8%	8,7%	13,1%
Gesamt	Anzahl	486	161	178	154	152	1131
	% innerhalb von SPT _{Bi}	43,0	14,2%	15,7%	13,6%	13,4%	100,0%
	% innerhalb von SPT _{Er}	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% der Gesamtzahl	43,0%	14,2%	15,7%	13,6%	13,4%	100,0%

Tabelle 9: Verteilung der SPT-Werte/-Wertpaare der Frühblüher-Analyse (Birke/Erle)

Wie Abbildung 18 in Kapitel 3.2.2. zu entnehmen ist, war die prozentuale Verteilung der SPT-Werte für die untersuchten, frühblühenden Bäume ähnlich verteilt. Die Ermittlung der SPT-Wertpaardifferenzen (Tabelle 9, Abbildung 20) ergab, dass 737 SPT-Wertpaare (65,2%) übereinstimmten (dunkelgraue Felder). Bei 295 Wertpaaren (26,1%) lag eine Differenz von 1 vor (mit-

telgraue Felder) und bei 99 Wertpaaren (8,7%) eine Differenz ≥ 2 (hellgraue Felder). Der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient ergab eine signifikante Korrelation der SPT-Wertpaare ($r_{Sp} = 0,842$; näherungsweise Signifikanz $p < 0,001$ ***).

In Summe lag bei alleiniger Betrachtung des SPT zur Bestätigung einer Sensibilisierung (d.h. ab einem SPT-Wert von 1) bei 52,2% ($n = 590$) eine BP-Sensibilisierung und zu 57,0% ($n = 645$) eine EP-Sensibilisierung vor.

Die Sensibilisierungen stimmten bei alleiniger Betrachtung des SPT-Wertes in 998 Fällen (88,2%) überein (447x (39,5%) *richtig-negativ*, 551x (48,7%) *richtig-positiv*) und in 133 Fällen (11,8%) nicht. Letztere verteilten sich auf 94 (17,4%) isoliert EP-sensibilisierte Patienten aus der Gruppe mit einem SPT_{Birke} von 0 ($n = 541$) sowie auf 39 (8,0%) isoliert BP-sensibilisierte Patienten mit einem SPT_{Erle} von 0 ($n = 486$). Umgerechnet auf das Gesamtkollektiv entsprach dies einem Anteil von 8,3% (isoliert EP-sensibilisiert) bzw. 3,4% (isoliert BP-sensibilisiert).

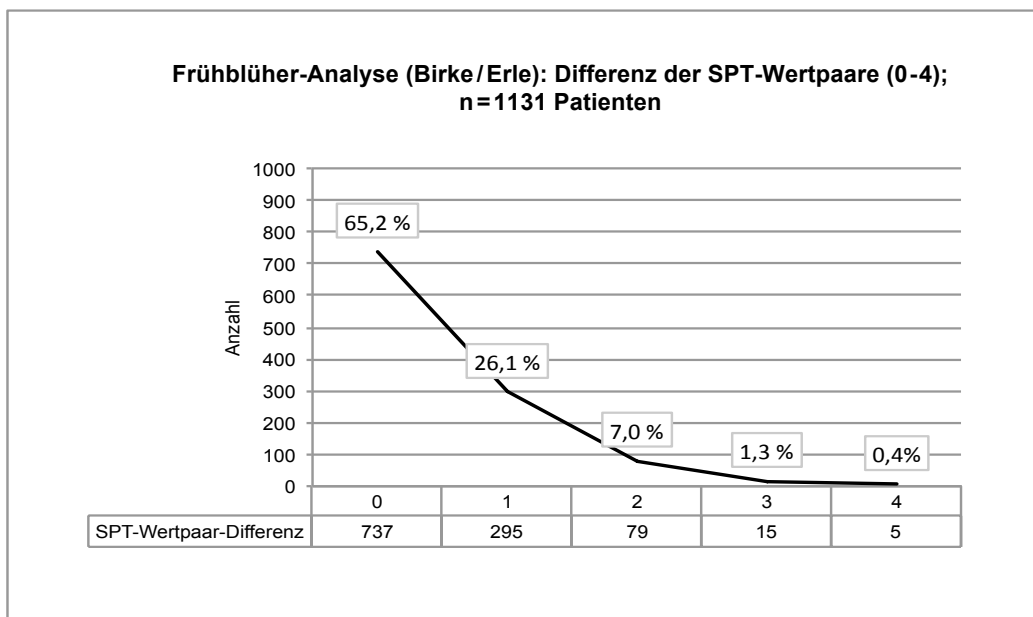


Abbildung 20: Differenz der SPT-Wertpaare der Frühblüher-Analyse (Birke/Erle)

3.2.4. Frühblüher-Analyse: Sensibilisierungsmuster und Detektion (Birke/Hasel)

Analog zur Süßgräser-Analyse erfolgte die Auswertung der individuellen Sensibilisierungsmuster sowie der Detektionsanalyse der 'Birke/Hasel'-Gruppe. Sensibilisierungen bzw. *nicht*-Sensibilisierungen wurden mit BP+ und HP+ bzw. BP- und HP- abgekürzt (Abbildungen 21 und 22).

SPT_{Birke} = 0; n = 541 (47,8%):

Alle 541 Patienten wurden als BP- gewertet.

Hiervon zeigten 507 Patienten ebenfalls einen negativen SPT_{Hasel} (BP-/HP-).

Von 26 Probanden mit einer SPT_{Hasel} von I konnte in 7 Fällen eine HP-Sensibilisierung serologisch bestätigt werden (BP-/HP+), in 19 Fällen nicht (BP-/HP-).

In 8 Fällen lag ein SPT_{Hasel} \geq II vor (BP-/HP+).

Gesamtbeurteilung: In 526 Fällen (97,2%) lag weder eine HP- noch eine BP-Sensibilisierung vor (BP-/HP-; *richtig-negativ*; 507x SPT_{Hasel} = 0, 19x SPT_{Hasel} = I). 15 Patienten (2,8%) mit einer isolierten HP-Sensibilisierung wären nicht detektiert worden (BP-/HP+, *falsch-negativ*; 7x SPT_{Hasel} = I, 8x SPT_{Hasel} \geq II).

Die BP-Sensibilisierung betrug per definitionem 0%. Die HP-Sensibilisierung lag bei 2,8%, 97,2% waren nicht HP-sensibilisiert.

SPT_{Birke} = I; n = 152 (13,4%; Tabelle 10):

45 der 152 Patienten waren HP- (SPT_{Hasel} = 0). Hiervon konnte in 20 Fällen eine BP-Sensibilisierung serologisch belegt werden (BP+/HP-) und in 25 Fällen nicht (BP-/HP-).

Von den 76 Patienten mit einem SPT_{Hasel} von I wurden nach Durchführung der SD 41 als BP+/HP+, 5 als BP+/HP-, 29 als BP-/HP- und 1 als BP-/HP+ gewertet.

31 Patienten mit einem SPT_{Hasel} \geq II galten per Definition als HP+. Hiervon zeigten 26 Patienten serologisch ebenfalls eine BP-Sensibilisierung (BP+/HP+) und 5 nicht (BP-/HP+).

Gesamtbeurteilung: Zusammengenommen wurde 67-mal (44,1%) eine HP-Sensibilisierung über die Birkendiagnostik korrekt erfasst (BP+/HP+; *richtig-positiv*; 41x SPT_{Hasel} = I, 26x SPT_{Hasel} \geq II). 54-mal (35,5%) lag keinerlei Sensibilisierung vor (BP-/HP-; *richtig-negativ*; 25x SPT_{Hasel} = 0, 29x SPT_{Hasel} = I). In 25 Fällen (16,5%) hätte man aufgrund der vorliegenden BP-Sensibilisierung eine HP-Sensibilisierung annehmen 'müssen' (BP+/HP-; *falsch-positiv*; 20x SPT_{Hasel} = 0, 5x SPT_{Hasel} = I). In 6 Fällen (3,9%) wäre eine HP-Sensibilisierung nicht erkannt worden (BP-/HP+; *falsch-negativ*; 1x SPT_{Hasel} = I, 5x SPT_{Hasel} \geq II).

Die BP-Sensibilisierung lag gemäß Definition bei 60,5%; die HP-Sensibilisierung bei 48,0%. 39,5% waren BP-; 52,0% waren HP-.

BP-/HP-Sensibilisierungen bei SPT _{Birke} -Werten von I unter Berücksichtigung der SD; n = 152											
SPT _{Hassel} von 0; n = 45				SPT _{Hassel} von I; n = 76				SPT _{Hassel} ≥ II; n = 31			
BP+		BP-		BP+		BP-		BP+		BP-	
44,4 % (n=20)		55,6 % (n=25)		60,5 % (n=46)		39,5 % (n=30)		83,9 % (n=26)		16,1 % (n=5)	
HP+	(HP-	HP+	HP-	HP+	HP-	HP+	HP-	HP+	(HP-	HP+	HP-
(n=0)	(n=20)	(n=0)	(n=25)	(n=41)	(n=5)	(n=1)	(n=29)	(n=26)	(n=0)	(n=5)	(n=0)
BP-Sensibilisierung bei SPT _{Birke} von I								60,5 % (n=92)			
Keine BP-Sensibilisierung bei SPT _{Birke} von I								39,5 % (n=60)			
HP-Sensibilisierung bei SPT _{Birke} von I								48,0 % (n=73)			
Keine HP-Sensibilisierung bei SPT _{Birke} von I								52,0 % (n=79)			

Tabelle 10: BP-/HP-Sensibilisierungen bei SPT_{Birke}-Werten von I**SPT_{Birke} = II; n = 157 (13,9%):**

Alle 157 Patienten galten als BP+.

Hiervon lag in 22 Fällen (14,0%) keine HP-Sensibilisierung (BP+/HP-; *falsch-positiv*, 13x bei SPT_{Hassel} = 0, 9x SPT_{Hassel} = I) vor.

In 135 Fällen (86,0%) konnte eine HP-Sensibilisierung bestätigt werden (BP+/HP+; *richtig-positiv*; 34x SPT_{Hassel} = I, 101x SPT_{Hassel} ≥ II).

Die BP-Sensibilisierung betrug per definitionem 100%. In 86,0% lag eine HP-Sensibilisierung vor, in 14,0% nicht.

SPT_{Birke} = III, n = 133 (11,8%):

Alle 133 Probanden wurden als BP+ gewertet.

In dieser Gruppe waren 15 Patienten (11,3%) HP- (BP+/HP-; *falsch-positiv*; 10x SPT_{Hassel} = 0, 5x SPT_{Hassel} = I) und 118 Patienten (88,7%) HP+ (BP+/HP+; *richtig-positiv*; 11x SPT_{Hassel} = I, 107x SPT_{Hassel} ≥ II).

Die BP-Sensibilisierung betrug per definitionem 100%. Die HP-Sensibilisierung lag bei 88,7%. 11,3% der Patienten waren HP-.

SPT_{Birke} = IV, n = 148 (13,1%):

Alle 148 Patienten wurden als BP+ eingestuft.

Hiervon waren 8 Patienten (5,4%) HP- (BP+/HP-; *falsch-positiv*; 5x SPT_{Hassel} = 0; 3x SPT_{Hassel} = I) und 140 Patienten (94,6%) HP+ (BP+/HP+; *richtig-positiv*; 5x SPT_{Hassel} = I, 135x SPT_{Hassel} ≥ II).

Die BP-Sensibilisierung lag laut Kriterien bei 100%; die HP-Sensibilisierung bei 94,6%. 5,4% waren nicht HP-sensibilisiert.

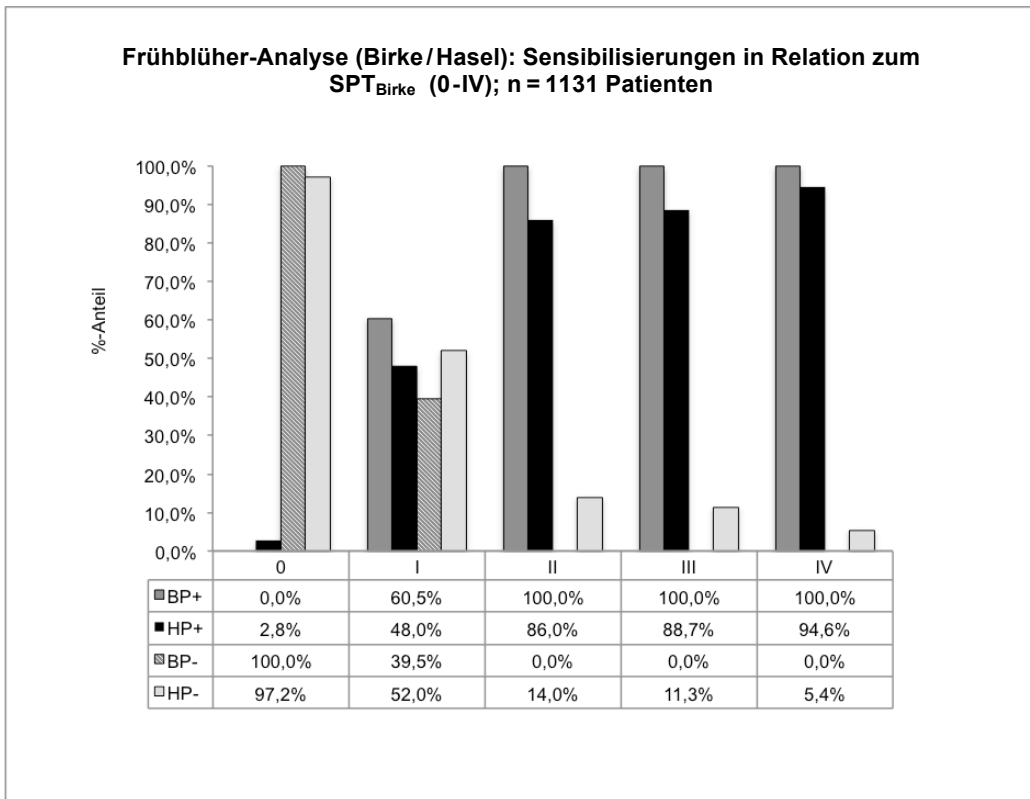


Abbildung 21: Frühblüher-Analyse (Birke/Hasel): Sensibilisierungen in Relation zum SPT_{Birke}

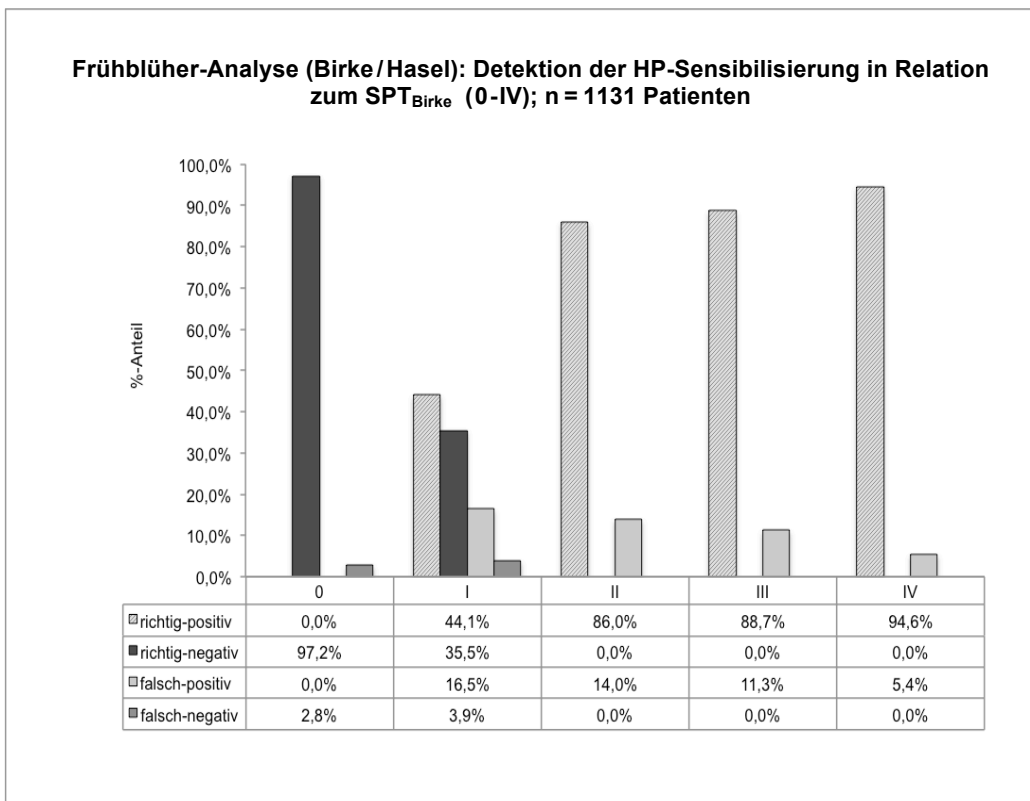


Abbildung 22: Frühblüher-Analyse (Birke/Hasel): Detektion der HP-Sensibilisierung in Relation zum SPT_{Birke}

Zusammenfassung (Abbildung 25):

Zusammenfassend ergab sich für das Kollektiv der 'Birke/Hasel'-Analyse (n = 1131) eine BP-Sensibilisierung von 46,9% (n = 530) und eine HP-Sensibilisierung von 42,5% (n = 481). In 601 Fällen (53,1%) bzw. 650 Fällen (57,5%) bestand keine BP- bzw. HP-Sensibilisierung (Abbildung 23).

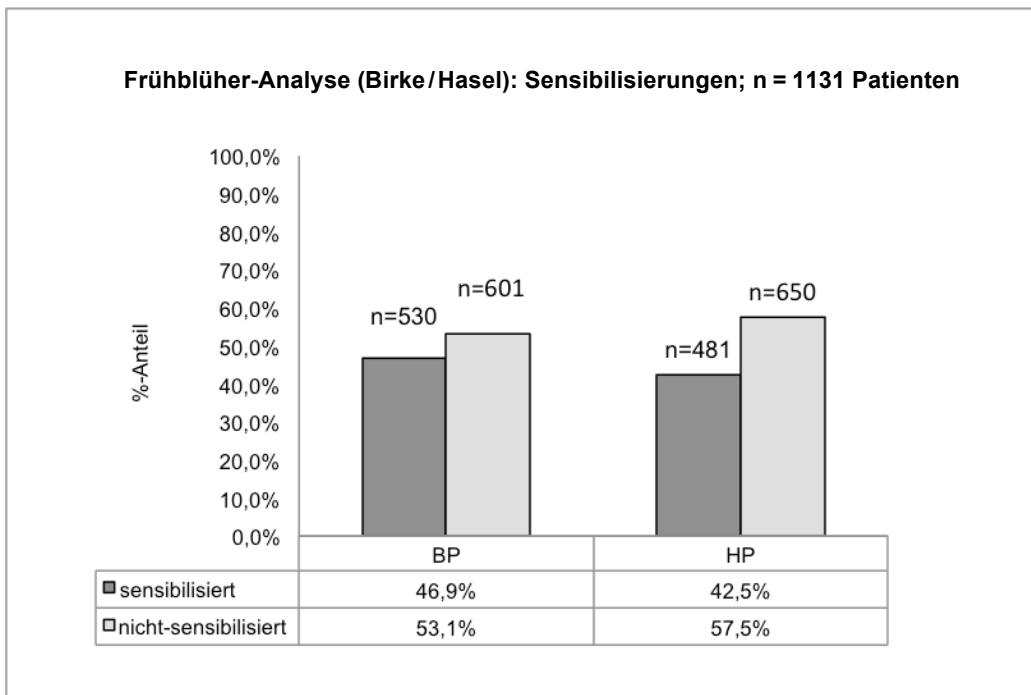


Abbildung 23: Frühblüher-Analyse (Birke/Hasel): Sensibilisierungen

In 1040 Fällen (92,0%) erfolgte in der Detektionsanalyse eine korrekte Einstufung der HP-Sensibilisierung (460x (40,7%) *richtig-positiv* und 580x (51,3%) *richtig-negativ*). In 91 Fällen (8,0%) war die Einstufung fehlerhaft (70x (6,2%) *falsch-positiv* und 21x (1,8%) *falsch-negativ*; Abbildung 24). Letztere, d.h. die 21 Fälle der 'nicht-detektierten, möglichen HP-Allergiker', werden in Kapitel 3.2.6. auf das Vorliegen einer HP-Allergie weiter überprüft.

Für die untersuchte Vorgehensweise konnte somit eine Sensitivität von 95,6% (95%-CI 89,8-100) sowie eine Spezifität von 89,2% (95%-CI 86,81-91,59) errechnet werden. Die FNR betrug 4,4%, die FPR 10,8%. Für den PPV sowie den NPV wurden 86,8% und 96,5% ermittelt. Die Korrekt- bzw. Falschklassifikationsrate betrug 92,0% bzw. 8,0%.

