

Aus dem Institut für Medizinische Statistik und Bioinformatik
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. rer. nat. A. Tresch

Sensibilisierungsprofile von Allergikern in Deutschland

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Eliana Quintero-Oswald
aus Montería, Kolumbien

promoviert am 08. Juli 2025

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2025

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. Dipl.-Ing. R. Mösges

2. Gutachterin: Professorin Dr. med. J. Vent

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich die Unterstützung von folgenden Personen erhalten:

Frau Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Esther Raskopf

Herrn Dr. rer. nat. Dr. rer. medic. K. Shah-Hosseini

Herrn Prof. Dr. med. R. Mösges.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Studie wurde im Auftrag der Firma Laboratorios LETI S.L.U (Sponsor) unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. R. Mösges durchgeführt.

An der praktischen Durchführung der Studie habe ich mitgewirkt und war hauptverantwortlich für die Datensammlung, für die Anfertigung der Studienmaterialien (z.B. Fragebogen und Beobachtungsplan), für Interaktionen mit teilnehmenden Studienärzten und für die Interpretation der analytischen Ergebnisse.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden statistischen Auswertungsmethoden wurden mit Unterstützung von Herrn Dr. Dr. K. Shah-Hosseini im Institut für Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. R. Mösges durchgeführt und validiert.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Hamburg, den 17.01.2025

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen großen Dank an alle Personen aussprechen, die mir bei meiner fachlichen Weiterbildung und persönlichen Entwicklung geholfen haben.

Besonders danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Ralph Mösges für die freundliche Überlassung dieses Themas und die enorme Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Mentoren Herrn Dr. med. Marco Averbek und Frau Dr. med. Daniela Kasche bedanken, die mich im Rahmen meiner Weiterbildung in der Dermatologie, mit sehr viel Geduld und Liebe auf meinem Weg begleitet haben.

Nicht zuletzt muss ich zudem meiner Familie Danke sagen, die meine Arbeit durch ihre bedingungslose Unterstützung und Ermutigungen geprägt hat.

Mein größter Dank gilt meinem Mann, Manuel Oswald, deine Liebe gibt mir Kraft und Ruhe. Danke, dass du an mich glaubst und immer an meiner Seite stehst.

Für meine Eltern - ohne euch wäre
dieser Weg nicht möglich gewesen.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	8
1. ZUSAMMENFASSUNG	9
2. EINLEITUNG	10
2.1 Epidemiologie der allergischen Erkrankungen	11
2.2 Definition und Klassifikation allergischer Erkrankungen	12
2.2.1. Allergie	12
2.2.2. Allergietypen	12
2.3 Allergische Immunreaktion Typ-I vs. stumme Sensibilisierung	13
2.3.1. Sensibilisierungsphase	13
2.3.2. Auslösephase	14
2.4 Klinik nach Erfolgsorgan	14
2.5 Allergiequellen und Allergenkomponenten	15
2.5.1. Major- und Minorallergene	15
2.5.2. Panallergene	16
2.5.3. CCD („Cross-reactive Carbohydrate Determinants“)	17
2.5.4. Kreuzreaktionen	18
2.5.5. Polysensibilisierung	18
2.6 Diagnostik bei Typ-1-Immunreaktion	20
2.6.1. Haut-Prick-Test (in vivo Test)	21
2.6.2. In-vitro Tests	21
2.6.3. Molekulare Diagnostik durch CRD („Component-Resolved-Diagnosis“)	22
2.6.4. ImmunoCAP™ -Assays	22
2.7 Behandlung allergischer Erkrankungen	22
2.7.1. Allergiespezifische Immuntherapie (SIT)	23
2.8 Fragestellung und Ziel der Arbeit	25
3. MATERIAL UND METHODEN	25
3.1 Patientenkollektiv	25
3.1.1. Einschlusskriterien	25

3.1.2.	Ausschlusskriterien	26
3.2	Methodik	27
3.3	In-vivo Diagnostik	28
3.3.1.	Haut-Prick-Test	28
3.4	In-vitro Diagnostik	28
3.4.1.	ImmunoCAP™ Bestimmung	28
3.5	Statistische Methoden	31
4.	ERGEBNISSE	31
4.1	Deskriptive Statistik	31
4.2	Sensibilisierungsprofile allgemein	32
4.3	Co-Sensibilisierungsmuster	34
4.4	Assoziationen zwischen Rhinitis und Allergensensibilisierung	41
4.5	Assoziationen zwischen Rhinitis und Asthma	42
5.	DISKUSSION	47
6.	LITERATURVERZEICHNIS	55
7.	ANHANG	69
7.1	Abbildungsverzeichnis	69
7.2	Tabellenverzeichnis	69
7.3	Lebenslauf	70
7.4	Ergänzendes Material	72
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	81

Abkürzungsverzeichnis

CCD	Cross-reactive Carbohydrate Determinants
CRD	Component-resolved-diagnosis
ELISA.....	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
HLA	Hapthistokompatibilitätskomplexe
HSM	Hausstaubmilben
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
LTP	Lipid-Transfer-Proteine