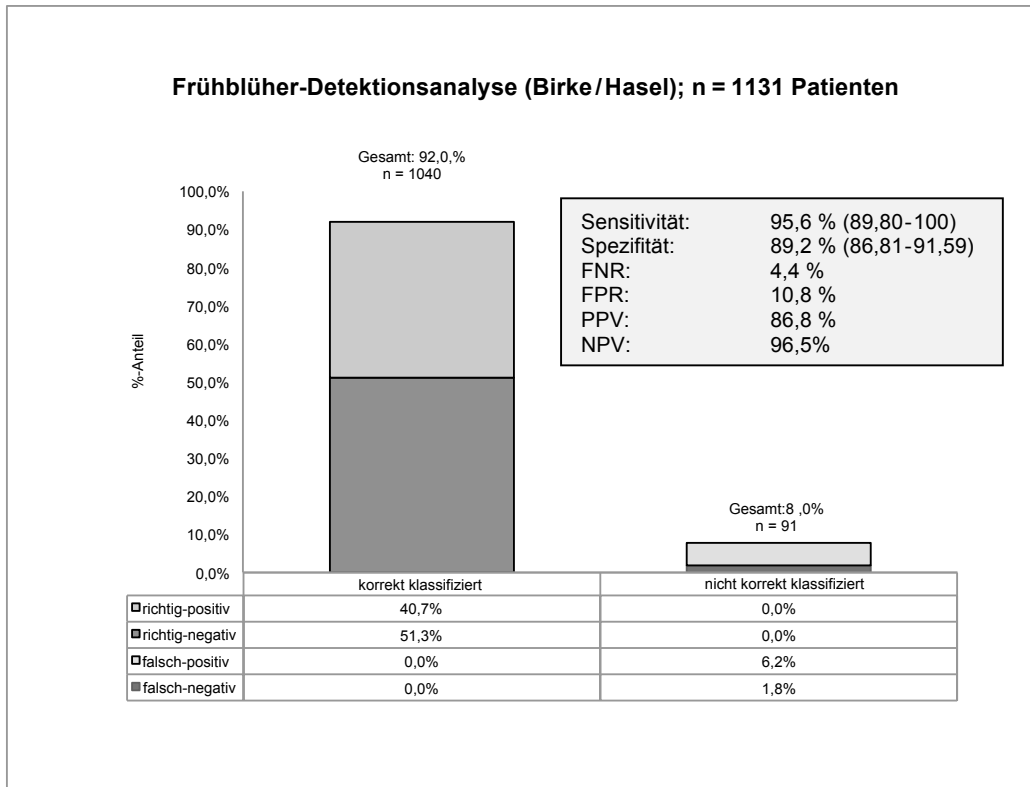


Abbildung 24: Frühblüher-Detektionsanalyse (Birke/Hasel)
 (richtig-positiv n = 460, richtig-negativ n = 580, falsch-positiv n = 70, falsch-negativ n = 21)

Gemäß Definition war ein 'Übersehen einer HP-Allergie' nur bei SPT_{Birke} -Werten von 0 und I möglich (n = 693). Unsere Ergebnisse zeigten, dass dies in 21 Fällen dieser Untergruppe zutraf (3,0%; falsch-negativ): 15 Patienten zeigten einen SPT_{Birke} von 0 und 6 Patienten einen SPT_{Birke} von I. (Dies entsprach einem Anteil von 1,3% bzw. 0,5% des Gesamtkollektivs (n = 1131)). Des Weiteren erfolgte bei 647 der 693 Patienten (93,4%) eine korrekte Einstufung (67x (9,7%) richtig positiv; 580x (83,7%) richtig-negativ). In 25 Fällen (3,6%) lag eine falsch-positiven Bewertung vor. D.h. eine fehlerhafte Eingruppierung fand sich in der Summe bei insgesamt 46 Patienten (6,6%).

Für die Untergruppe (SPT_{Birke} von 0 und I) ergaben sich folgende Testgütekriterien: Sensitivität 76,1% (95%-CI 67,19-85,01), Spezifität 95,9% (95%-CI 94,32-97,48), FNR 23,9%, FPR 4,1%, PPV 72,8%, NPV 96,5%, Korrektklassifikationsrate 93,4%, Falschklassifikationsrate 6,6%.

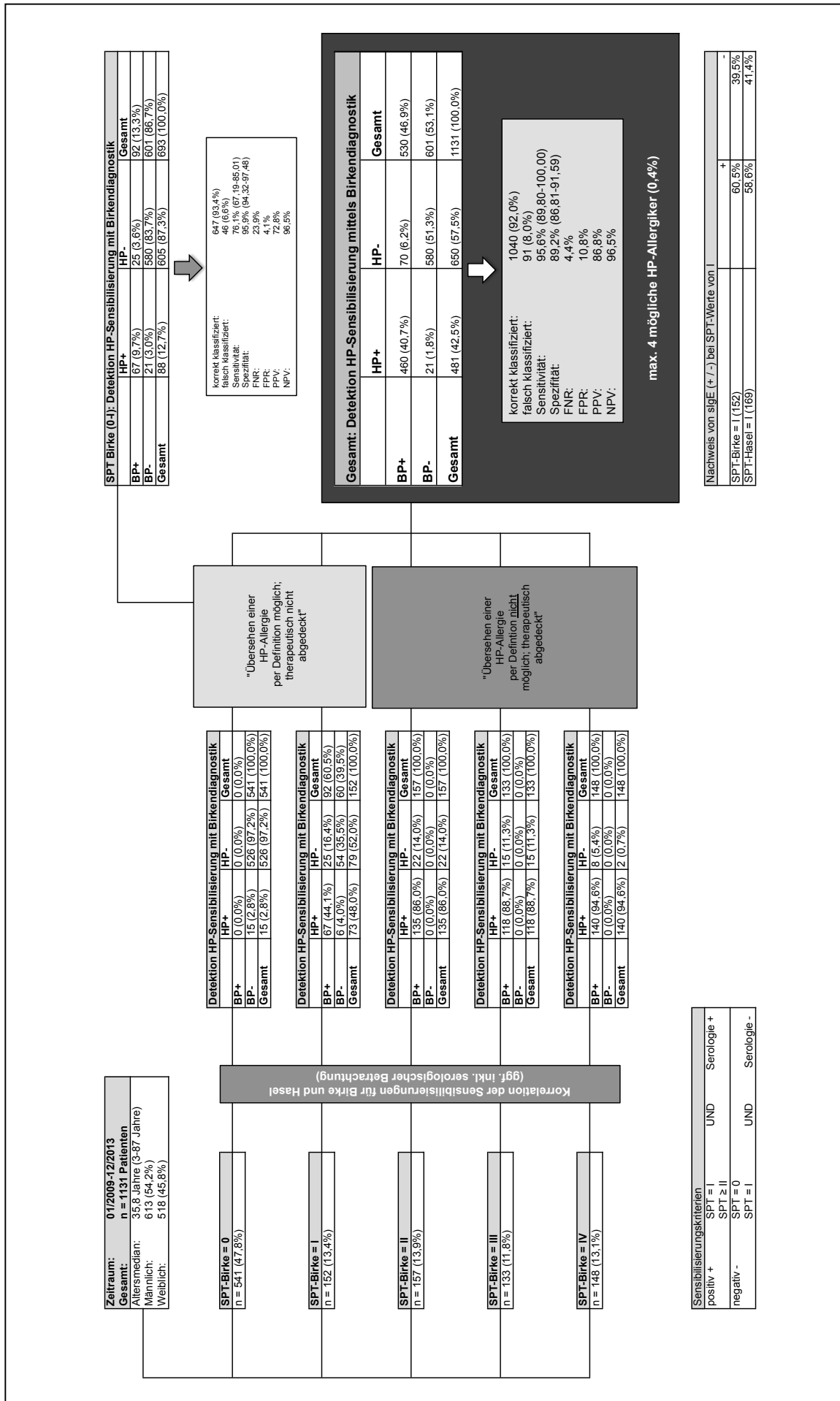


Abbildung 25: Frühblüher-Analyse (Birke/Hasel): Übersicht

3.2.5. Frühblüher-Analyse: Sensibilisierungsmuster und Detektion (Birke/Erle)

Im Folgenden wurde die 'Birke/Erle'-Gruppe analog zu den vorherigen Analysen ausgewertet. Sensibilisierungen bzw. *nicht*-Sensibilisierungen wurden mit BP+ und EP+ sowie BP- und EP- abgekürzt (Abbildungen 26 und 27).

SPT_{Birke} = 0; n = 541 (47,8%):

Von den 541 Patienten nicht BP-sensibilisierten Patienten waren 447 ebenfalls EP- (BP-/EP-). In der Gruppe mit einem SPT_{Erle} von I (n = 63) bestätigte sich in 7 Fällen serologisch eine EP-Sensibilisierung (BP-/EP+) und in 56 Fällen keine (BP-/EP-).

31 Patienten mit einem SPT_{Erle} \geq II galten als EP-sensibilisiert (BP-/EP+).

Gesamtbeurteilung: In Summe wäre bei 38 Patienten (7,0%) die EP-Sensibilisierung nicht erkannt worden (BP-/EP+; *falsch-negativ*; 7x SPT_{Erle} = I, 31x SPT_{Erle} \geq II). In 503 Fällen (93,0%) lag weder eine BP- noch eine EP-Sensibilisierung vor (BP-/EP-; *richtig-negativ*; 447x SPT_{Erle} = 0, 56x SPT_{Erle} = I).

Die BP-Sensibilisierung betrug per definitionem 0,0%. Die EP-Sensibilisierung lag bei 7,0%; 93,0% waren nicht EP-sensibilisiert.

SPT_{Birke} = I; n = 152 (13,4%; Tabelle 11):

26 Patienten waren EP- (SPT_{Erle} = 0). Hiervon lag in 12 Fällen eine serologisch gesicherte BP-Sensibilisierung vor (BP+/EP-) und in 14 Fällen nicht (BP-/EP-).

61 Patienten zeigten für beide Allergen einen SPT von I. Hiervon wurden 28 als BP+/EP+, 3 als BP+/EP-, 29 als BP-/EP- und 1 als BP-/EP+ gewertet.

In insgesamt 65 Fällen lag eine EP-Sensibilisierung vor (SPT_{Erle} \geq II). Hiervon zeigten 49 Patienten ebenfalls eine BP-Sensibilisierung (BP+/EP+) und 16 nicht (BP-/EP+).

Gesamtbeurteilung: Zusammengenommen wurde 77-mal (50,6%) eine EP-Sensibilisierung über die Birkendiagnostik korrekt erfasst (BP+/EP+; *richtig-positiv*; 28x SPT_{Erle} = I, 49x SPT_{Erle} \geq II). In 43 Fällen (28,3%) lag keinerlei Sensibilisierung vor (BP-/EP-; *richtig-negativ*; 14x SPT_{Erle} = 0, 29x SPT_{Erle} = I). 15-mal (9,9%) hätte man aufgrund der vorliegenden BP-Sensibilisierung eine EP-Sensibilisierung annehmen 'müssen' (BP+/EP-; *falsch-positiv*; 12x SPT_{Erle} = 0, 3x SPT_{Erle} = I). Bei 17 Patienten (11,2%) wäre eine EP-Sensibilisierung nicht erkannt worden (BP-/EP+; *falsch-negativ*; 1x SPT_{Erle} = I, 16x SPT_{Erle} \geq II).

Die BP-Sensibilisierung lag gemäß unserer Vorgaben bei 60,5%; die EP-Sensibilisierung bei 61,8%. 39,5% waren BP-; 38,2% waren EP-.

BP-/EP-Sensibilisierungen bei SPT _{Birke} -Werten von I unter Berücksichtigung der SD; n = 152											
SPT _{Erle} von 0; n = 26				SPT _{Erle} von I; n = 61				SPT _{Erle} ≥ II; n = 65			
BP+		BP-		BP+		BP-		BP+		BP-	
46,2% (n = 12)		53,8% (n = 14)		50,8% (n = 31)		49,2% (n = 30)		75,4% (n = 49)		24,6% (n = 16)	
EP+	EP-	EP+	EP-	EP+	EP-	EP+	EP-	EP+	EP-	EP+	EP-
(n=0)	(n=12)	(n=0)	(n=14)	(n=28)	(n=3)	(n=1)	(n=29)	(n=49)	(n=0)	(n=16)	(n=0)
BP-Sensibilisierung bei SPT _{Birke} von I								60,5% (n = 92)			
Keine BP-Sensibilisierung bei SPT _{Birke} von I								39,5% (n = 60)			
EP-Sensibilisierung bei SPT _{Birke} von I								61,8% (n = 94)			
Keine EP-Sensibilisierung bei SPT _{Birke} von I								38,2% (n = 58)			

Tabelle 11: BP-/EP-Sensibilisierungen bei SPT_{Birke}-Werten von I**SPT_{Birke} = II; n = 157 (13,9%):**

Alle 157 Patienten mit SPT_{Birke} = II galten als BP+.

Hiervon zeigten 12 (7,6%) keine Sensibilisierung gegen EP-Allergene (BP+/EP-; *falsch-positiv*; 5x bei SPT_{Erle} = 0, 7x SPT_{Erle} = I).

Eine EP-Sensibilisierung lag bei insgesamt 145 Patienten (92,4%) vor (BP+/EP+; *richtig-positiv*; 16x SPT_{Erle} = I, 129x SPT_{Erle} ≥ II).

Die BP-Sensibilisierung war per Definition 100%; In 92,4% lag eine EP-Sensibilisierung vor, in 7,6% nicht.

SPT_{Birke} = III, n = 133 (11,8%):

Auch hier wurden alle 133 Probanden als BP+ gewertet.

In dieser Untergruppe wiesen 7 Patienten (5,3%) keine EP-Sensibilisierung auf (BP+/EP-; *falsch-positiv*; 5x SPT_{Erle} = 0, 2x SPT_{Erle} = I), 126 Patienten (94,7%) waren EP+ (BP+/EP+; *richtig-positiv*; 8x SPT_{Erle} = I, 118x SPT_{Erle} ≥ II).

Die BP-Sensibilisierung betrug per definitionem 100%; die EP-Sensibilisierung lag bei 94,7%. 5,3% der Patienten waren EP-.

SPT_{Birke} = IV, n = 148 (13,1%):

Alle 148 Patienten wurden als BP+ eingestuft.

In 145 Fällen (98,0%) lag ebenfalls eine EP-Sensibilisierung vor (BP+/EP+; *richtig-positiv*; 4x SPT_{Erle} = I, 141x SPT_{Erle} ≥ II). 3 Patienten (2,0%) wären basierend auf der BP-Diagnostik fälschlicherweise als EP+ anzunehmen gewesen (BP+/EP-; *falsch-positiv*; 3x SPT_{Erle} = 0).

Die BP-Sensibilisierung lag gemäß der Kriterien bei 100%; die EP-Sensibilisierung bei 98,0%; 2,0% waren nicht EP-sensibilisiert.

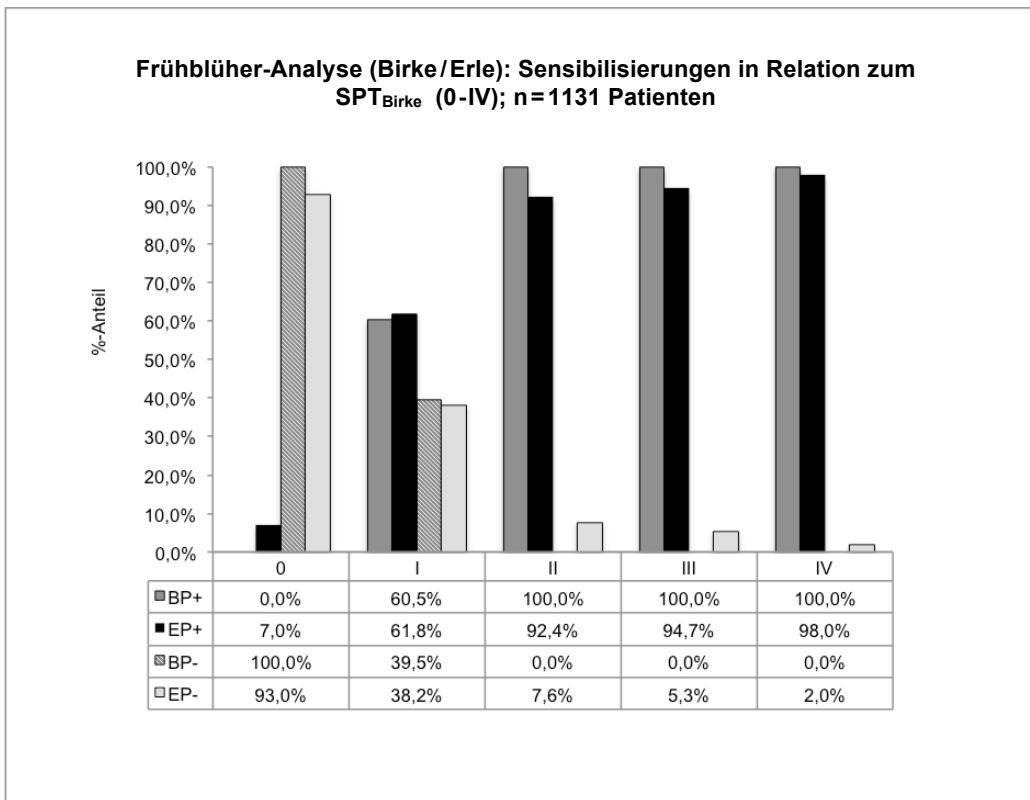


Abbildung 26: Frühblüher-Analyse (Birke/Erle): Sensibilisierungen in Relation zum SPT_{Birke}

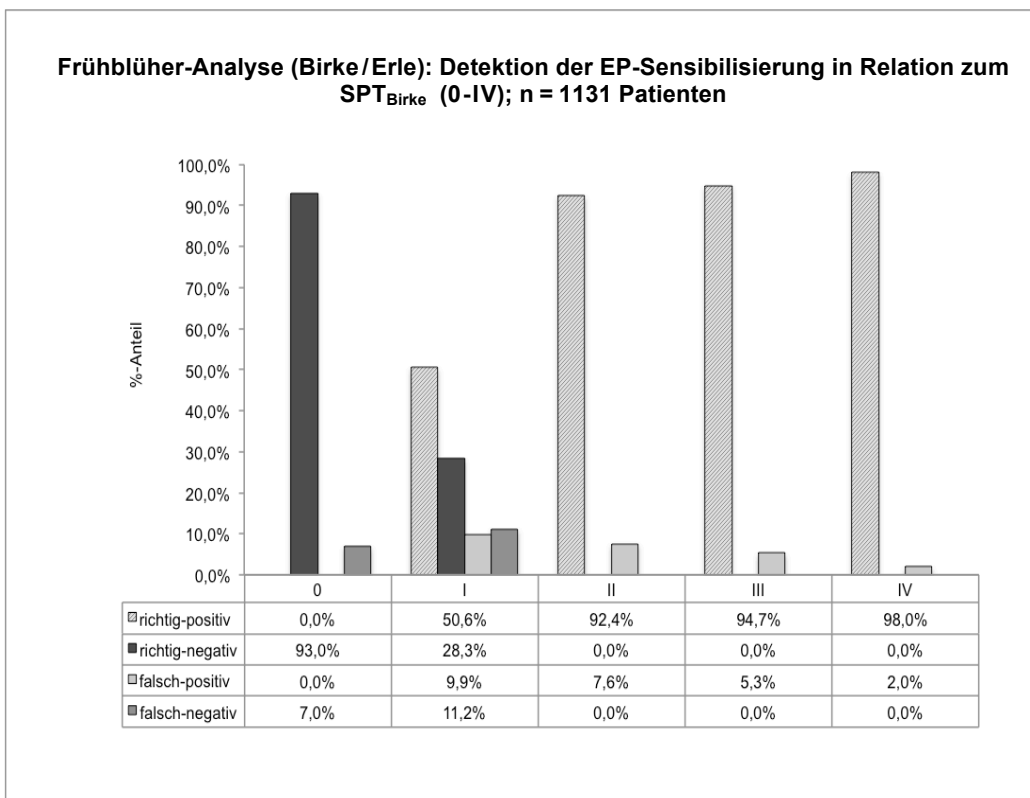


Abbildung 27: Frühblüher-Analyse (Birke/Erle): Detektion der EP-Sensibilisierung in Relation zum SPT_{Birke}

Zusammenfassung (Abbildung 30):

In der 'Birke-/Erle'-Analyse (n = 1131) betrug die BP-Sensibilisierung 46,9% (n = 530); 53,1% (n = 601) waren nicht BP-sensibilisiert. Die EP-Sensibilisierung lag bei 48,5% (n = 548); 51,5% (n = 583) waren nicht sensibilisiert (Abbildung 28).

Insgesamt 1039-mal (91,8%) erfolgte eine korrekte Einstufung (493x (43,6%) *richtig-positiv*; 546x (48,3%) *richtig-negativ*). In 92 Fällen (8,2%) war die Einstufung fehlerhaft (37x (3,3%) *falsch-positiv*; 55x (4,9%) *falsch-negativ*; Abbildung 29). Letztere werden in Kapitel 3.2.6. näher betrachtet und auf das Vorliegen einer EP-Allergie überprüft.

Für das gewählte Beurteilungsverfahren ergaben sich eine Sensitivität von 90,0% (95%-CI 87,44-92,48) sowie eine Spezifität von 93,7% (95%-CI 91,73-95,67). Die FNR betrug 10,0%, die FPR 6,3%, der PPV 93,0% und der NPV 90,8%. Die Korrektklassifikationsrate lag bei 91,8% und die Falschklassifikationsrate bei 8,2%.

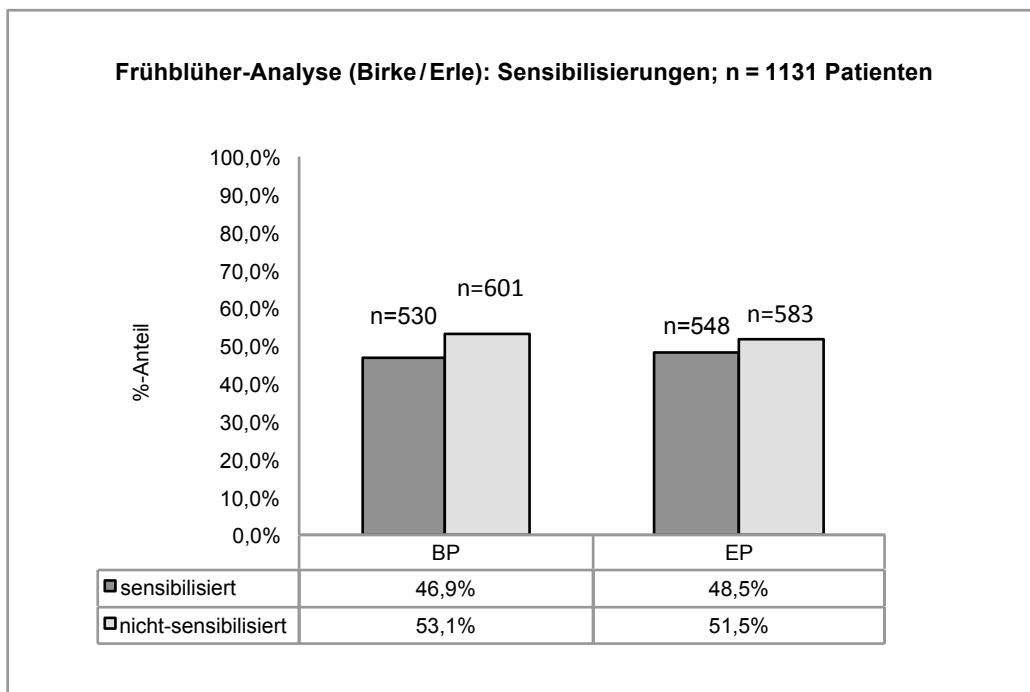


Abbildung 28: Frühblüher-Analyse (Birke/Erle): Sensibilisierungen

Ein 'Übersehen einer EP-Allergie' konnte gemäß der verwendeten Sensibilisierungskriterien nur bei SPT_{Birke} -Werte von 0 und I auftreten (n = 693). Innerhalb dieser Untergruppe kam es 55-mal (7,9%) zu einer *falsch-negative* Bewertung: 38 Patienten zeigten einen SPT_{Birke} von 0 und 17 Patienten einen SPT_{Birke} von I. (Dies entsprach einem Anteil von 3,4% bzw. 1,5% des Gesamtkollektivs (n = 1131)). Eine korrekte Einstufung fand bei insgesamt 623 (89,9%) Patienten statt (77x (11,1%) *richtig-positiv*; 546x (78,8%) *richtig-negativ*). In 15 Fällen (2,2%) erfolgte eine

falsch-positive Eingruppierung. Folglich waren insgesamt 70 (10,1%) fehlerhafte Klassifikationen zu verzeichnen.

In dieser Untergruppe betrug die Sensitivität 58,3% (95%-CI 49,89-66,71), die Spezifität 97,3% (95%-CI 95,96-98,64), die FNR 41,7%, die FPR 2,7%, die PPV 83,7% und die NPV 90,8%. Die Korrektklassifikationsrate lag bei 89,9% und die Falschklassifikationsrate bei 10,1%.

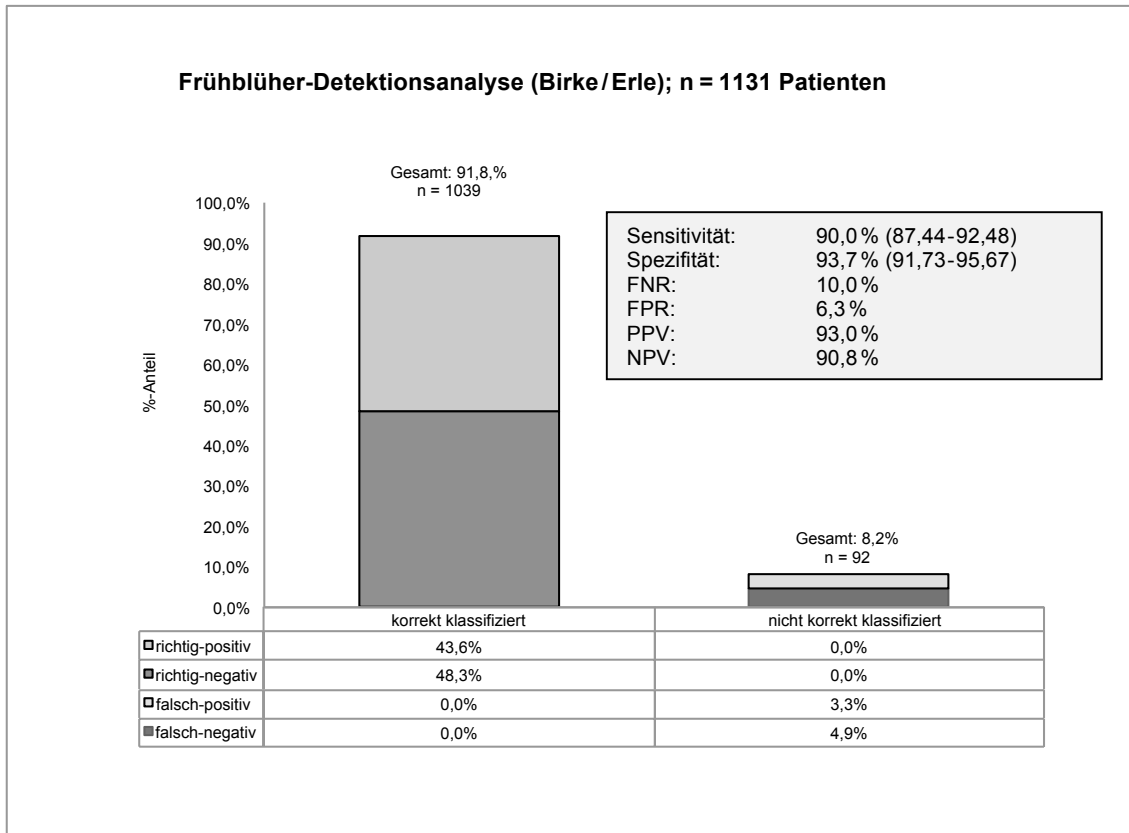


Abbildung 29: Frühblüher-Detektionsanalyse (Birke/Erle)
 (richtig-positiv n = 493, richtig-negativ n = 546, falsch-positiv n = 37, falsch-negativ n = 55)

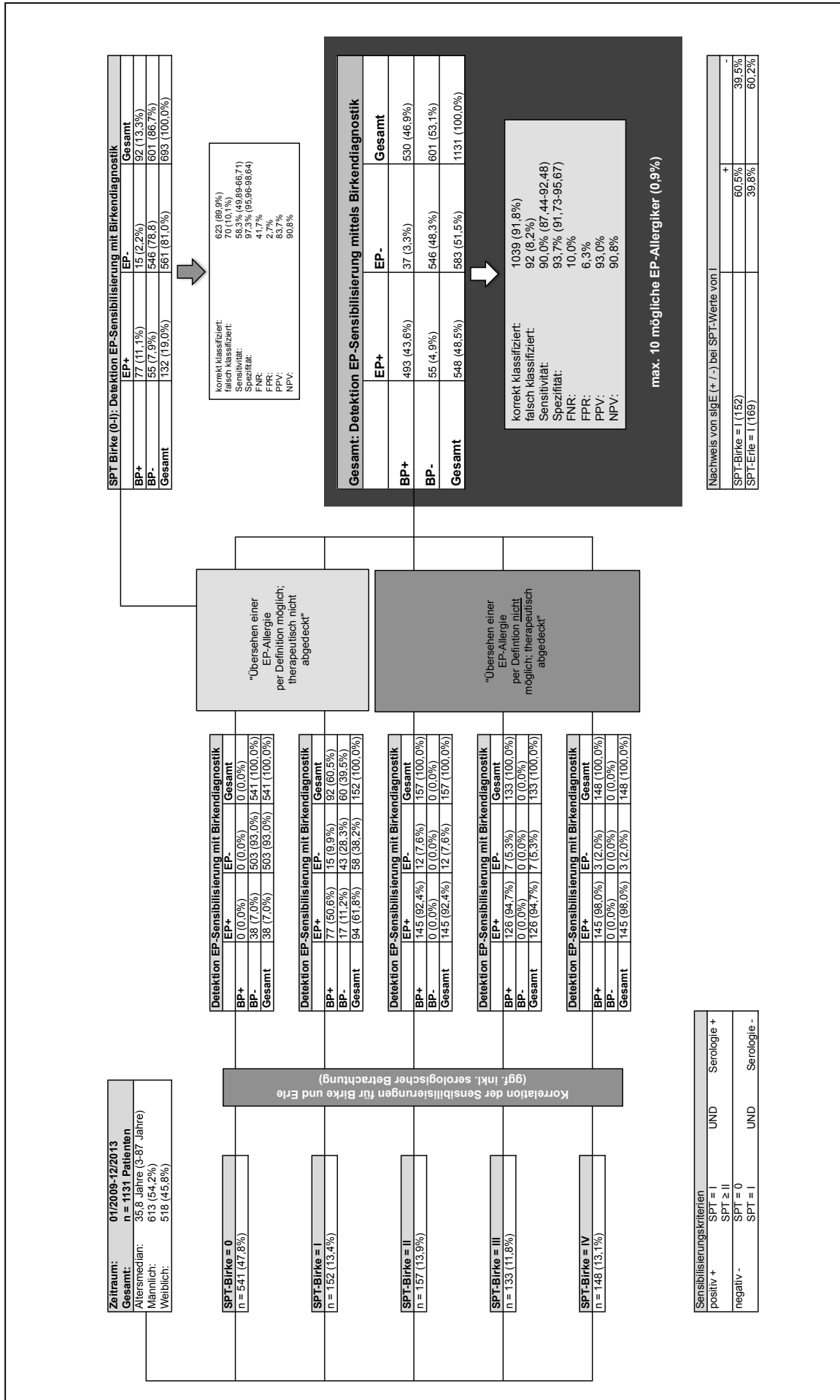


Abbildung 30: Frühblüher-Analyse (Birke/Erle): Übersicht

3.2.6. Frühblüher-Analyse: Mögliche Haselpollen- und/oder Erlenpollen-Allergiker

Analog zur Süßgräser-Analyse (siehe Kapitel 3.1.4.) erfolgte die Evaluation möglicher HP- oder EP-Allergiker mittels Korrelation des jeweils angegebenen Beschwerdezeitraums mit der Hauptblütezeit für Haseln und Erlen (siehe Abbildung 2, Kapitel 1.2.1.). Eine Panallergen- bzw. CCD-Sensibilisierung wurde nicht berücksichtigt.

Haselblüte: Mitte Dezember bis Mitte Mai bei einer Hauptblühperiode Ende Februar bis Mitte/Ende März

Erlenblüte: Mitte Dezember bis Ende Juni bei einer Hauptblütezeit Anfang/Mitte März

Frühblüher-Analyse (Birke/Hasel):

Insgesamt wurden 21 (4,4%) der 481 Patienten mit einer HP-Sensibilisierung nicht über die vorgeschlagene Birkendiagnostik erkannt. Dies entsprach einem Anteil von 1,8% des Gesamtkollektivs (Abbildung 25). 15-mal lag ein SPT_{Birke} von 0 vor (7x bei SPT_{Hasel} von I und positiver Serologie sowie 8x bei $SPT_{\text{Hasel}} \geq \text{II}$); 6-mal ein SPT_{Birke} von I ohne Nachweis von slgE (davon 1x bei SPT_{Hasel} von I und positiver Serologie sowie 5x bei $SPT_{\text{Hasel}} \geq \text{II}$).

- Bei 2 Patienten fehlten Daten zum Beschwerdezeitraum, sodass eine Beurteilung nicht möglich war.
- In 10 Fällen konnte eine HP-Allergie ausgeschlossen werden: 4-mal bei perenialen Beschwerden, 1-mal bei Beschwerden zu Beginn der Heizperiode und 5-mal bei Beschwerden ab Mai bis in die Sommermonate hinein.
- 3 Patienten mit Beschwerdebeginn im April wurden als *unwahrscheinliche HP-Allergiker* eingestuft, da zwar laut Pollenflugkalender HP auch im April messbar sein können, eine fehlende Symptomatik in der Hauptblütezeit (Februar/März) jedoch dagegen spricht. Zudem beklagten die Patienten Beschwerden bis in die Sommermonate hinein.
- 4 Patienten gaben Beschwerden im März (sowie in den Folgewochen) an und wurden als *mögliche HP-Allergiker* gewertet.

Somit wären bezogen auf das Gesamtkollektiv maximal 4 mögliche HP-Allergiker (0,4%) und bezogen auf die 481 HP-sensibilisierten Patienten 0,8% nicht mittels der vorgeschlagenen Birkendiagnostik erkannt worden. In allen 4 Fällen lag ein SPT_{Birke} von 0 in Kombination mit einem $SPT_{\text{Hasel}} \geq \text{II}$ vor. Dies entsprach einem prozentualen Anteil von 0,7% aller Patienten mit einem SPT_{Birke} von 0 ($n = 541$).

Frühblüher-Analyse (Birke/Erle):

Die Ergebnisse zeigten, dass es bei 55 Patienten (10,0%) der insgesamt 548 EP-sensibilisierten Patienten möglich gewesen wäre, eine 'EP-Allergie zu übersehen'. Dies entspricht einem Anteil von 4,9% des Gesamtkollektivs. 38-mal lag ein SPT_{Birke} von 0 vor (7x bei SPT_{Erle} von I und positiver Serologie sowie 31x bei $SPT_{\text{Erle}} \geq \text{II}$); 17-mal ein SPT_{Birke} von I bei fehlendem Nachweis von IgE (1x bei SPT_{Erle} von I und positiver Serologie sowie 16x bei $SPT_{\text{Erle}} \geq \text{II}$).

- In 6 Fällen war eine Überprüfung der klinischen Relevanz bei fehlenden Angaben zum Beschwerdezeitraum nicht möglich.
- In 23 Fällen konnte eine EP-Allergie anhand der Anamnese sicher ausgeschlossen werden (16x bei perenialen Beschwerden; 1x bei Beschwerden zu Beginn der Heizperiode und 6x bei Beschwerden in den Sommer- bis Herbstmonaten).
- Als *unwahrscheinliche EP-Allergiker* wurden 16 Patienten gewertet, da ihre allergische Symptomatik frühestens für den Monat Mai angegeben wurde und zudem in die Folgemonate hineinreichte.
- Lediglich bei 10 Patienten wäre eine *EP-Allergie als möglich* zu erachten gewesen (Beschwerdebeginn je 5x im März bzw. April). Keiner der Patienten beschrieb jedoch eine allergische Symptomatik zu Beginn oder Ende der Erlenblütezeit, vielmehr reichten die Symptome weit in die darauffolgenden Monate hinein.

Bezogen auf das Gesamtkollektiv der Frühblüher hätten anhand der vorgeschlagenen Birkendiagnostik 10 mögliche EP-Allergiker (0,9%) übersehen werden können. Dies entsprach einem Anteil von 1,8% der 548 EP-sensibilisierten Patienten. Insgesamt lag 7-mal ein SPT_{Birke} von 0 (sowie ein $SPT_{\text{Erle}} \geq \text{II}$) und 3-mal ein SPT_{Birke} von I (bei einem $SPT_{\text{Erle}} \geq \text{II}$). Dies entsprach einem prozentualen Anteil von 1,3% aller 541 Patienten mit einem SPT_{Birke} von 0 bzw. von 2,0% aller 152 Patienten mit einem SPT_{Birke} von I.

Frühblüher-Analyse: Gesamtbetrachtung möglicher Allergiker

Lediglich bei 3 Patienten (0,3% des Gesamtkollektivs) bestand der Hinweis auf eine mögliche, kombinierte HP- und EP-Allergie ohne BP-Sensibilisierung. Alle 3 Patienten wiesen bei einem SPT_{Birke} von 0 einen $SPT_{\text{Hasel und Erle}} \geq \text{II}$ auf.

3.2.7. Frühblüher-Analyse: Vorteile der SD bei SPT-Werten von I

Bei alleiniger Wertung einer Sensibilisierung ab einem SPT von I als positiv ergab sich, wie in Kapitel 3.2.2. und 3.2.3 berechnet, eine BP-Sensibilisierung von 52,2% (n = 590), eine HP-Sensibilisierung von 48,7% (n = 551) und eine EP-Sensibilisierung von 57,0% (n = 645). Abbildung 31 stellt die Sensibilisierungsraten nach Berücksichtigung der SD bei SPT-Werten von I dar. Hierdurch reduzierten sich diese auf 46,9% für BP (n = 530), auf 42,5% für HP (n = 481) sowie auf 48,5% für EP (n = 548).

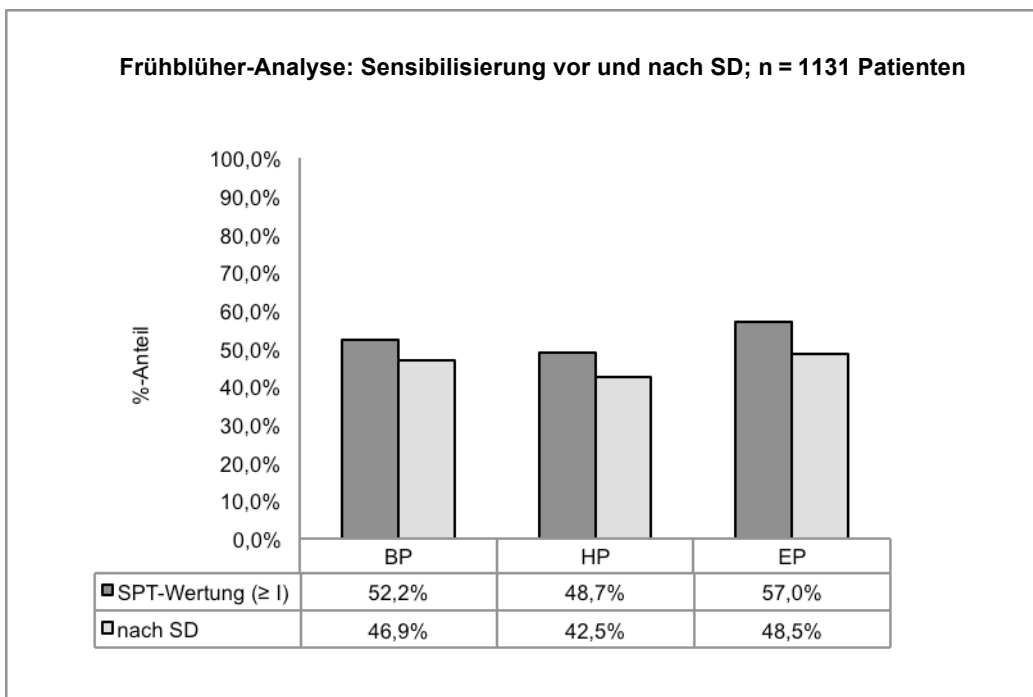


Abbildung 31: Frühblüher-Analyse: Sensibilisierungen vor und nach serologischer Diagnostik (SD)

- Bei einem SPT_{Birke} von I (n = 152) konnten mithilfe der SD bei rund zwei Dritteln (n = 92; 60,5%) sIgE nachgewiesen werden (Tabelle 8,9,10 und 11).
- Von den 169 Patienten mit einem SPT_{Hasel} von I wurde in 99 Fällen (58,6%) eine Sensibilisierung gegen Haselallergene bestätigt (Tabelle 8 und Daten aus Kapitel 3.2.4.).
- In der Gruppe der Patienten mit einem SPT_{Erle} von I (n = 161) wiesen 64 Patienten (39,8%) eine Sensibilisierung gegen EP auf (Tabelle 9 und Daten aus Kapitel 3.2.5.).
- Mithilfe des Nachweises von sIgE verringerte sich die Anzahl der als 'falsch-negativ' eingestuft Patienten bei der 'Birke/Hasel'-Analyse von 34 nach SPT auf 21 nach SD (siehe Kapitel 3.2.2. und 3.2.4.) und bei der 'Birke/Erle'-Analyse von 94 nach SPT auf 55 nach SD (siehe Kapitel 3.2.3. und 3.2.5.).

4. Diskussion

Die Diagnostik und Therapie allergischer Erkrankungen hat mit Klassifizierung und Charakterisierung von Major-, Minor- bzw. Panallergenen sowie durch die komponentenbasierte SD in den letzten 20-25 Jahren einen deutlichen Umbruch widerfahren und an Komplexität drastisch zugenommen. In Anbetracht des gestiegenen finanziellen Drucks ist eine kostenoptimierte, aussagekräftige und an die aktuellen Leitlinien und möglichen therapeutischen Optionen angepasste Diagnostik sinnvoll.

Allergien gegen Pollen der Fagales (z.B. Birke, Hasel und Erle) bzw. der Pooideae (z.B. Wiesenlieschgras und Roggen) zählen in den gemäßigten Breiten Mitteleuropas in den Frühjahrs- bzw. Sommermonaten zu den Hauptverursachern polleninduzierter Allergien. Die Allergenhomologie sowie die -kreuzreaktivität innerhalb dieser Gruppen lässt vermuten, dass – ähnlich wie es bereits standardmäßig in der SD erfolgt und in ersten vielversprechenden Studien zur SIT gezeigt werden konnte – auch auf SPT-Ebene eine sinnvolle Reduktion der Testallergene im Sinne der 'Leitpflanzenregelung der homologen Gruppen' möglich ist (siehe Kapitel 1.3.).

4.1. Diskussion Patienten, Material & Methodik

4.1.1. Patientengut

Wie in Kapitel 2.1. und 2.2. beschrieben erfolgte die Patientenauswahl retrospektiv aus der 'allergologischen Datenbank' des Allergielabors der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der LMU. Alle im Rahmen dieser Promotion analysierten Patienten unterzeichneten vorab eine schriftliche Einverständniserklärung zur Archivierung und Verwendung ihrer Daten zu Studienzwecken. Voraussetzung für den Einschluss in unsere Studie waren – basierend auf den definierten Sensibilisierungskriterien (siehe Kapitel 2.4.1.) – ein vollständiger diagnostischer Datensatz bestehend aus den jeweiligen SPT-Werten, ergänzt durch Ergebnisse der SD bei SPT-Werten von I. Für die Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass es sich bei den untersuchten Individuen um ein stark selektiertes Patientengut handelte: Der Großteil der Personen, die sich zur weiterführenden Diagnostik in unserer Allergiesprechstunde vorstellten, hatte vorab eine HNO-ärztliche-Untersuchung in unserer Klinik durchlaufen und bei V.a. eine allergieassoziierte Beschwerdesymptomatik im HNO-Bereich einen in-vitro-Screening-Test auf das Vorliegen von IgE gegen die wichtigsten Aeroallergene erhalten (ImmunoCAP®-SX1 Inhalationsscreen gegen Allergenen von Dermatophagoides pteronyssinus, Katzen- und Hundeschuppen, Wiesenlieschgras, Roggen, Cladosporium herbarum, Birke und Beifuß [104]). Bei positivem Screeningbefund wurde die Vorstellung in unserer Allergiesprechstunde zur weiteren Abklärung empfohlen. Darüberhinaus erfolgten fachärztliche Direktzuweisungen bei V.a. das Vorliegen einer Inhalationsallergie. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass Kinder mit aller-

gischen Beschwerden in der Regel im Rahmen des 'interdisziplinären AllergieZENTRUMS der LMU' durch die Allergieambulanz der hiesigen Kinderklinik betreut werden. Patienten mit ausgeprägtem allergischen Asthma bronchiale wiederum werden vorwiegend durch die pneumologischen Kollegen des Zentrums behandelt. Die gewonnenen Ergebnisse beziehen sich daher auf jugendliche und erwachsene, potentielle Allergiker, welche zumeist unter Beschwerden einer Inhalationsallergie litten (in den meisten Fällen unter einer allergischen Rhinokonjunktivitis, vorwiegend ohne begleitende asthmatische Symptomatik) und nicht auf die Gesamtheit der Allergiker oder die Allgemeinbevölkerung. Der Großteil der Patienten stellte sich im Alter von 20 bis 40 Jahren in unserer Ambulanz vor. Die Geschlechterverteilung war ausgewogen (siehe Kapitel 3.1.1. und 3.2.1.).

4.1.2. Material & Methodik

Die an der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der LMU seit vielen Jahren etablierte, standardisierte 'Stufendiagnostik der Allergie-Sprechstunde' (siehe Abbildung 6, Kapitel 2.3.) zum Beleg von Sensibilisierungen und zum Nachweis von Allergien entspricht in Ablauf, Durchführung und Bewertung der Ergebnisse sowie im Hinblick auf die sich anschließenden therapeutischen Umsetzungen den aktuell gültigen Standards der Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI): 1.) 'Leitlinien zur Durchführung von Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen' [12], 2.) 'AWMF-Leitlinie zur in-vitro-Allergiediagnostik' [14] und 3.) Leitlinie zur (allergen-)spezifische Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen' [13].

Pricktestung

Trotz der zunehmenden Bedeutung der komponentenbasierten SD für die allergologische Diagnostik gilt der einfach durchzuführende, sofort auswertbare, leicht reproduzierbare sowie risikoarme SPT weltweit noch immer als 'Basisdiagnostikum der Wahl zur Erfassung von Soforttyp-Allergien'. Der große Vorteil des SPT im Vergleich zur SD besteht in der Option, zeitgleich und kostengünstig eine Vielzahl von Allergenen testen zu können. Gemäß der 'Leitlinie zur (allergen-)spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen' ist der alleinige Nachweis einer Sensibilisierung im SPT bei eindeutig gesicherter klinischer Relevanz ausreichend, den Einsatz einer SIT zu rechtfertigen ([13], Abbildung 32).

Der Einsatz der Ableseschablone ermöglichte eine weitgehende Vergleichbarkeit unserer Befunde bei Bewertung der Testergebnisse durch diverse Ärzte. Die hierbei zur Interpretation der Hautreaktion verwendeten Millimeterangaben zur Beurteilung des mittleren Quaddeldurchmessers entsprachen denen der Deutschen Leitlinie [12]. Im Unterschied hierzu wurden die Befunde des SPT jedoch nicht mit '0, (+), + bis ++++', sondern mit '0,I bis IV' bezeichnet (siehe

Kapitel 2.3.1.). Zur Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft wurde zudem bei SPT-Werten von I ergänzend die SD zum Nachweis von sIgE durchgeführt (siehe Kapitel 3.1.5. und 3.2.7.).

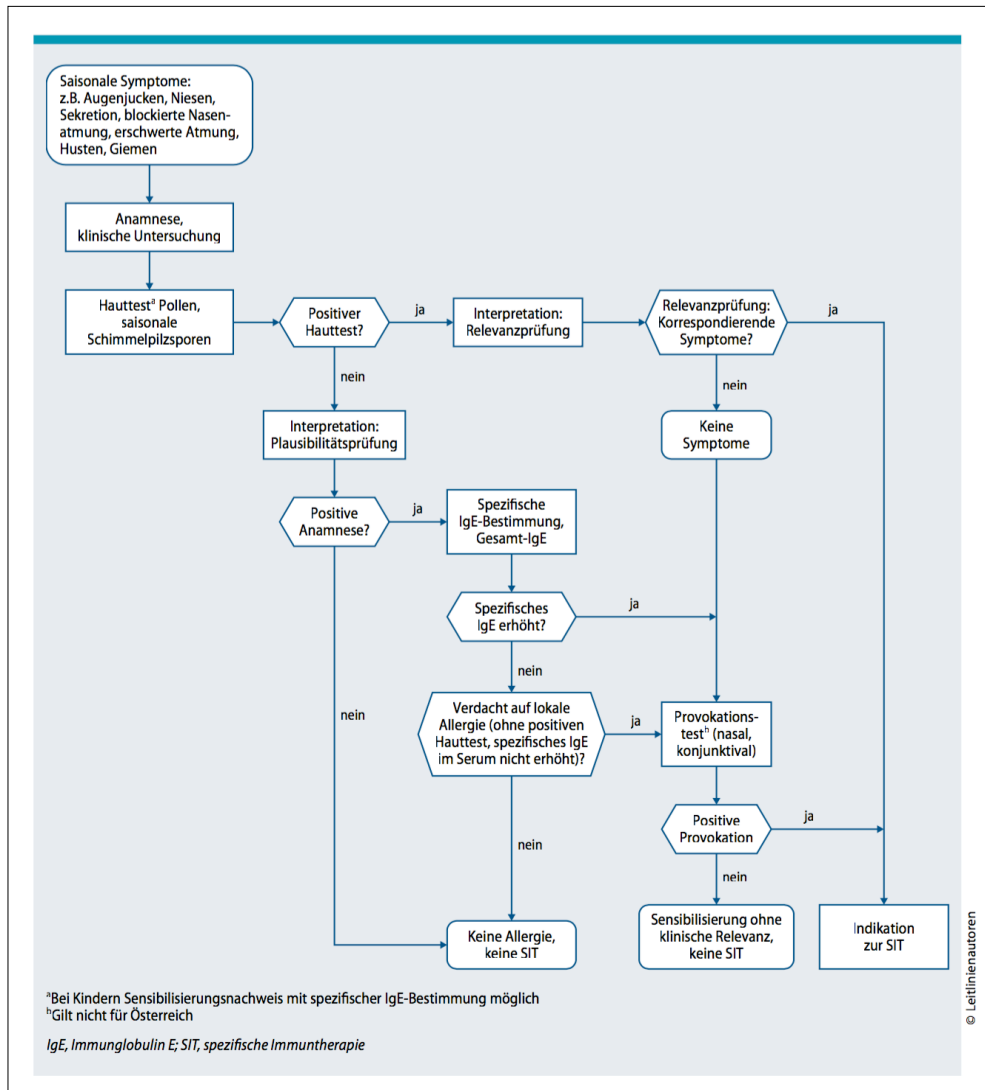


Abbildung 32: Diagnostik zur spezifischen Immuntherapie (SIT) mit saisonalen Allergenen (klinischer Algorithmus aus [13])

In der Regel sind die Pricktestlösungen in Relation zur allergischen Hautreaktion ausgelöst durch die Histamindihydrochlorid-Lösung des jeweiligen Herstellers standardisiert. Hierzu verwenden die Firmen eigene Referenzierungssysteme bzw. Standardisierungsmethoden (sogenannte 'in-house references'), die einen direkten Vergleich von Pricktestlösungen unterschiedlicher Produzenten quasi unmöglich machen [105]. Ein weiterer in den letzten Jahren stark diskutierter Kritikpunkt ist die Tatsache, dass bis dato keine Deklaration von Allergenbestandteilen bzw. der -konzentrationen erfolgen muss. Der Allergengehalt insbesondere im Hinblick auf die Einzelallergenkomponenten variiert stark in den Lösungen verschiedener Hersteller [106-108].

Auch ist die allergologische Bedeutung der einzelnen Allergene für die Auslösung von allergischen Beschwerden noch nicht im Detail geklärt: So zeigte zum Beispiel die Arbeitsgruppe um Westritschnig, dass die Majorallergene Phl p 1, Phl 2 und Phl p 5 5- bis 9-mal stärker eine Hautreaktion auslösen können als die Majorallergene Phl p 4 und Phl p 13 [109]. Fokke et al. wiesen 2009 einen eindeutigen Zusammenhang zwischen Quaddeldurchmesser im SPT und der Bet v 1-Konzentration der SPT-Lösung nach [107].

Es muss daher in Erwägung gezogen werden, dass es bei Nutzung von Mischpräparaten für den SPT (wie z.B. bei der von uns verwendete Gräsermischung, siehe Kapitel 2.3.1.) zu einer relevanten Konzentrationsminderung der für die allergische Hautreaktion bedeutsamen Allergene kommen kann. Folglich ist es möglich, dass trotz bestehender Sensibilisierung ein negativer SPT zu beobachten ist.

Unsere Studienresultate zeigen, dass der ergänzende Einsatz eines RP-Extraktes bzw. von HP- oder EP-Extrakten nicht notwendig ist (siehe Kapitel 4.2.). Unter Berücksichtigung der vorliegenden Ergebnisse, dem Wissen um Allergenhomologie und Kreuzreaktivität (siehe Kapitel 1.2., 1.3. und 3.) sowie der Gefahr einer Konzentrationsminderung relevanter Allergene bei Nutzung von Mischpräparaten ist daher zu hinterfragen, ob nicht ausschließlich auf Monopräparate in der Pricktestung zurückgegriffen werden sollte. Eine Analyse zur diagnostischen Aussagekraft von Gräserpollen- bzw. Frühblüherpollen-Mischpräparaten im Vergleich zu Monopräparaten im SPT war jedoch nicht Gegenstand unserer Untersuchung.

Ziel der Einstufung von Testallergenen als Arzneimittel im Sinne des AMG [2, 6] war es, Qualitätsstandards für Allergenprodukte zu etablieren, die eine zuverlässige diagnostische Aussagekraft aller zugelassenen Präparate gewährleisten. Die von uns verwendeten SQ-Pricktestlösungen der Firma ALK-Abelló (Hørsholm, Dänemark) sind gemäß mündlicher Herstellerangaben bereits seit 1985 in unveränderter Form zugelassen und beim PEI registriert [11].

Serologische Diagnostik (SD) – spezifische IgE-Bestimmung

Die SD ist mittlerweile zu einem festen Bestandteil in der Routinediagnostik allergischer Erkrankungen geworden. Das in-vitro-Testverfahren weist, in der Regel unter Verwendung von Nativextrakten und rekombinanten Einzelallergenkomponenten, sIgE nach. Auf diese Weise kann zwischen einer allgemeinen Sensibilisierung gegen das Nativextrakt, einer Primärsensibilisierung gegen Majorallergene oder auch einer Sensibilisierung gegen Minor- bzw. Panallergene unterschieden werden. Ziel ist es, ein patientenspezifisches Sensibilisierungsmuster zu erstellen und damit eine individuelle Risikobewertung vorzunehmen (z.B. bezüglich des Auftretens von Kreuzreaktivitäten im Sinne von assoziierten Nahrungsmittelallergien oder der Gefahr einer anaphylaktischen Reaktion bei Allergenexposition; [90]).

Grundsätzlich werden der SPT und die SD in ihrer Bedeutung für sich möglicherweise anschließende, antiallergische Maßnahmen als nahezu gleichwertig eingestuft (Abbildung 32, [13]), al-

lerdings ist die SD mit einem deutlich höheren zeitlichen, finanziellen sowie apparativen Aufwand verbunden. Primär indiziert ist sie in Fällen einer schwer durchführbaren Hauttestung wie zum Beispiel bei Hautveränderungen im Testareal, Vorliegen einer Urticaria facticia, Säuglingen und Kleinkindern, v.a. hochgradige Sensibilisierung mit Risiko einer anaphylaktischen Reaktion durch den SPT oder bei Einnahme von für die Durchführung des SPT kontraindizierter Medikamente. Sekundär eingesetzt werden kann die SD a) bei Unstimmigkeiten zwischen klinischer Symptomatik und Hauttestbefund oder b) in Einzelfällen zur Abschätzung des Risikopotentials einer Sensibilisierung [14, 90]. Insbesondere bei der Einstufung des individuellen Risikos für das Auftreten schwererer allergischer Reaktionen ist die komponentenbasierte SD dem SPT deutlich überlegen (z.B. bei der individuellen Ausprägung einer Erdnuss-Allergie, [110]).

Die Frage, ob rekombinant hergestellte Allergenkomponenten aufgrund ihrer gleichbleibenden Qualität und ihrer guten Quantifizier- sowie Standardisierbarkeit den Nativpräparaten vorzuziehen sind, ist aktuell Gegenstand vieler Diskussionen und Studien. Ein immer wiederkehrender Kritikpunkt ist, dass rekombinante Allergene die komplexe Struktur nativer Allergene nicht 1:1 wiedergeben und so eventuell das Allergenpotential beeinflussende Strukturen (z.B. Allergenisoforment²⁶) bei der Reduktion auf Einzelkomponenten verloren gehen könnten [14, 111, 112]. Wie auch bei der Herstellung von Pricktestlösungen verwenden die Hersteller zur Produktion ihrer Testallergene für die SD eigene Qualitäts- und Referenzierungsstandards. Hierbei steht v.a. die IgE-Bindungskapazität des nativen oder rekombinanten Allergens im Fokus. Ein Vergleich von Produkten verschiedener Firmen ist somit nahezu unmöglich. Somit ist auch hier von einer möglichen, *'präparateabhängigen diagnostischen Lücke'* auszugehen, d.h. dass die für den Patienten relevanten Allergenstrukturen nicht in ausreichender Konzentration in der Lösung vorhanden sein könnten und folglich Sensibilisierungen möglicherweise nicht erfasst werden. Auch wurden die einzelnen in-vitro-Testverfahren diverser Firmen bisher nicht untereinander referenziert. Ein direkter Vergleich der Resultate ist daher nicht möglich. Nur vereinzelt finden sich Studien, welche verschiedene in-vitro-Methoden miteinander vergleichen [14; 113].

Ziel der gegenwärtigen Forschung ist es u.a., meßtechnische Verfahren zu entwickeln, die eine Vergleichbarkeit von Allergenkonzentrationen in Präparaten verschiedener Hersteller und somit eine *'internationale Standardisierung'* zu ermöglichen: Das im Jahr 2001 durch die Europäische Union initiierte *'CREATE Project'*²⁷ hat es sich zur Aufgabe gemacht, international gültige Standards für gereinigte Allergenprodukte sowie zu deren Allergengehalt zu benennen und verschiedene serologische Testverfahren im Hinblick auf ihre Spezifität, Sensitivität sowie Reproduzierbarkeit miteinander zu vergleichen. Zudem wurde die Anwendung von rekombinanten Allergenen als Referenzmaterial im ELISA als messtechnisches Verfahren zum Vergleich von Allergenprodukten untersucht [105,114].

²⁶ Isoform: Ähnliche Expressionsvarianten eines Gens, einer RNA oder eines Proteins mit kleineren bis größeren strukturellen Unterschieden, welche eine leichte oder auch deutliche Veränderung der biologischen Aktivität mit sich bringen können.

²⁷ vollständiger Titel der EU-Studie *'CREATE Project'*: Development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification. Acronym: CREATE

Die Arbeitsgruppe um Kaul et al. beschäftigte sich mit genannter Problematik und stellte 2016 zwei Sandwich-ELISA-Testverfahren zur vergleichenden Messung des Hauptallergen-Gehaltes Bet v 1 aus Birkenpollen in unterschiedlichen Allergenprodukten vor [115].

Das von uns verwendete ImmunoCAP[®]-System der Firma Thermo Fisher SCIENTIFIC (Freiburg, Deutschland) mit den hierzu passenden ImmunoCAP[®]-Testlösungen zählt seit vielen Jahren zu den qualitativ hochwertigsten in-vitro-Testsystemen. Es wird weltweit regelmäßig sowohl in der täglichen Routinediagnostik als auch in klinischen Studien eingesetzt [14, 98, 116-118]. Gleeson et al. evaluierten 1996 an 167 Kindern (7,5-12 Jahre) die ImmunoCAP[®]-Ergebnisse für Allergene aus Hausstaubmilben, Schimmelpilzen, Gräsern und Katzenepithelien in Relation zu den individuellen SPT-Ergebnissen und fanden in 91% übereinstimmend positive Testergebnisse. Diese waren bei Vorhandensein einer klinischen Symptomatik deutlich häufiger zu beobachten [119].

Sensibilisierungskriterien

Während ein negativer SPT eine IgE-vermittelte Allergie recht sicher ausschließen kann [12, 120, 121], korreliert eine positive Reaktion im SPT nicht immer eindeutig mit allergischen Beschwerden:

Unter anderem ermittelten Burbach et al. im Rahmen einer Teilanalyse der europaweit ausgerichteten Pricktest-Studie unter Federführung des GA²LEN-Netzwerkes (17 beteiligte Zentren in 14 europäischen Ländern) symptomatische Aeroallergensensibilisierungen in Deutschland gegen GP, BP, HP und EP von knapp über 90%. In Abhängigkeit von Testland und -allergen zeigten sich jedoch deutliche prozentuale Unterschiede in den symptomatischen Sensibilisierungsraten [30].

Eine weitere Unteranalyse aus dem Jahr 2013 bewertete an 3068 Patienten den Zusammenhang zwischen dem mittleren Quaddeldurchmesser im SPT gegen die häufigsten Aeroallergene²⁸ und dem Vorliegen allergischer Beschwerden [122]: Grundsätzlich konnte für alle getesteten Allergene (bis auf *Aspergillus fumigatus*) gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit, unter allergischen Beschwerden zu leiden, mit Zunahme des Quaddeldurchmessers im SPT signifikant anstieg (Tabelle 12). Der größte Zusammenhang zwischen dem mittleren Quaddeldurchmesser (gewertet ab einem Quaddeldurchmesser von 3mm, d.h. einem SPT \geq I) und klinischer Symptomatik bestand für die Gräsermischung mit einem PPV von 89%. Für Birke, Hasel und Erle wurden ebenfalls gute Korrelationen nachgewiesen (PPV_{Birke} 82%; PPV_{Hasel} 76%, PPV_{Erle} 77%). Der differenzierten Betrachtung der in der Studie veröffentlichten Korrelationsgraphen (prozentualer Anteil symptomatischer Patienten in Relation zum mittleren Quaddeldurchmesser) war zu entnehmen, dass bei SPT-Werten von I der prozentuale Anteil der symptomatischen Patienten lediglich zwischen 55-70% lag (in aufsteigender Reihenfolge: Hasel,

²⁸ Gräsermischung, *Alternaria alternata*, *Parietaria*, Katze, Hund, Ambrosia, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, Birke, Erle, Hasel, *Blatella germanica*, *Dermatophagoides germanica*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, Plantane, Artemisia, Olive, Zypresse [122]

Erle, Birke, Gräser). Zudem konnten die Forscher für GP und BP einen signifikanten Zusammenhang eines positiven SPT mit rhinitischen Beschwerden bestätigen. Bei den frühblühenden Bäume (Birke, Erle, Hasel) fielen darüberhinaus deutliche europäische Unterschiede auf: Während in den nord- und zentraleuropäischen Ländern bei einer Sensibilisierung in der Regel von einer Allergie ausgegangen werden konnte, war diese in den Mittelmeerländern meist eher nicht klinisch relevant. Da bei Quaddeldurchmessern < 3mm (d.h. bei einem SPT von 0) gemäß der Studie von Bousquet et al. aus dem Jahr 2008 nur vereinzelt allergische Beschwerden zu beobachten sind [123], verzichteten die Untersucher in diesen Fällen sowohl auf die SD als auch auf eine weitere Relevanzprüfung.

Prozentualer Anteil der symptomatischen Patienten in Relation zum allergenspezifischen mittleren Quaddeldurchmesser (Ø: 3 mm-10 mm) sowie der PPV (%)					
Quaddeldurchmesser	3-4 mm	4-5 mm	5-6 mm	6-10 mm	PPV (%)
SPT-Wert *	I	II	III	IV	
Gräsermischung	ca. 70 %	ca. 80 %	ca. 85 %	> 90 %	89 %
Birke	ca. 60 %	ca. 65-70 %	ca. 75 %	ca. 80-90 %	82 %
Hasel	ca. 55 %	ca. 60 %	ca. 70 %	ca. 75-90 %	76 %
Erle	ca. 55-60 %	ca. 65 %	ca. 70-75 %	ca. 75-90 %	77 %

Tabelle 12: Näherungsweise Schätzung des prozentualen Anteils der Patienten mit allergischer Symptomatik in Relation zum allergenspezifischen, mittleren Quaddeldurchmesser sowie der PPV (%) (abgeleitet aus [122]); * SPT-Werte gemäß Tabelle 2 (siehe Kapitel 2.3.1.)

Bereits 1986 untersuchten Petersson und Kollegen die diagnostische Aussagekraft des SPT in Kombination mit SD und Anamnese im Verhältnis zu nasaler oder konjunktivaler Provokationstestung (NPT, KPT) für die Allergene Birke und Wiesenlieschgras: Alle Parameter korrelierten signifikant miteinander ($p < 0,001$). Die Forscher zeigten, dass eine Kombination aus SPT und SD mit einer Sensitivität von 100% eine BP-Allergie und mit einer Sensitivität von 97% eine GP-Allergie nachweisen konnte. Unter Berücksichtigung des Beschwerdezeitraumes betrug die Sensitivität bis zu 100%. Die Spezifität für die Kombination aus SPT, SD und Anamnese betrug für beide Allergene 79% [124].

Auch die Arbeitsgruppe um Pastorello et al. analysierte in 2 Studien aus den Jahren 1988 und 1995 die diagnostische Aussagekraft allergologischer Tests (SPT, SD, NPT, KPT): Sie wiesen nach, dass die Ergebnisse aus SPT und SD bei Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis für GP- und BP-Allergene gut miteinander korrelierten und dass sowohl NPT als auch KPT (bei hoher Sensitivität und Spezifität) geeignet sind, zwischen einer Allergie und einer asymptomatischen Sensibilisierung zu differenzieren [125]. Für saisonale Allergene wie das Wiesenlieschgras oder auch die Birke ermittelten sie signifikante Cut-off-Werte für das ImmunoCAP®-System ($p < 0,001$), um zwischen Allergikern (positiver SPT mit korrelierender Symptomatik) und lediglich im SPT sensibilisierten Individuen unterscheiden zu können. Bei rund 97% der 'BP- und Wiesenlieschgrasallergiker' konnten IgE nachgewiesen werden. In der Gruppe der 'lediglich gegen diese Allergene sensibilisierten' Patienten wurden zu ca. 81% bzw. ca. 90% IgE

bestätigt. Die ermittelten Cut-off-Werte beider Allergene entsprachen für saisonale Allergiker einer CAP-Klasse 4 und für Sensibilisierte einer CAP-Klasse 3 (in Relation zu Tabelle 3, siehe Kapitel 2.3.2.). Hierbei handelte es sich zwar um einen *'rechnerisch signifikanten Unterschied'*, welcher – unserer Einschätzung nach – jedoch nicht als Entscheidungskriterium in der klinischen Routine sinnvoll einzusetzen ist [126].

Zwar wurde bereits in diversen wissenschaftlichen Studien versucht, 'Cut-Off-Werte' für SPT- bzw. slgE-Werte zur Differenzierung zwischen einer Allergie und einer stummen, d.h. asymptomatischen Sensibilisierung zu definieren, mehr als aufzuzeigen, dass die Wahrscheinlichkeit unter allergischen Beschwerden zu leiden mit Zunahme des Quaddeldurchmessers bzw. der slgE-Konzentration ansteigt, gelang bisher jedoch nicht [14, 90].

Der Frage, welcher Testmethodik zu o.g. Differenzierung möglicherweise der Vorzug zu geben ist, widmete sich Gabriele de Vos in ihrem Review-Artikel aus dem Jahr 2014. Sie beurteilte abschließend, dass 'SPT und SD sich ergänzen, nicht aber untereinander austauschbar seien, da sie zu häufig nicht miteinander übereinstimmen'. Bei alleiniger Nutzung eines Testverfahrens würde etwa *jeder 4. Allergiker als nicht sensibilisiert* diagnostiziert werden [127]. Folglich kann nur bei eindeutiger Anamnese oder mittels Provokationstestung (nasal, konjunktival oder auch bronchial) eine klare Differenzierung zwischen einer klinisch relevanten Allergie und einer asymptomatischen Sensibilisierung erfolgen.

Basierend auf Resultaten einer Arbeitsgruppe unserer Klinik zum Einsatz rekombinanter Markerallergene in Kombination mit Nativextrakten in der Diagnostik von Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis gegen Baum- und Graspollen entschieden wir, dass der Nachweis von slgE gegen Allergene aus dem Nativextrakt und/oder gegen die jeweiligen Markerallergene ausreicht, eine in-vitro-Sensibilisierung nachzuweisen: Canis et al. zeigten, dass eine Kombination aus rBet v 1 in Kombination mit dem nativen Birkenextrakt mit einer Sensitivität von 99,2% Patienten mit einer allergischen Rhinokonjunktivitis gegen BP bzw. gegen die verwandten Baumpollen von Hasel oder Erle detektiert. Die Kombination aus dem nativem Wiesenlieschgras- bzw. RP-Extrakt und den rekombinanten Markerallergenen rPhl p 1 und rPhl p 5 identifiziert GP- bzw. RP-Allergien in mehr als 99% der Fälle [88].

Die zitierten Studien untermauern das von uns angewandte und empfohlene diagnostische Vorgehen:

- a) Patienten mit einem negativen SPT als *'nicht sensibilisiert'* zu betrachten,
- b) bei einem SPT von I zur Bestätigung einer Sensibilisierung, den Nachweis von slgE zu fordern sowie
- c) bei einem SPT \geq II auch ohne SD von einer slgE-vermittelten Sensibilisierung ausgehen zu dürfen.

Durch *'überlegten und gezielten Einsatz'* der komponentenbasierten SD (in unklaren Fällen, bei o.g. Primärindikationen oder auch zur Differenzierung zwischen Minor-, Major- und Panallergensensibilisierungen) wird die Aussagekraft der allergologischen Diagnostik erheblich verbes-

sert. Zudem werden die Kosten reduziert. Die zwingende Notwendigkeit einer differenzierten Interpretation der diagnostische Ergebnisse in Relation zu Beschwerdesymptomatik und Beschwerdezeitraum vor Einleitung einer antiallergischen Therapie (d.h. unabhängig von positiven Resultaten in SPT und/oder SD) bleibt weiterhin bestehen. Idealerweise sollte der Nachweis einer IgE-assoziierten Symptomatik für alle potentiell in Frage kommenden Allergene bei positivem SPT ergänzt und ggf. durch eine Provokationstestung validiert werden [14, 90].

4.2. Diskussion der Ergebnisse

Gegenstand der Untersuchung war es, Redundanzen im SPT zum Nachweis von Sensibilisierungen gegen GP-Allergene bzw. Allergene frühblühender Bäume zu ermitteln und somit möglicherweise Einsparpotential in der Pricktestung zur Diagnostik von Allergien aufzuzeigen.

Hierzu wurden die individuellen Sensibilisierungsmuster basierend auf den unter 2.4.1. genannten Kriterien miteinander korreliert und geprüft, ob die propagierte Gräserdiagnostik eine RP-Sensibilisierung bzw. ob die empfohlene Birkendiagnostik eine HP- bzw. EP-Sensibilisierung ausreichend sensitiv erfasst. Sensibilisierungen gegen weitere Aero- oder auch Nahrungsmittel- bzw. Panallergene wurden nicht berücksichtigt.

Die klinische Relevanz einer *'nicht-detektierten RP-, HP- oder EP-Sensibilisierung'* wurde abschließend in Bezug zur Beschwerdesymptomatik bewertet, um zu erfassen, wie häufig mit der beschriebenen Methodik eine *'isolierte RP-, HP- oder EP-Allergie'* übersehen worden wäre (siehe Kapitel 3.1.4. und 3.2.6.).

Der Anteil der als *'falsch-positiv anzunehmenden RP-, HP- bzw. EP-Sensibilisierten'* wurde ebenfalls ermittelt (d.h. der Anteil der isoliert GP- bzw. BP-Sensibilisierten). Dieser ist jedoch ohne weitere klinisch-therapeutische Bedeutung, da bei Vorliegen einer korrelierenden allergischen Symptomatik per se von einer GP- bzw. BP-Allergie ausgegangen werden muss, und unabhängig von einer RP- bzw. HP- oder EP-Sensibilisierung eine antiallergische Therapie eindeutig indiziert ist.

4.2.1. Süßgräser-(Gräser/Roggen)-Analyse

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die empfohlene Gräserdiagnostik ausreichend sensitiv und spezifisch ist (Sensitivität: ca. 98 %, Spezifität ca. 89%), eine RP-Sensibilisierung sicher zu detektieren (siehe Zusammenfassung Kapitel 3.1.3. und Abbildung 15):

Bereits im Pricktest bestand zu rund 74% eine absolute Übereinstimmung der Wertpaare. Wertete man, wie in den meisten Studien angewandt, einen $SPT \geq I$ als positiv, so bestand zu 59,3% eine Sensibilisierung gegen GP und zu 56,2% gegen RP. In 94,7% der Fälle stimmten die GP- und RP-Sensibilisierung überein (*richtig-positiv und richtig-negativ*). Bei 5,3% der Patienten bestand eine fehlerhafte Detektion (*falsch-positiv und falsch negativ*). Dies könnte bei

lediglich 12 isoliert RP-sensibilisierten Patienten, welche gemäß unserer Kriterien somit als *falsch-negativ* eingestuft wurden, therapeutisch relevant sein (d.h. Nichtbehandlung einer möglichen RP-Allergie). Der Anteil dieser 12, nach SPT isoliert RP-sensibilisierten Patienten entsprach mit 1,1% nur einem sehr geringen Anteil des Gesamtkollektivs. Eine isolierte GP-Sensibilisierung zeigte sich bei 4,2% der Patienten (n = 46). Es fiel auf, dass die meisten dieser 'isoliert RP- oder GP-sensibilisierten Patienten' einen SPT-Wert von I aufwiesen: 10 der 12 isoliert RP-sensibilisierten Patienten wiesen einen SPT_{Roggen} von I und 34 der 46 isoliert GP-sensibilisierten Patienten einen SPT_{Gräser} von I auf (siehe Tabelle 6, Kapitel 3.1.2.).

Die von uns nach Pricktestung berechnete Sensibilisierungsquote gegen GP (59,3%) entsprach den durch das GA²LEN-Netzwerk 2009 ermittelten europäischen Sensibilisierungsraten gegen GP (Range: 19,5% Italien bis 69,9% Dänemark), wobei jedoch der GA²LEN-Wert für Deutschland mit 37,9% deutlich unter unseren Ergebnissen lag [128]. Die höhere von uns ermittelte SPT-Sensibilisierungsquote ist am ehesten der Tatsache geschuldet, dass es sich in unserer Studie um ein stark selektiertes Patientengut handelte (Selektionsbias: Allergologische Diagnostik nur bei positivem Screening-Befund, siehe Kapitel 4.1.1.). Eine isolierte Betrachtung der RP-Sensibilisierung erfolgte in der zitierten Studie nicht.

Unter Berücksichtigung der serologischen Resultate bei SPT-Werten von I konnten wir zeigen, dass sich o.g. Sensibilisierungsquoten auf 54,9% für GP und auf 50,2% für RP reduzierten. Hierbei ist zu betonen, dass bei einem SPT_{Gräser} von I lediglich bei etwas weniger als der Hälfte der Patienten, bei einem SPT_{Roggen} von I nur etwa bei einem Drittel der Patienten sIgE nachgewiesen werden konnte (siehe Kapitel 3.1.5.).

Haahtela et al. beobachteten, dass bei einem SPT_{Gräser} von I sogar in rund 70% der Fälle eine 'symptomatische Sensibilisierung', d.h. eine Allergie zu erwarten ist. Die Bewertung erfolgte ausschließlich anhand der Anamnese. Eine sIgE-Bestimmung wurde in dieser Studie nicht durchgeführt [122]. Setzt man den Nachweis von sIgE für das Vorliegen einer Typ-I Allergie voraus, so liegen unsere Werte somit deutlich unter o.g. Beobachtung von Haahtela et al..

Der 'Prävalenz von Sensibilisierungen gegen Inhalations- und Nahrungsmittelallergene' widmete sich auch die DEGS1-Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland aus dem Jahr 2013. Hier wurden mittels SD Sensibilisierungsraten von 18,1% (95%-CI: 17,0-19,2%) gegen Wiesenlieschgras- und von 16,8% (95%-CI: 15,7-17,9%) gegen Roggenpollen ermittelt [129]. Die Ergebnisse dieser Untersuchung bezogen sich jedoch auf die gesamtdeutsche Bevölkerung im Alter von 18-79 Jahren und nicht wie in unsere Studie auf ein stark selektiertes Patientengut mit vermutlich vorliegender, allergischer Symptomatik (siehe Kapitel 4.1.1.). Zudem wurde die SD bei allen Probanden durchgeführt und nicht wie in unserer Arbeit lediglich bei SPT-Werten von I. SPT-Werte wurden in der DEGS1-Studie nicht berücksichtigt.

Die Detektionsanalyse unter Beachtung der serologischen Befunde ergab Übereinstimmungen von etwa 94% (*richtig-positive bzw. richtig-negative Bewertung der RP-Sensibilisierung über die Gräserdiagnostik*).

Zu rund 5% hätte aufgrund der nachgewiesenen GP-Sensibilisierung eine RP-Sensibilisierung angenommen werden müssen (*falsch-positiv*). Trotz dieser klaren Fehleinstufung ist dies jedoch ohne therapeutische Konsequenz (s.o.).

Per definitionem bestand nur bei einem SPT_{Gräser} von 0 oder I die Gefahr, einen isolierten RP-Allergiker nicht zu erfassen (n = 6; *falsch-negative Einstufung*, 4x bei SPT_{Gräser} von 0, 2x bei SPT_{Gräser} von I, siehe Kapitel 3.1.4.): Mit einem Anteil von etwa 0,5% des Gesamtkollektivs stellten diese '6 möglicherweise übersehenen RP-Allergiker' bereits ohne Korrelation mit dem Beschwerdezeitraum ein nahezu vernachlässigbares und sehr geringes Risiko dar. **Nach klinischer Beurteilung wären hiervon lediglich maximal 3 mögliche RP-Allergiker (0,3% des Gesamtkollektivs bzw. 0,5% der 553 RP-sensibilisierten Patienten) mittels der angewandten Diagnostik nicht erkannt worden. Angaben zu Ergebnissen aus Provokationstestungen zur abschließenden Verifizierung lagen uns leider nicht vor.**

Unter Berücksichtigung der diskutierten Ergebnisse und der Tatsache, dass zum Einen die RP-Flugzeit im Vergleich zur Gräserblüteperiode deutlich kürzer ausfällt (siehe Abbildung 2, Kapitel 1.2.1.) und zum Anderen die Reichweite der deutlich schwereren und größeren RP (RP-Größe: 52-65 µm, GP-Größe: 20-55 µm) mit etwa 0,5km wesentlich geringer ist [31], als die der GP (GP-Reichweite mehrere hundert Kilometer; [130]), muss davon ausgegangen werden, dass es sich bei einer '*isolierten RP-Sensibilisierung oder -allergie*' um einen Einzelfall handelt. Dieser betrifft vermutlich nur einige wenige Menschen. Es ist jedoch zu betonen, dass Roggen die einzige Getreideart ist, deren Pollen in großen Mengen in der Luft vorhanden sind. Zudem ist zu beachten, dass das allergene Potential der RP etwa 5-mal größer ist, als das der Wildgräser (wie z.B. des Wiesenlieschgrases; [130]). Studien bzw. Daten zur Prävalenz einer isolierten RP-Sensibilisierung bzw. -allergie fanden sich in der Literaturrecherche nicht.

Auch wenn die Wahrscheinlichkeit einer isolierten RP-Allergie vermutlich eine absolute Rarität darstellt, sollte im Fall einer unklaren, allergischen Symptomatik in den klassischen Monaten der RP-Flugzeit (Ende April bis Anfangs September mit einer Hauptblütezeit von Mai bis Juni) diese in Betracht gezogen und ggf. eine ergänzende serologische Diagnostik, besser noch eine Provokationstestung, veranlasst werden.

Unsere Resultate zeigen deutlich, dass im SPT auf ein RP-Extrakt verzichtet werden kann. Sie unterstreichen zudem unsere Empfehlung, einen SPT-Wert von I kritisch zu hinterfragen und diesen (v.a. bei Beschwerden während der jeweiligen Pollenflugzeit) mittels SD +/- Provokationstestung zu überprüfen. Die Zusatzkosten, welche für diese in Einzelfällen angeforderte Diagnostik entstehen, sind vertretbar. Insbesondere, da hierdurch der Beginn einer nutzlosen, kostenintensiven und risikobehafteten Fehltherapie vermieden werden kann.

4.2.2. Frühblüher-Analyse (Birke/Hasel/Erle)

Auch unsere Ergebnisse der Frühblüher-Analyse belegen, dass die empfohlene Birkendiagnostik eine HP- sowie EP-Sensibilisierung ausreichend sensitiv und spezifisch erfasst (Sensitivität > 90%, Spezifität > 89%) und somit auf HP- bzw. EP-Pricktestlösungen in der klinischen Routine verzichtet werden kann (siehe Zusammenfassungen Kapitel 3.2.4. und 3.2.5. sowie Abbildungen 25 und 30):

Bereits in der Pricktestung stimmten die absoluten Werte zu etwa 65-69% (Birke/Hasel: 69,3%; Birke/Erle 65,2%) überein. Bei alleiniger SPT-Betrachtung (positive Wertung ab $SPT \geq 1$) wurden Sensibilisierungsraten von 52,2% gegen BP, von 48,7% gegen HP und von 57,0% gegen EP berechnet. Die BP-Sensibilisierung stimmte hierbei zu etwa 88-91% mit der HP- bzw. EP-Sensibilisierung überein (*richtig-positiv und richtig-negativ*; Birke/Hasel: 90,5%; Birke/Erle 88,2%) und zu 10-12% nicht (*falsch-positiv und falsch-negativ*; Birke/Hasel: 9,5%; Birke/Erle 11,8%): In 34 Fällen wurde eine isolierte HP- und in 94 Fällen eine isolierte EP-Sensibilisierung nicht erfasst (*falsch-negativ*), was einem Anteil von 3,0% (für HP) und von 8,3% (für EP) des Gesamtkollektivs entsprach. Diese Fehleinstufung könnte im Falle einer *'tatsächlich vorliegenden, isolierten Allergie gegen HP oder EP'* therapeutisch relevant sein. Eine isolierte BP-Sensibilisierung zeigte sich in 6,5% der Fälle ($n=73$) bei der 'Birke/Hasel'-Analyse und in 3,4% der Fälle ($n=39$) bei der 'Birke/Erle'-Analyse. Analog zur Süßgräser-Analyse fiel auch bei den beiden Frühblüher-Analysen auf, dass die meisten der 'isoliert BP-, HP- oder EP-sensibilisierten Patienten' einen SPT-Wert von I aufwiesen: In der 'Birke/Hasel'-Analyse wiesen 26 der 34 isoliert HP-sensibilisierten Patienten einen SPT_{Hasel} von I und 45 der 73 isoliert BP-sensibilisierten Patienten einen SPT_{Birke} von I auf (siehe Tabelle 8, Kapitel 3.2.2.). In der 'Birke/Erle'-Analyse wiesen 63 der 94 isoliert EP-sensibilisierten Patienten einen SPT_{Erle} von I und 26 der 39 isoliert BP-sensibilisierten Patienten einen SPT_{Birke} von I auf (siehe Tabelle 9, Kapitel 3.2.3.).

Die von uns nach SPT errechneten Sensibilisierungsquoten für BP (52,2%), HP (48,7%) und EP (57,0%) lagen zwar in etwa im Rahmen der durch das GA²LEN-Netzwerk 2009 ermittelten gesamteuropäischen, durchschnittlichen Sensibilisierungswerte (Range für BP: 6,8% Portugal bis 57,4% Dänemark; Range für HP: 7,4% Portugal bis 51,7% Schweiz; Range EP: 3,1% Italien bis 47,0% Dänemark), jedoch deutlich über den GA²LEN-Werten für Deutschland (Sensibilisierungsraten gegen Birke, Erle und Hasel ca. 34,8-37,6%; [128]). Die höheren von uns ermittelten SPT-Sensibilisierungsquoten sind analog zur Süßgräseranalyse der Tatsache geschuldet, dass es sich in unserer Studie um ein stark vorselektiertes Patientengut handelte (Selektionsbias: Allergologische Diagnostik nur bei positivem Screening-Befund; siehe Kapitel 4.1.1.).

Unter Beachtung der SD bei SPT-Werten von I reduzierten sich die von uns ermittelten Sensibilisierungswerte auf 46,9% für BP-, 42,5% für HP- und 48,5% für EP. Wie Kapitel 3.2.7. zu entnehmen ist, konnten bei etwa 60% der Patienten mit einem SPT_{Birke} oder SPT_{Hasel} von I und bei etwa 40% der Patienten mit einem SPT_{Erle} von I IgE nachgewiesen werden.

Haahtela et al. ermittelten rein anamnestisch, d.h. ohne Bestimmung von IgE, dass bei einem SPT von I gegen BP, HP oder EP zu 55-60% eine 'allergische Symptomatik' zu erwarten ist [122]. Setzt man den Nachweis von IgE für das Vorliegen einer Typ-I Allergie voraus, so liegen unsere Werte auch nach SD nur knapp unter der Beobachtung von Haahtela et al..

Die DEGS1-Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland ermittelte 2013 ohne Durchführung des SPT, d.h. rein serologisch gemessene Sensibilisierungsraten gegen BP von 17,4% (95%-CI: 16,3-18,6%), für HP von 16,2% (95%-CI: 15,1-17,3%) und für EP von 16,5% (95%-CI: 15,7-17,9%) [129]. Die Ergebnisse bezogen sich zudem auf die gesamtdeutsche Bevölkerung im Alter von 18-79 Jahren und nicht wie in unsere Studie auf ein stark vorselektiertes Patientengut (siehe Kapitel 4.1.1.)

Die Detektionsanalyse zeigte, dass die ermittelte BP-Sensibilisierung zu rund 92% mit einer HP- bzw. EP-Sensibilisierung übereinstimmte (*richtig-positive und richtig-negative Bewertung der HP- bzw. EP-Sensibilisierung über die Birkendiagnostik*).

Lediglich zu etwa 6% bzw. 3% hätte aufgrund der BP-Sensibilisierung eine HP- bzw. EP-Sensibilisierung angenommen werden müssen (*falsch-positiv*). Dies ist jedoch ohne therapeutische Konsequenz (s.o.).

Per definitionem bestand nur bei einem SPT_{Birke} von 0 oder I die Gefahr, einen isolierten HP- bzw. EP-Allergiker nicht zu erfassen (*falsch-negative Bewertung*; siehe Kapitel 3.2.6.):

- Insgesamt wurden 21 Patienten mit einer HP-Sensibilisierung nicht über die vorgeschlagene Birkendiagnostik erkannt (15x SPT_{Birke} von 0, 6x SPT_{Birke} von I). Mit einem Anteil von 1,8% des Gesamtkollektivs besaßen diese '21 möglichen HP-Allergiker' bereits ohne Korrelation mit dem Beschwerdezeitraum nur ein sehr geringes Risiko übersehen zu werden.

Nach klinischer Bewertung wären lediglich maximal 4 mögliche HP-Allergiker (0,4% des Gesamtkollektivs bzw. 0,8% der 481 HP-sensibilisierten Patienten) nicht mittels der angewandten Birkendiagnostik erkannt worden.

- Bei 55 Patienten wurde eine EP-Sensibilisierung nicht über die vorgeschlagene Birkendiagnostik detektiert (38x SPT_{Birke} von 0, 17x SPT_{Birke} von I). Dies entsprach ohne Korrelation mit dem Beschwerdezeitraum mit 4,9% ebenfalls nur einem kleinen Teil des Gesamtkollektivs.

Nach klinischer Bewertung wären lediglich maximal 10 mögliche EP-Allergiker (0,9% des Gesamtkollektivs bzw. 1,8% der 548 EP-sensibilisierten Patienten) nicht mittels der vorgeschlagenen Birkendiagnostik erkannt worden.

- Lediglich bei 3 Patienten (0,3% des Gesamtkollektivs) bestand der Hinweis auf eine mögliche, kombinierte HP- und EP-Allergie ohne BP-Sensibilisierung. Alle 3 Patienten wiesen einen SPT_{Birke} von 0 auf.

Der Anteil therapeutisch möglicherweise relevanter Fehlbewertungen (Übersehen einer HP- bzw. EP-Sensibilisierung) war mit 1,8% bzw. 4,9% noch immer gering, jedoch höher als in der Süßgräseranalyse (0,5%). Auch hier gilt, dass durch Korrelation der allergologischen Befunde

mit der individuellen Beschwerdesymptomatik bzw. mit dem jeweils genannten Beschwerdezeitraum die Quote der Fehlbewertungen deutlich reduziert werden kann:

Hierdurch konnte auch für die Frühblüher-Analyse gezeigt werden, dass es sich bei einer möglichen, isolierten HP-Allergie (0,4% des Gesamtkollektivs) bzw. einer möglichen, isolierten EP-Allergie (0,9% des Gesamtkollektivs) oder gar einer möglichen, kombinierten, isolierten Allergie gegen HP und EP (0,3% des Gesamtkollektivs) um seltene Einzelfälle handelt. Provokationstestungen wären auch in diesen Fällen sinnvoll, um das Vorliegen einer isolierten Allergie eindeutig bestätigen oder ausschließen zu können.

Unsere Ergebnisse belegen, dass analog zur Süßgrasanalyse im SPT auf HP- oder EP-Extrakte verzichtet werden kann und, dass bei einem SPT-Wert von I die klinische Relevanz mittels SD +/- Provokationstestung überprüft werden sollte. Hierdurch entstehende Zusatzkosten sind, in Anbetracht des Risikos, eine kostenintensive und risikobehaftete SIT unnötiger Weise zu beginnen, akzeptabel.

Die Resultate stehen im Einklang mit der 1987 veröffentlichten schwedischen Studie von Eriksson et al., in der gezeigt wurde, dass sowohl die SPT-Werte der Allergene von Birke, Hasel und Erle als auch die Ergebnisse der SD signifikant miteinander korrelierten. Isolierte SPT-Sensibilisierungen gegen HP oder EP ($SPT \geq II$) bei negativem SPT_{Birke} fanden sich auch in dieser Studie nur vereinzelt (<1%). Eriksson et al. schlußfolgerten, dass aufgrund der Dominanz von BP in Schweden und der Kreuzreaktivität der frühblühende Bäume untereinander die Diagnostik mit einem BP-Extrakt ausreichend ist [131].

4.2.3. Pricktest-Standardisierung

Das Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN; gegründet 2005) hat es sich zur Aufgabe gemacht, auf europäischer Ebene wissenschaftliche Ergebnisse und Forschungsvorhaben zusammenzubringen und einheitliche Standards in der Diagnostik und Therapie von Allergien zu definieren und diese zu optimieren [132]. Sowohl die deutlichen regionalen Unterschiede im europäischen Pollenflug (z.B. relevante Pollenarten, Zeitraum), als auch die zum Teil stark voneinander abweichenden, länderspezifischen Sensibilisierungsraten beeinträchtigen die Bemühungen um eine 'einheitliche, europäisches Standard-Pricktestreihe' [30]. Erschwerend kommt hinzu, dass der Anteil symptomatischer Sensibilisierungen im SPT im intereuropäischen Vergleich deutlich voneinander abweicht: Während zum Beispiel in den nord- und zentraleuropäischen Ländern bei einer Sensibilisierung gegen Fagalespollen in der Regel von einer Allergie ausgegangen werden kann, so ist diese in den Mittelmeerländern zumeist nicht klinisch relevant [122]. Der große Vorteil einer 'europäischen Standardisierung der Pricktestung' liegt jedoch darin, dass Studienergebnisse und Anwendungsbeobachtungen grundsätzlich vergleichbar gemacht werden und somit an Aussagekraft gewinnen [128].

Tabelle 1 (siehe Kapitel 1.1.) sind die von der Deutschen Leitlinie zum Hauttest aus dem Jahr 2009 [12] sowie die vom GA²LEN-Netzwerk 2013 [26] empfohlenen Testallergene für den SPT zu entnehmen:

Im Wesentlichen bestehen im Vergleich der beiden Richtlinien keine größeren Unterschiede bis auf die Konzentrationsempfehlungen für die Negativkontrolle (0,1% Histamindihydrochlorid-Lösung gemäß GA²LEN-Richtlinie versus 1,0% Histamindihydrochlorid-Lösung gemäß Deutscher Leitlinie) sowie die zusätzliche Nennung der Deutschen Schabe in der GA²LEN-Auflistung. Durch eine zehnfach höhere Konzentration der Histaminlösung vergrößert sich der Quaddel-durchmesser im SPT um den Faktor 1,5 [133].

In der GA²LEN-Empfehlung findet sich zudem eine detaillierte Aufzählung der Gräserarten, welche in der Gräserpricklösung enthalten sein sollten – Roggen ist hierin bereits nicht mehr deklariert. Die Deutsche Leitlinie bezieht sich bezüglich der Zusammensetzung der Gräsermischung auf die GA²LEN-Veröffentlichung zur ‘Harmonisierung des SPT in Europa’ aus dem Jahr 2005 [134]. Beide Institutionen empfehlen jedoch, die Frühblüherdiagnostik mit einer Kombination aus BP-, HP- und EP-Präparaten durchzuführen [12, 26].

In der genannten Initialstudie des GA²LEN-Netzwerkes zur ‘Harmonisierung des SPT in Europa’ (2005) wurden die in den 14 Studienzentren verwendeten SPT-Allergene erfasst: Hierbei zeigten sich deutliche regionale Abweichungen in der Anzahl und Vielfalt der getesteten Allergene. Nur in einzelnen Zentren erfolgte die Diagnostik nicht mit Frühblüher- bzw. Gräsermischpräparaten. Die Gräsermischung enthielt in der Regel Allergene aus RP [134].

Der Hintergedanke zur Verwendung von Mischpräparaten besteht trotz des Wissens um Kreuzreaktivitäten und Allergenhomologie darin, dass nur ein Artenmix (z.B. eine Kombination aus unterschiedlichsten Süßgräser- bzw. Fagalesarten) jedwedes spezies-spezifisches Allergen-epitop enthalten und somit ‘alle individuellen Sensibilisierungsmuster’ erfassen kann (siehe Kapitel 4.1.2).

Die Arbeitsgruppe um van Ree zeigte jedoch bereits 1999 auf serologischer Ebene, dass in Mischpräparaten die Konzentration relevanter Allergenepitope minimiert und damit die Sensitivität herabgesetzt wird [135].

Die Bedeutung einer ausreichenden Menge an Majorallergenen in der SPT-Lösung beschrieben Fokke et al. 2009: Sie wiesen einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Quaddeldurchmesser im SPT und der Bet v 1-Konzentration der SPT-Lösung nach [107].

Des Weiteren zeigen unsere Ergebnisse, dass isolierte Sensibilisierungen zum Beispiel gegen RP, HP oder EP ohne eine Sensibilisierung gegen Allergene der Leitpflanze (d.h. des Wiesenlieschgrases bzw. der Birke) a) nur sehr vereinzelt zu beobachten sind und b) in der Regel keine klinische Relevanz besitzen. Die Verwendung von RP-, HP- und EP-Präparaten im SPT ist daher unserer Ansicht nach ohne zusätzlichen diagnostischen Nutzen und folglich nicht notwendig.

Es bleibt abzuwarten, ob sich zukünftig Monoextrakte der jeweiligen Leitpflanze oder gar ausschließlich rekombinant hergestellte Major- oder Minor-Allergenlösungen in der Diagnostik allergischer Erkrankungen durchsetzen können.

4.2.4. Mögliche RP-, HP- oder EP-Allergiker

Unsere Ergebnisse zeigen (siehe Kapitel 3.1.4. und 3.2.6.), dass es sich bei 'isolierten Sensibilisierungen' gegen RP (n = 6; 0,5%), HP (n = 21; 1,8%) oder auch EP (n = 55; 4,9%) ohne gleichzeitige Sensibilisierung gegen die Allergene der Leitpflanze um eine Rarität handelt. Unter Berücksichtigung des angegebenen Beschwerdezeitraumes wurden 3, 4 bzw. 10 Patienten als 'mögliche, isolierte RP-, HP- bzw. EP-Allergiker' erfasst (0,3%, 0,4% bzw. 0,9% des Gesamtkollektivs). Eine 'möglicherweise kombinierte, isolierte Allergie gegen HP und EP' lag in lediglich 3 Fällen vor (0,3% des Gesamtkollektivs).

Insgesamt ist die Kohorte der 'möglichen RP-, HP- oder EP-Allergiker' zu klein, als dass valide, allgemeingültige Ergebnisse aus den Daten abgeleitet werden könnten. Es zeigte sich jedoch eindeutig, dass es sich um sehr seltene Sensibilisierungsmuster handelt und dass die Wahrscheinlichkeit für eine 'tatsächliche, isolierte, allergische Beschwerdesymptomatik' äußerst gering ist. Bereits durch die alleinige Korrelation der Testresultate mit der Anamnese konnte eine Allergie in den meisten Fällen weitgehend ausgeschlossen werden.

Zudem gaben die von uns als 'mögliche HP- und EP-Allergiker gewerteten Patienten' lediglich Beschwerden in der Hauptblüteperiode sowie den Folgemonaten, nicht aber zu Jahresbeginn (d.h. zum Beginn des Pollenfluges) an. Dies könnte einerseits den geringeren Pollenkonzentrationen am Jahresanfang, andererseits aber auch einer möglicherweise zunehmenden 'Empfindlichkeit von Allergikern mit Dauer des Pollenfluges' geschuldet sein.

Allein eine Provokationstestung kann in diesen Sonderfällen für Klarheit sorgen.

Trotz intensiver Literaturrecherche fanden sich in den gängigen wissenschaftlichen Datenbanken keine Ergebnisse zur Häufigkeit und Relevanz isolierter Allergien gegen RP, HP oder EP ohne allergische Reaktion auf Allergene der jeweiligen Leitpflanzen. Studien größerer Fallzahlen mit Provokationstestung zur eindeutigen Differenzierung zwischen einer 'isolierten Sensibilisierung' oder einer 'sehr seltenen, isolierten Allergie' wären wünschenswert. Auch könnte eine detaillierte Betrachtung einer Minorallergen-, Panallergen- oder auch CCD-Sensibilisierung möglicherweise diese 'seltenen Sensibilisierungsmuster' erklären.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Allergische Erkrankungen zählen weltweit zu den häufigsten chronischen Erkrankungen mit steigender Prävalenz, wobei eine Vielzahl von Allergikern nicht leitliniengerecht betreut wird [132]. Insbesondere in den letzten beiden Dekaden hat die Diagnostik und Therapie von Allergien einen deutlichen Wandel widerfahren und an Komplexität sowie Kostenintensität deutlich zugenommen. Zudem sind auch (seit der Einstufung von Test- und Therapieallergenen als Arzneimittel) die Kosten für die Herstellung und Unterhaltung von Allergenpräparaten für die Hersteller stark angestiegen. Die Folge war und ist ein stetig zu beobachtender Rückgang von Test- und Therapieallergenen [136]. In Anbetracht des zunehmenden Kostendrucks ist daher eine kostenoptimierte, aussagekräftige und an die aktuellen Leitlinien und therapeutischen Optionen angepasste Diagnostik sinnvoll.

Allergien gegen Fagalespollen, insbesondere aus der Familie der Betulaceae (z.B. Birke, Hasel und Erle) bzw. Allergien gegen Süßgraspollen (Familie der Poaceae, Unterfamilie der Pooideae, z.B. Wiesenlieschgras und Roggen) zählen in den gemäßigten Breiten Mitteleuropas zu den Hauptverursachern einer 'Frühjahrs- bzw. Sommerpollinosis'. Innerhalb der beiden Allergenfamilien besteht eine ausgeprägte Kreuzreaktivität. Diese wird bei den Betulaceae vor allem durch die homologen Majorallergene der PR-10-Protein-Gruppe (Syn.: Unterklasse der 'Bet v 1-family'-Allergene) vermittelt. Eine Sensibilisierung gegen das Majorallergen Bet v 1 der Birke gilt als beweisend für eine Primärsensibilisierung gegen Betulaceae. Die Allergene verschiedener GP wiederum, wurden basierend auf ihrer Sequenzhomologie und ihren kreuzreaktiven Eigenschaften, in GP-Allergen-Gruppen 1 bis 13 unterteilt: Allergene der Gruppen 1 finden sich in nahezu allen Poaceae-Arten, Allergene der Gruppe 5 sind Pooideae-spezifisch. Bei den Süßgräsern belegt der serologische Nachweis von IgE gegen die Majorallergene Phl p 1 bzw. Phl p 5 des Wiesenlieschgrases eine Poaceae- bzw. Pooideae-Primärsensibilisierung.

Mit dem 'Prinzip der homologen Gruppen' wurde das Wissen um diese kreuzreaktiven Allergene bereits auf Zulassungsebene umgesetzt. Die 'Einteilung der homologen Gruppen inklusive Leitpflanzendeclaration' erfolgt nach Lorenz et al. 2009 [87]: Leitpflanze der Süßgräser ist das Wiesenlieschgras (*Phleum pratense*), respektive die Weißbirke (*Betula verrucosa*) bei den Betulaceae.

Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie war es (in Anlehnung an das 'Prinzip der homologen Gruppen') Redundanzen in der Pricktestung zum Nachweis von Sensibilisierungen gegen Pooideae und Betulaceae zu ermitteln und damit mögliches Einsparpotential für die allergologische Hauttestung aufzuzeigen. Untersucht wurde, ob die vorgeschlagene 'Gräser- bzw. Birkendiagnostik' eine RP- bzw. HP- oder EP-Sensibilisierung ausreichend sensitiv detektieren kann und, ob es folglich möglich ist, im SPT auf RP-, HP- und EP-Extrakte zu verzichten.

Für die Süßgräser-Analyse (Gräser/Roggen) wurden die Daten von 1101, für die Frühblüher-Analyse (Birke/Erle/Hasel) von 1131 Patienten ausgewertet. Eine Allergensensibilisierung lag vor, wenn a) der SPT des Nativextraktes \geq II war oder b) bei einem SPT von I entsprechendes sIgE nachgewiesen werden konnte. Im ersten Schritt der Auswertung erfolgte der gruppenspezifische Vergleich der SPT-Werte. Im zweiten Schritt wurden die individuellen Sensibilisierungsmuster unter Berücksichtigung der serologischen Befunde (spezifische IgE-Bestimmung bei SPT-Werten von I) ermittelt und diese im Sinne der Fragestellungen analysiert (Detektionsanalyse). Final überprüften wir unter Zuhilfenahme des angegebenen Beschwerdezeitraums die nicht erfassten, isolierten RP-, HP- bzw. EP-Sensibilisierungen auf das Vorliegen einer 'potenziell übersehenen, möglichen Allergie'.

Die Ergebnisse zeigen, dass bereits im SPT die Werte mit Übereinstimmungsquoten von 74,0% (Gräser/Roggen), 69,3% (Birke/Hasel) und 65,2% (Birke/Erle) stark miteinander korrelierten. Bei alleiniger SPT-Betrachtung ergaben sich Sensibilisierungen (gewertet ab einem SPT von I) gegen GP, RP, BP, HP bzw. EP von 59,3%, 56,2%, 52,2%, 48,7% bzw. 57,0%. Unter Berücksichtigung der serologischen Befunde bei SPT-Werten von I wurden die Sensibilisierungsquoten auf 54,9% für GP, 50,2% für RP, 46,9% für BP, 42,5% für HP und 48,5% für EP korrigiert.

Die Detektionsanalyse zeigt, dass eine RP-Sensibilisierung mit 94,3%, eine HP-Sensibilisierung mit 92,0% und eine EP-Sensibilisierung mit 91,8% anhand der empfohlenen Gräser- bzw. Birkendiagnostik korrekt erfasst werden konnte (*richtig-positiv und richtig-negativ*).

In 57 Fällen (5,2%) der Süßgräser-Analyse, in 70 Fällen (6,2%) der Birke/Hasel-Analyse und in 37 Fällen (3,3%) der Birke/Erle-Analyse hätte gemäß der Sensibilisierungskriterien von einer RP-, HP- bzw. EP-Sensibilisierung ausgegangen werden müssen (*falsch-positiv*).

Gemäß unserer Definition war ein 'Übersehen' einer isolierten RP-, HP- bzw. EP-Sensibilisierung (*falsch-negativ*) nur bei SPT-Werten für GP bzw. BP von 0 oder I (und fehlendem Nachweis von sIgE) möglich: Bei 6 Patienten (0,5%) wäre eine isolierte RP-, bei 21 Patienten (1,8%) eine isolierte HP- und bei 55 Patienten (4,9%) eine isolierte EP-Sensibilisierung mittels der gewählten Diagnostik nicht detektiert worden (*falsch-negativ*).

Die Sensitivität bzw. Spezifität betrug für die Süßgräseranalyse 98,9% bzw. 89,6%, für die 'Birke/Hasel'-Analyse 95,6% bzw. 89,2% und für die 'Birke/Erle'-Analyse 90,0% bzw. 93,7%.

Unter Berücksichtigung der Anamnese, d.h. der klinischen Bewertung, wäre lediglich in 3 von 6 Fällen einer isolierten RP-Sensibilisierung, in 4 von 21 Fällen einer isolierten HP-Sensibilisierung bzw. in 10 von 55 Fällen einer isolierten EP-Sensibilisierung eine Allergie möglich gewesen (0,3%, 0,4% bzw. 0,9% des jeweiligen Gesamtkollektivs).

Hinweise auf eine 'mögliche, kombinierte Allergie gegen HP und EP ohne Nachweis einer BP-Sensibilisierung' bestand in lediglich 3 Fällen (0,3% des Gesamtkollektivs).

Insgesamt verbesserte sich die Aussagekraft der Diagnostik unter Beachtung der serologischen Befunde bei SPT-Werten von I deutlich: a) Reduktion der Sensibilisierungsraten auf 54,9% für GP, 50,2% für RP, 46,9% für BP, 42,5% für HP und 48,5% für EP und b) Reduktion der Anzahl übersehener, möglicher isoliert RP-, HP- oder EP-Allergiker um etwa 40-50% (RP 12 \rightarrow 6, HP 34 \rightarrow 21, EP 94 \rightarrow 55).

Unsere Ergebnisse belegen, dass die empfohlene Diagnostik eine RP-, bzw. HP- oder EP-Sensibilisierung ausreichend sensitiv und spezifisch erfasst und somit im SPT auf RP-, HP- und EP-Präparate verzichtet werden kann.

Trotz allem sollte die Rarität einer isolierten RP-, HP- oder EP-Allergie bei einer 'diagnostisch nicht zu erklärenden saisonalen Symptomatik' unter Zuhilfenahme von SD und/oder Provokationstestungen untersucht werden.

Die Resultate stehen im Einklang mit dem 'Prinzip der homologen Gruppen' und der darin verankerten Leitpflanzenregelung [87]. Sie unterstreichen den aktuell vielfach untersuchten Ansatz, dass es sowohl in der Diagnostik (wie bereits in der SD etabliert) als auch in der Therapie von Allergien ohne Qualitäts- bzw. Wirkungsverlust möglich ist, sich auf Allergene der Leitpflanze zu beschränken. Auf Allergene anderer Pflanzen der jeweiligen homologen Gruppe kann somit verzichtet werden. Zur Häufigkeit und Relevanz isolierter RP-, HP- oder EP-Allergien finden sich in den gängigen wissenschaftlichen Datenbanken keine Ergebnisse. Diesbezüglich fehlt es an weiterführenden Studien mit größeren Fallzahlen, um o.g. Diskussionspunkte beantworten zu können. Auch für andere kreuzreaktive Arten wäre zu hinterfragen, ob die Diagnostik vereinfacht werden könnte (z.B. Diagnostik einer Eschenpollen-Sensibilisierung anhand von Olivenpollen-Allergenpräparaten, [137]).

6. Anhang

6.1. Liste Aeroallergene

<i>Agrostis stolonifera</i>	Weißes Straußgras
<i>Alnus glutinosa</i>	Schwarz-Erle
<i>Alnus incana</i>	Grau-Erle
<i>Alternaria alternata</i>	Schimmelpilz, Schwärzepilz
<i>Ambrosia artemisifolia</i>	Ragweed; Syn.: beifußblättriges Traubenkraut
<i>Anthoxanthum odoratum</i>	Gewöhnliches Ruchgras
<i>Arrhenaterum elatius</i>	Gemeiner Glatthafer
<i>Artemisia vulgaris</i>	Beifuß
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Gießkannenschimmel
<i>Betula verrucosa</i>	Weißbirke
<i>Blatella germanica</i>	Deutsche Schabe
<i>Cladosporium herbarum</i>	Schimmelpilz, Schwärzepilz
<i>Corylus avellana</i>	Hasel
<i>Cupressus sempervirens</i>	Mittelmeer-Zypresse
<i>Dactylis glomerata</i>	Wiesen-Knäuelgras
<i>Blatella germanica</i>	Deutsche Schabe
<i>Dermatophagoides farinae</i>	Hausstaubmilbeart
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Hausstaubmilbeart
<i>Festuca pratensis</i>	Wiesen-Schwingel
<i>Fraxinus excelsior</i>	Esche
<i>Helicotrichon pretense</i>	Wiesenhafer
<i>Holcus lanatus</i>	Wolliges Honiggras
<i>Lolium perenne</i>	Deutsches Weidelgras, Lolch
<i>Olea europa</i>	Olive
<i>Parietaria</i>	Glaskraut
<i>Phalaris arundinacea</i>	Rohrglanzgras
<i>Phleum pratense</i>	Wiesenlieschgras
<i>Poa pratensis</i>	Wiesenrispengras
<i>Plantanus vulgaris</i>	Plantane
<i>Secale cereale</i>	Roggen
<i>Triticum aestivum</i>	Weichweizen

7. Verzeichnisse

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Systematik der Pooideae, ausgewählte Pflanzenbeispiele
Abbildung 2	Gesamtdeutscher Pollenflugkalender 2011-2016
Abbildung 3	Kreuzreaktive Allergene der Poaceae – wichtigste Vertreter
Abbildung 4	Auszug aus der Systematik der Eurosiden I inklusive einzelner Pflanzenvertreter
Abbildung 5	Kreuzreaktive Allergene der Fagales (Fokus: Betulaceae) – wichtigste Vertreter
Abbildung 6	Allergologische Stufendiagnostik
Abbildung 7	Prinzip des Sandwich-ELISA
Abbildung 8	Alters- und Geschlechterverteilung der Süßgräser-Analyse
Abbildung 9	Prozentuale Verteilung der SPT-Werte der Süßgräser-Analyse
Abbildung 10	Differenz der SPT-Wertpaare der Süßgräser-Analyse
Abbildung 11	Süßgräser-Analyse: Sensibilisierungen in Relation zum $SPT_{Gräser}$
Abbildung 12	Süßgräser-Analyse: Detektion der RP-Sensibilisierung in Relation zum $SPT_{Gräser}$
Abbildung 13	Süßgräser-Analyse: Sensibilisierungen
Abbildung 14	Süßgräser-Detektionsanalyse
Abbildung 15	Süßgräser-Analyse: Übersicht
Abbildung 16	Süßgräser-Analyse: Sensibilisierungen vor und nach serologischer Diagnostik (SD)
Abbildung 17	Alters- und Geschlechterverteilung der gesamten Frühblüher-Analyse
Abbildung 18	Prozentuale Verteilung der SPT-Werte der gesamten Frühblüher-Analyse
Abbildung 19	Differenz der SPT-Wertpaare der Frühblüher-Analyse (Birke/Hasel)
Abbildung 20	Differenz der SPT-Wertpaare der Frühblüher-Analyse (Birke/Erle)
Abbildung 21	Frühblüher-Analyse (Birke/Hasel): Sensibilisierungen in Relation zum SPT_{Birke}
Abbildung 22	Frühblüher-Analyse (Birke/Hasel): Detektion der HP-Sensibilisierung in Relation zum SPT_{Birke}
Abbildung 23	Frühblüher-Analyse (Birke/Hasel): Sensibilisierungen
Abbildung 24	Frühblüher-Detektionsanalyse (Birke/Hasel)
Abbildung 25	Frühblüher-Analyse (Birke/Hasel): Übersicht
Abbildung 26	Frühblüher-Analyse (Birke/Erle): Sensibilisierungen in Relation zum SPT_{Birke}

Abbildung 27	Frühblüher-Analyse (Birke/Erle): Detektion der EP-Sensibilisierung in Relation zum SPT_{Birke}
Abbildung 28	Frühblüher-Analyse (Birke/Erle): Sensibilisierungen
Abbildung 29	Frühblüher-Detektionsanalyse (Birke/Erle)
Abbildung 30	Frühblüher-Analyse (Birke/Erle): Übersicht
Abbildung 31	Frühblüher-Analyse: Sensibilisierungen vor und nach serologischer Diagnostik (SD)
Abbildung 32	Diagnostik zur spezifischen Immuntherapie (SIT) mit saisonalen Allergenen

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Empfehlungen Standard-Pricktest-Set Aeroallergene
Tabelle 2	Ableseschema des SPT
Tabelle 3	Allergiediagnostik mit ImmunoCAP [®] : Beurteilung der Testergebnisse
Tabelle 4	Testallergene der serologischen Diagnostik (SD)
Tabelle 5	Sensibilisierungskriterien
Tabelle 6	Verteilung der SPT-Werte/-Wertpaare der Süßgräser-Analyse
Tabelle 7	GP-/RP-Sensibilisierungen bei $SPT_{\text{Gräser}}$ -Werten von I
Tabelle 8	Verteilung der SPT-Werte/-Wertpaare der Frühblüher-Analyse (Birke/Hasel)
Tabelle 9	Verteilung der SPT-Werte/-Wertpaare der Frühblüher-Analyse (Birke/Erle)
Tabelle 10	BP-/HP-Sensibilisierungen bei SPT_{Birke} -Werten von I
Tabelle 11	BP-/EP-Sensibilisierungen bei SPT_{Birke} -Werten von I
Tabelle 12	Näherungsweise Schätzung des prozentualen Anteils der Patienten mit allergischer Symptomatik in Relation zum allergenspezifischen, mittleren Quaddeldurchmesser sowie der PPV (%)

7.3. Literaturverzeichnis

- 1 Klimek L, Fuchs T. AeDA mahnt dringendes Handeln an! Allergenextrakte verschwinden. *Allergo J* 2014;23(4):62.
- 2 Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel. *Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaft Nr. L311 S. 67 vom 28.11.2001*, in der konsolidierte Fassung vom 16.11.2012 [abgerufen am 03.10.2018]. Verfügbar unter: [https://de.wikipedia.org/wiki/Richtlinie_2001/83/EG_\(Gemeinschaftskodex_für_Humanarzneimittel\)](https://de.wikipedia.org/wiki/Richtlinie_2001/83/EG_(Gemeinschaftskodex_für_Humanarzneimittel))
- 3 European Medicines Agency. Note for guidance on allergen products. 1996. London, European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products of Human Use (CHMP). CPMP/BWP/243/96.
- 4 European Medicines Agency. Guideline on allergen products: production and quality issues. 2008. London, European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products of Human Use (CHMP). EMA/CHMP/BWP/304831/2007.
- 5 European Medicines Agency. Guideline on clinical evaluation on diagnostic agents. 2009. London, European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products of Human Use (CHMP). CPMP/EWP/1119/98/Rev.1.
- 6 Deutsches Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394); zuletzt durch Artikel 2a des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S.261) geändert [abgerufen am 03.10.2018]. Verfügbar unter: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amg_1976/gesamt.pdf.
- 7 Therapieallergene-Verordnung vom 7. November 2008 (BGBl. I S. 2177). Verordnung über die Ausdehnung der Vorschriften über die Zulassung der Arzneimittel auf Therapieallergene die für einzelne Personen auf Grund einer Rezeptur hergestellt werden, sowie über Verfahrensregelungen der staatlichen Chargenprüfung (Therapieallergene-Verordnung). *Bundesgesetzbl* 2008;51:2177-8.
- 8 Zuberbier T, Werfel T. Is European legislation killing allergy diagnostics? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12(5):475-6.
- 9 Klimek L, Hoffmann HJ, Renz H, Demoly P, Werfel T, Matricardi PM et al. Diagnostic test allergens used for in vivo diagnosis of allergic diseases are at risk: a European Perspective. *Allergy*. 2015 Oct;70(10):1329-31.
- 10 Englert L, May S, Kaul S, Vieths S. Die Therapieallergene-Verordnung. Hintergrund und Auswirkungen. *Bundesgesundheitsbl* 2012;55:351-357.
- 11 Pei.de [Internet]. Paul-Ehrlich-Institut, Deutschland. Zugelassene Allergene [abgerufen am 03.10.2018]. Verfügbar unter: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/allergene/allergene-node.html>
- 12 Ruëff F, Bergmann KC, Brockow K, Fuchs T, Grübl A, Jung K et al. Leitlinie: Hauttest zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen. *Allergo J* 2010;19:402-15.
- 13 Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P et al. Leitlinie zur (allergen-)spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. *Allergo J Int* 2014;23:282-319.

- 14 Awmf.org [Internet]. AWMF-Leitlinie Nr. 061/017: In-vitro-Allergiediagnostik. (Stand vom 1.8.2009 mit Gültigkeit bis 1.8.2014; aktuell in Überarbeitung) [abgerufen am 03.10.2018]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org>.
- 15 Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
- 16 Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D and the ISAAC Phase III Study Group. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:110-24.
- 17 Wahn U, Wichman HE, Bergmann RL, Heilmeier HE. Statistisches Bundesamt (Hrsg.) [2000]. Spezialbericht Allergien. Stuttgart (Metzler-Poeschel).
- 18 Hermann-Kunz E, Thierfelder W. Allergische Rhinitis und Sensibilisierungsraten – Nimmt die Prävalenz wirklich zu. Wie sicher sind unsere Informationen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2001;44:643-653.
- 19 Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. Ergebnisse aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013 Mai; 56 (5-6):698–706.
- 20 Schmitz R, Thamm M, Ellert U, Kalcklösch M, Schlaud M, die KiGGS Study Group. Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse der KiGGS-Studie – Erste Folgebefragung (KiGGS Welle 1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2014 Jul;57(7):771-8.
- 21 Helmholtz.de [Internet] John J. Teure Allergien. Volkswirtschaftliche Kosten von Asthma und Allergien (2002) *Mensch & Umwelt spezial* 15 [abgerufen am 03.10.2018]. Verfügbar unter: http://www.helmholtz-muenchen.de/fileadmin/GSF/pdf/publikationen/mensch_und_umwelt_spezial/Heft15/45-50pdf.
- 22 destatis.de [Internet] Statistisches Bundesamt (2010). Krankheitskostenrechnung 2015 [abgerufen 03.10.2018]. Verfügbar unter: www.gbe-bund.de
- 23 Biermann J, Merk HF, Wehrmann W, Klimek L, Wasem J. Allergische Erkrankungen der Atemwege – Ergebnisse einer umfassenden Patientenkohorte in der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung. *Allergo J* 2013; 22 (6) 366-73.
- 24 Ruëff F, Wehrmann W, Schnuch A, Hofer G, Przybilla B. Der Niedergang der Allergologie in Deutschland. Eine Bestandsaufnahme der aktuellen Situation und Lösungsvorschläge. *Allergologie* 2012; 35(09):473-479.
- 25 Klimek L., Wehrmann W, Jung K. Ein Ausweg aus dem Versorgungsnotstand. Sprechstundenbedarfsregelung für Allergie-Diagnostika. *Allergo J* 2014; 23(8);76-78.
- 26 Heinzerling L, Mari A, Bergman KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U et al. The skin prick test – European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013 Feb 1;3(1):3.
- 27 Papadopoulos NG, Agache I, Bavbek S, Bilo BM, Braido F, Cardona V et al. Position article and guidelines. Research needs in Allergy: an EACCI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy* 2012 Nov 2;2(1):21.

- 28 Davies JM. Grass pollen allergens globally: the contribution of subtropical grasses to burden of allergic respiratory diseases. *Clin Exp Allergy*. 2014 Jun;44(6):790-801.
- 29 Andersson K, Lidholm J. Characteristics and Immunobiology of Grass Pollen Allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;130:87-107.
- 30 Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S et al. GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy* 2009; Oct; 64(10):1507-15.
- 31 Damialis A., Konstantinou GN. Cereal pollen sensitisation in pollen allergic patients: to treat or not to treat? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;43(2):36-44.
- 32 D'Amato G, Spieksma FT, Liccardi G, Jäger S, Russo M, Kontou-Fili K et al. Pollen-related allergy in Europe. *Allergy* 1998; 53:567-78.
- 33 D'Amato G, Spieksma FT. Allergenic pollen in europe. *Grana* 1991;30(1): 67-70.
- 34 D'Amato G, L. Cecchi, Bonini S, Nunes C, Annesi-Maesano I, Behrendt H et al. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy* 2007;69:976-90.
- 35 Johansen N, Weber RW, Ipsen H, Barber D, Broge L, Hejl C. Extensive IgE Cross-Reactivity towards the Pooideae Grasses Substantiated for a Large Number of Grass-Pollen-Sensitized Subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:325-334.
- 36 Gesamtdeutscher Pollenflugkalender 2011-2016 der Stiftung Deutscher Polleninformationsdienst, Charitéplatz 1, 10117 Berlin [abgerufen am 03.10.2018]. Verfügbar unter: www.pollenstiftung.de.
- 37 Popescu FD. Molecular biomarkers for grass pollen immunotherapy. *World J Methodol* 2014 March 26;4(1):26-45.
- 38 Weber RW. Patterns of pollen cross-allergenicity. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Aug;112(2): 229-39.
- 39 Hauser M; Roulias A, Ferreira F, Egger M. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010 Jan 18;6(1):1.
- 40 Soh JY, Huang CH, Lee BW. Carbohydrates as food allergens. *Asia Pac Allergy*. 2015 Jan;5(1):17-24.
- 41 Kazemi-Shirazi I; Niederberger V, Linhart B, Lidholm J, Kraft D, Valenta R. Recombinant marker allergens: diagnostic gatekeepers for the treatment of allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002 Apr;127(4):259-68.
- 42 Supioglu C. What are the important allergens in grass pollen that are linked to human allergic disease? *Clin Exp Allergy*. 2000 Oct;30(10):1335-41.
- 43 Gangl K, Niederberger V, Valenta R. Multiple grass mixes as opposed to single grasses for allergen immunotherapy in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2013 Nov;43(11):1202-16.
- 44 Niederberger V, Laffer S, Fröschl R, Kraft D, Rumpold H, Kapiotis S et al. IgE antibodies to recombinant pollen allergens (Phl p 1, Phl p 2, Phl p 5 and Bet v 2) account for high percentage of grass pollen specific IgE. *J Allergy Clin Immunol* 1998:258-264.
- 45 Petersen A, Schramm G, Bufe A, Schlaak M, Becker WM. Structural investigations of the major allergen Phl p I on the complementary DNA and protein level. *J Allergy Clin Immunol* 1995 May;95(5Pt 1):987-94.

- 46 Schenk S, Breiteneder H, Susani M, Najafian N, Laffer S, Duchêne M et al. T-cell epitopes of Phl p 1, major pollen allergen of timothy grass (*Phleum pratense*): evidence for crossreacting and non-crossreacting T-cell epitopes within grass group I allergens. Scheiner O, Kraft D, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 1995 Dec;96(6 Pt 1):986-96.
- 47 Nandy A, Petersen A, Wald M, Suck R, Kahlert H, Weber B et al. Primary structure, recombinant expression, and molecular characterization of Phl p 4, a major allergen of timothy grass (*Phleum pratense*). *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 Nov 18;337(2):563-70.
- 48 Grote M, Stumvoll S, Reichelt R, Lidholm J, Rudolf V. Identification of an allergen related to Phl p 4, a major timothy grass pollen allergen, in pollens, vegetables, and fruits by immunogold electron microscopy. *Biol Chem*. 2002 Sep;383(9):1441-5.
- 49 Suck R, Hagen S, Cromwell O, Fiebig H. The high molecular mass allergen fraction of timothy grass pollen (*Phleum pratense*) between 50-60 kDa is comprised of two major allergens: Phl p 4 and Phl p 13. *Clin Exp Allergy*. 2000 Oct;30(10):1395-402.
- 50 Leduc-Brodard V, Inacio F, Jaquinod M, Forest E, David B, Peltre G. Characterization of Dac g 4, a major basic allergen from *Dactylis glomerata* pollen. *J Allergy Clin Immunol*. 1996 Dec;98(6 Pt 1):1065-72.
- 51 Sekerkova A, Polackova M, Striz I. Detection of Phl p 1, Phl p 5, Phl p 7 and Phl p12 specific IgE antibodies in the sera of children and adult patients allergic to phleum pollen. *Allergol Int* 2012;61(2):339-46.
- 52 Petersen A, Bufe A, Schlaak M, Becker WM. Characterization of the allergen group VI in timothy grass pollen (Phl p 6). I. Immunological and biochemical studies. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995 Sep;108(1):49-54.
- 53 Vrtala S, Fischer S, Grote M, Vangelista L, Pastore A, Sperr W et al. Molecular, immunological, and structural characterization of Phl p 6, a major allergen and P-particle-associated protein from Timothy grass (*Phleum pratense*) pollen. *J Immunol*. 1999 Nov 15;163(10):5489-96.
- 54 Tinghino R, Twardosz A, Barletta B, Puggioni EM, Iacovacci P, Butteroni C et al. Molecular, structural, and immunologic relationships between different families of recombinant calcium-binding pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Feb;109(2):314-20.
- 55 Niederberger V, Hayek B, Vrtala S, Laffer S, Twardosz A, Vangelista L et al. Calcium-dependent immunoglobulin E recognition of the apo- and calcium-bound form of a cross-reactive two EF-hand timothy grass pollen allergen, Phl p 7. *FASEB J*. 1999 May;13(8):843-56.
- 56 Marknell DeWitt M, Niederberger V, Lehtonen P, Spitzauer S, Sperr WR, Valent P et al. Molecular and immunological characterization of a novel timothy grass (*Phleum pratense*) pollen allergen, Phl p 11. *Clin Exp Allergy*. 2002 Sep;32(9):1329-40.
- 57 Petersen A, Suck R, Hagen S, Cromwell O, Fiebig H, Becker WM. Group 13 grass allergens: Structural variability between different grass species and analysis of proteolytic stability. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 May;107(5):856-62.
- 58 Hauser M, Asam C, Himly M, Palazzo P, Voltolini S, Montanari C et al. Bet v 1-like pollen allergens of multiple Fagales species can sensitize atopic individuals. *Clin Exp Allergy*. 2011 Dec;41(12):1804-14.
- 59 Asam C, Hofer H, Wolf M, Aglas L, Wallner M. Tree pollen allergens – an update from a molecular perspective. *Allergy*. 2015 Oct;70(10):1201-11.

- 60 Ipsen H, Bøwadt H, Janniche H, Nüchel Petersen B, Munch EP, Wihl JA et al. Immunochemical characterization of reference alder (*Alnus glutinosa*) and hazel (*Corylus avellana*) pollen extracts and the partial immunochemical identity between the major allergens of alder, birch and hazel pollens. *Allergy*. 1985 Oct;40(7):510-8.
- 61 Ipsen H1, Hansen OC. The NH₂-terminal amino acid sequence of the immunochemically partial identical major allergens of Alder (*Alnus glutinosa*) Aln g I, birch (*Betula verrucosa*) Bet v I, hornbeam (*Carpinus betulus*) Car b I and oak (*Quercus alba*) Que a I pollens. *Mol Immunol*. 1991 Nov;28(11):1279-88.
- 62 Rohac M, Birkner T, Reimitzer I, Bohle B, Steiner R, Breitenbach M et al. The immunological relationship of epitopes on major tree pollen allergens. *Mol Immunol*. 1991 Aug;28(8):897-906.
- 63 Jarolim E, Tejkl M, Rohac M, Schlerka G, Scheiner O, Kraft D et al. Monoclonal antibodies against birch pollen allergens: characterization by immunoblotting and use for single-step affinity purification of the major allergen Bet v I. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1989;90(1):54-60.
- 64 Mothes N, Horak F, Valenta R. Transition from a botanical to a molecular classification in tree pollen allergy: implications for diagnosis and therapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004 Dec;135(4):357-73.
- 65 Rodriguez J, Crespo JF, Lopez-Rubio A, De La Cruz-Bertolo J, Ferrando-Vivas P, Vives R, Daroca P. Clinical cross-reactivity among foods of the Rosaceae family. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Jul;106(1 Pt 1):183-9.
- 66 The Angiosperm phylogeny Group. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III. *Botanical Journal of the Linnean Society* 2009; 161:105-121.
- 67 Gangl K, Niederberger V, Valenta R, Nandy A. Markerallergene und Panallergene bei Baum- und Gräserpollenallergie. Teil 17 der Serie Molekulare Allergologie. *Allergo J Int* 2015; 24:158-169.
- 68 Valenta R, Breiteneder H, Petternburger K, Breitenbach M, Rumpold H, Kraft D et al. Homology of the major birch-pollen allergen, Bet v I, with the major pollen allergens of alder, hazel, and hornbeam at the nucleic acid level as determined by cross-hybridization. *J Allergy Clin Immunol*. 1991 Mar;87(3):677-82.
- 69 Kazemi-Shirazi L, Pauli G, Purohit A, Spitzauer S, Fröschl R, Hoffmann-Sommergruber K et al. Quantitative IgE inhibition experiments with purified recombinant allergens indicate pollen-derived allergens as the sensitizing agents responsible for many forms of plant food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Jan;105(1 Pt 1):116-25.
- 70 Mittag D, Akkerdaas J, Ballmer-Weber BK, Vogel L, Wensing M, Becker WM et al. Ara h 8, a Bet v 1-homologous allergen from peanut, is a major allergen in patients with combined birch pollen and peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Dec;114(6):1410-7.
- 71 Bohle B. The impact of pollen-related food allergens on pollen allergy. *Allergy*. 2007 Jan;62(1):3-10.
- 72 Breiteneder H, Ebner C. Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Jul;106(1 Pt 1):27-36.
- 73 Ebner C, Birkner T, Valenta R, Rumpold H, Breitenbach M, Scheiner O et al. Common epitopes of birch pollen and apples-studies by western and northern blot. *J Allergy Clin Immunol*. 1991 Oct;88(4):588-94.
- 74 Niederberger V, Pauli G, Grönlund H, Fröschl R, Rumpold H, Kraft D et al.

- Recombinant birch pollen allergens (rBet v 1 and rBet v 2) contain most of the IgE epitopes present in birch, alder, hornbeam, hazel, and oak pollen: a quantitative IgE inhibition study with sera from different populations. *J Allergy Clin Immunol.* 1998 Oct;102(4 Pt 1):579-91.
- 75 Ebner C, Ferreira F, Hoffmann K, Hirschwahr R, Schenk S, Szépfalushi Z et al. T cell clones specific for Bet v I, the major birch pollen allergen, crossreact with the major allergens of hazel, Cor a I, and Alder, Aln g 1. *Mol Immunol.* 1993; 30 (15):1323-1329.
 - 76 Movérare R, Westritschnig K, Svensson M, Hayek B, Bende M, Pauli G et al. Different IgE reactivity profiles in birch pollen-sensitive patients from six European populations revealed by recombinant allergens: an imprint of local sensitization. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002 Aug;128(4):325-35.
 - 77 Jarolim E, Rumpold H, Endler AT, Ebner H, Breitenbach M, Scheiner O et al. IgE and IgG antibodies of patients with allergy to birch pollen as tool to define the allergy profile of *Betula verrucosa*. *Allergy* 1989; 44:385-395.
 - 78 Santos A, Van Ree R. Profilins: mimickers of allergy or relevant allergens? *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;155(3):191-204.
 - 79 Ferreira F, Engel E, Brizra P, Richter K, Ebner C, Breitenbach M. Characterization of recombinant Bet v 4, a birch pollen allergen with two EF-hand calcium-binding domains. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 188 (2-4):304-305.
 - 80 Rossi RE, Monasterolo G, Monasterolo S. Detection of specific IgE antibodies in the sera of patients allergic to birch pollen using recombinant allergens Bet v 1, Bet v 2, Bet v 4: evaluation of different IgE reactivity profiles. *Allergy.* 2003 Sep;58(9):929-32.
 - 81 Panzner P, Vachová M, Vítovcová P, Brodská P, Vlas T. A Comprehensive Analysis of Middle-European Molecular Sensitization Profiles to Pollen Allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 164:74-82.
 - 82 Karamloo F, Wangorsch A, Kasahara H, Davin LB, Hausteiner D, Lewis NG, et al. Phenylcoumaran benzylic ether and isoflavonoid reductases are a new class of cross-reactive allergens in birch pollen, fruits and vegetables. *Eur J Biochem.* 2001 Oct;268(20):5310-20.
 - 83 Cadot P, Diaz JF, Proost P, Van Damme J, Engelborghs Y, Stevens EA et al. Purification and characterization of an 18-kd allergen of birch (*Betula verrucosa*) pollen: identification as a cyclophilin. *J Allergy Clin Immunol.* 2000 Feb;105(2 Pt 1):286-91.
 - 84 Karamloo F, Schmitz N, Scheurer S, Foetisch K, Hoffmann A, Hausteiner D et al. Molecular cloning and characterization of a birch pollen minor allergen, Bet v 5, belonging to a family of isoflavone reductase-related proteins. *J Allergy Clin Immunol.* 1999 Nov;104(5):991-9.
 - 85 Mahler V, Fischer S, Heiss S, Duchene M, Kraft D, Valenta R. cDNA cloning and characterization of a cross-reactive birch pollen allergen: Identification as a pectin esterase. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 124:64-66.
 - 86 Hamilton AJ, Fray RG, Grierson D. Sense and antisense inactivation of fruit ripening genes in tomato. *Curr Top Microbiol Immunol* 1995; 197:77-89.
 - 87 Lorenz AR, Lüttkopf D, May S, Scheurer S, Vieths S. The principle of homologous groups in regulatory affairs of allergen products--a proposal. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;148(1):1-17.
 - 88 Canis M, Gröger M, Becker S, Klemens C, Kramer MF. Recombinant marker allergens

- in diagnosis of patients with allergic rhinoconjunctivitis to tree and grass pollens. *Am J Rhinol Allergy*. 2011 Jan-Feb;25(1):36-9.
- 89 Valenta R, Duchene M, Vrtala S, Birkner T, Ebner C, Hirschwehr R et al. Recombinant allergens for immunoblot diagnosis of tree-pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1991 Dec;88(6):889-94.
- 90 Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE et al. A WAO - ARIA - GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J*. 2013 Oct 3;6(1):17.
- 91 Hejl C, Wurtzen PA, Kleine-Tebbe J, Johansen N, Broge L, Ipsen H. Phleum pratense alone is sufficient for allergen-specific immunotherapy against allergy to Poideae grass pollens. *Clin Exp Allergy*. 2009 May;39(5):752-9.
- 92 Petersen BN, Janniche H, Munch EP, Wihl JA, Bøwadt H, Ipsen et al. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. I. Clinical results from a three-year double-blind study of patients treated with pollen extracts either of birch or combinations of alder, birch and hazel. *Allergy*. 1988 Jul;43(5):353-62.
- 93 Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 Sep;116(3):608-13.
- 94 Marth K, Focke-Tejkl M, Lupinek C, Valenta R, Niederberger V. Allergen Peptides, Recombinant Allergens and Hypoallergens for Allergen-Specific Immunotherapy. *Curr Treat Options Allergy*. 2014 Feb 26;1:91-106.
- 95 Klimek L, Bachert C, Lukat KF, Pfaar O, Meyer H, Narkus A. Allergy immunotherapy with a hypoallergenic recombinant birch pollen allergen rBet v 1-FV in a randomized controlled trial. *Clin Transl Allergy*. 2015 Aug 3;5:28.
- 96 Grönlund H, Gafvelin G. Recombinant Bet v 1 vaccine for treatment of allergy to birch pollen. *Hum Vaccin*. 2010 Dec;6(12):970-7.
- 97 Valenta R, Linhart B, Swoboda I, Niederberger V. Recombinant allergens for allergen-specific immunotherapy: 10 years anniversary of immunotherapy with recombinant allergens. *Allergy*. 2011 Jun;66(6):775-83.
- 98 Produkt-Datenblatt Phadia 100 [abgerufen am 03.10.2018]. Verfügbar unter: <http://www.phadia.com/Global/Market%20Companies/Germany/Dokumentenbibliothek/Systeme/Phadia100%2011-2012.pdf>
- 99 Allergiediagnostik mit ImmunoCAP[®] [abgerufen am 03.10.2018]. Verfügbar unter: <http://www.inter2t.phadia.com/Global/Market%20Companies/Germany/Dokumentenbibliothek/Promotionsmaterial%20Allergie/Allergiediagnosekarte%20Seite%201.pdf>
- 100 Testprinzip ImmunoCAP Spezifisches IgE [abgerufen am 03.10.2018]. Verfügbar unter: <http://www.phadia.com/de/4/Produkte/Tests/1/Testprinzip-ImmunoCAP-Spezifisches-IgE/>.
- 101 ImmunoCAP[®] Allergenkomponenten für die In-vitro-Allergiediagnostik [abgerufen am 03.10.2018]. Verfügbar unter: http://www.phadia.com/Global/Market%20Companies/Germany/Dokumentenbibliothek/Promotionsmaterial%20Allergie/Übersicht%20Allergenkomponenten_2016-10%20DE.pdf
- 102 Allergene der ImmunoCAP[®] Symptom-Profile [abgerufen am 03.10.2018]. Verfügbar unter: <http://www.phadia.com/Global/Market%20Companies/Germany/Dokumentenbibliothek/Promotionsmaterial%20Allergie/Allergene%20der%20Symptom-Profile.pdf>

- 103 Yman L. Botanical relations and immunological cross-reactions in pollen allergy. 2nd ed. Pharmacia Diagnostics AB. Uppsala. Sweden. 1982: ISBN 91-970475-09
- 104 ImmunoCAP® Allergenübersicht [abgerufen am 03.10.2018]. Verfügbar unter: <http://www.phadia.com/Global/Market%20Companies/Germany/Dokumentenbibliothek/Promotionsmaterial%20Allergie/ImmunoCAP%20Allergenübersicht%202016-10.pdf>
- 105 van Ree R, Chapman MD, Ferreira F, Vieths S, Bryan D, Cromwell et al. The CREATE project: development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification. *Allergy*. 2008 Mar;63(3):310-26.
- 106 Focke M, Marth K, Flicker S, Valenta R. Heterogeneity of commercial timothy grass pollen extracts. *Clin Exp Allergy*. 2008 Aug;38(8):1400-8.
- 107 Focke M, Marth K, Valenta R. Molecular composition and biological activity of commercial birch pollen allergen extracts. *Eur J Clin Invest*. 2009 May;39(5):429-36.
- 108 Sander I, Fleischer C, Meurer U, Brüning T, Raulf-Heimsoth M. Allergen content of grass pollen preparations for skin prick testing and sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2009 Oct;64(10):1486-92.
- 109 Westritschnig K, Horak F, Swoboda I, Balic N, Spitzauer S, Kundi M et al. Different allergenic activity of grass pollen allergens revealed by skin testing. *Eur J Clin Invest*. 2008 Apr;38(4):260-7.
- 110 Lange L, Beyer K, Kleine-Tebbe J. Benefits and limitations of molecular diagnostics in peanut allergy: Part 14 of the series Molecular Allergology. *Allergo J Int*. 2014;23(5):158-163.
- 111 Arquint O, Helbling A, Cramer R, Ferreira F, Breitenbach M, Pichler WJ. Reduced in vivo allergenicity of Bet v 1d isoform, a natural component of birch pollen. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Dec;104(6):1239-43.
- 112 Gelhar K, Petersen A, Schramm G, Becker WM, Schlaak M, Bufe A. Investigation of different recombinant isoforms of grass group-V allergens (timothy grass pollen) isolated by low-stringency cDNA hybridization--antibody binding capacity and allergenic activity. *Eur J Biochem*. 1997 Jul 1;247(1):217-23.
- 113 Nepper-Christensen S, Backer V, DuBuske LM, Nolte H. In vitro diagnostic evaluation of patients with inhalant allergies: summary of probability outcomes comparing results of CLA- and CAP-specific immunoglobulin E test systems. *Allergy Asthma Proc*. 2003 Jul-Aug;24(4):253-8.
- 114 Chapman MD1, Ferreira F, Villalba M, Cromwell O, Bryan D, Becker WM et al. The European Union CREATE project: a model for international standardization of allergy diagnostics and vaccines. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Nov;122(5):882-889.e2.
- 115 Kaul S, Zimmer J, Dehus O, Constanzo A, Daas A, Buchheit KH et al. Standardization of allergen products: 3. validation of candidate european pharmacopoeia standard methods for quantification of major birch allergen bet v 1. *Allergy*. 2016 Oct;71(10):1414-24.
- 116 Lambert C, Sarrat A, Bienvenu F, Brabant S, Nicaise-Roland P, Alyanakian MA et al. The importance of EN ISO 15189 accreditation of allergen-specific IgE determination for reliable in vitro allergy diagnosis. *Allergy*. 2015 Feb;70(2):180-6.
- 117 Produktdatenblatt Phadia 100® [abgerufen am 03.10.2018]. Verfügbar unter: <http://www.phadia.com/de/4/Phadia-Laborsysteme/Phadia-100/#>.

- 118 ImmunoCAP® Höchste Qualität – heute und in der Zukunft [abgerufen am 03.10.2018]. Verfügbar unter: http://www.phadia.com/Global/Market%20Companies/Germany/Dokumentenbibliothek/Allgemeines%20Informationsmaterial/Höchste%20Qualität_IgE_Broschüre.pdf
- 119 Gleeson M, Cripps AW, Hensley MJ, Wlodarczyk JH, Henry RL, Clancy RL. A clinical evaluation in children of the Pharmacia ImmunoCAP system for inhalant allergens. *Clin Exp Allergy*. 1996 Jun;26(6):697-702.
- 120 Schäfer T, Hoelscher B, Adam H, Ring J, Wichmann HE, Heinrich J. Hay fever and predictive value of prick test and specific IgE antibodies: a prospective study in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003 Apr;14(2):120-9.
- 121 Ferguson AC, Murray AB. Predictive value of skin prick tests and radioallergosorbent tests for clinical allergy to dogs and cats. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003 Apr;14(2):120-9.
- 122 Haahtela T, Burbach GJ, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J et al. Clinical relevance is associated with allergen-specific wheal size in skin prick testing. *Clin Exp Allergy*. 2014 Mar;44(3):407-16.
- 123 Bousquet PJ, Chatzi L, Jarvis D, Burney P. Assessing skin prick tests reliability in ECRHS-I. *Allergy*. 2008 Mar;63(3):341-6.
- 124 Petersson G, Dreborg S, Ingestad R. Clinical History, skin prick test and RAST in the diagnosis of birch and timothy pollinosis. *Allergy*. 1986 Aug;41(6):398-407.
- 125 Pastorello EA, Codecasa LR, Pravettoni V, Qualizza R, Incorvaia C, Ispano M et al. Clinical reliability of diagnostic tests in allergic rhinoconjunctivitis. *Boll Ist Sieroter Milan*. 1988;67(5-6):377-85.
- 126 Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, Bonini S, Canonica GW, Romagnani S et al. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. *J Allergy Clin Immunol*. 1995 Nov;96(5 Pt 1):580-7.
- 127 De Vos. Skin testing versus serum-specific IgE testing: which is better for diagnosing aeroallergen sensitization and predicting clinical allergy? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014 May;14(5):430.
- 128 Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S et al. GA(2)LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy*. 2009 Oct;64(10):1498-506.
- 129 Haftenberger M, Laußmann D, Ellert U, Kalcklösch M, Langen U, Schlaud M et al. Prävalenz von Sensibilisierungen gegen Inhalations- und Nahrungsmittelallergene. Ergebnisse aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013 Mai; 56(5-6):687–697.
- 130 Altmeyers Enzyklopädie [abgerufen am 03.10.2018]. Verfügbar unter: <https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de>
- 131 Eriksson NE, Wihl JA, Arrendal H, Strandhede SO. Tree pollen allergy. III. Cross reactions based on results from skin prick tests and the RAST in hay fever patients. *Allergy*. 1987 Apr;42(3):205-14.
- 132 Bousquet J, Burney PB, Zuberbier T, Cauwenberge PV, Akdis CA, Bindslev-Jensen C et al. GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) addresses the allergy and asthma 'epidemic'. *Allergy*. 2009 Jul;64(7):969-77.

- 133 Dreborg S, Holgersson M, Nilsson G, Zetterström O. Dose response relationship of allergen, histamine, and histamine releasers in skin prick test and precision of the skin prick test method. *Allergy*. 1987 Feb;42(2):117-25.
- 134 Heinzerling L, Frew AJ, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bresciani M et al. Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe--a survey from the GALEN network. *Allergy*. 2005 Oct;60(10):1287-300.
- 135 Van Ree R, Van Leeuwen WA, Akkerdaas JH, Aalberse RC. How far can we simplify in vitro diagnostics for Fagales tree pollen allergy? A study with three whole pollen extracts and purified and recombinant allergens. *Clin Exp Allergy*. 1999 Jun;29(6):848-55.
- 136 Klimek L, Hammerbacher AS, Werfel T, Vogelberg C, Bieber T. Allergiediagnostik: Einschränkungen gefährden die Patientenversorgung. *Dtsch. Arztebl* 2016;113(5):A 176-8.
- 137 Imhof K, Probst E, Seifert B, Schmid-Grendelmeier P. Ash pollen allergy: reliable detection of sensitization on the basis of IgE to Ole e 1. *Allergo J Int*. 2014;23(3): 78-83.

8. Danksagungen

Zunächst einmal gilt mein großer Dank Herrn Prof. Dr. med. A. Berghaus, ehemaliger Direktor der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München, der es mir ermöglichte sowohl meine Ausbildung zur Fachärztin für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde als auch meine Dissertation an der HNO-Klinik der LMU zu absolvieren.

Auch Prof. Dr. med. M. Canis, Nachfolger von Prof. Dr. med. A. Berghaus und aktueller Direktor der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München möchte ich dafür danken, die vorliegende Promotion unter seiner Leitung abschließen zu können.

Ein ganz besonders herzlicher Dank geht an PD Dr. Moritz Gröger, der mir nicht nur als Doktorvater, sondern auch als wertvoller Kollege und Freund während der gesamten Facharztzeit und Promotionsphase mit Erfahrung, Wissen, Anregungen, Rat, Kritik, Lob und Ermahnung hilfreich und unterstützend zur Seite stand: *„Lieber Moritz, Du warst immer überzeugt, dass ich es schaffen werde! DANKE!“*

Frau Gabriele Bähr danke ich für die Einarbeitung in die allergologische Diagnostik und ihre Hilfsbereitschaft: *„Liebe Gabi, Danke für deine Unterstützung in allen nur erdenklichen Situationen, Dein immer offenes Ohr und Deinen unermüdlichen Beistand! Auf Dich war immer Verlass!“*

Ein weiterer Dank geht an Frau Elisabeth Pfrogner, die das Allergielabor der HNO-Klinik wie ihre Westentasche kennt: *„Liebe Leslie, Du hast mir immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden und Dank Deiner unglaublichen Erfahrung (und akribischen Ordnung) wusstest Du auch immer, in welchem Ordner das gesuchte Dokument zu finden ist!“*

Abschließend möchte ich allen Patienten danken, die es mir mit Ihrer freundlichen Genehmigung erlaubten, ihre Daten im Rahmen der vorliegenden Dissertationsschrift auszuwerten.

Eidesstattliche Versicherung

Markmann, Sabine Natalie

Name, Vornamen

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

**REDUNDANZEN IN DER DIAGNOSTIK
ZUM NACHWEIS VON SENSIBILISIERUNGEN
GEGEN POOIDEAE UND BETULACEAE**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 05.06.2019

Sabine Markmann

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin

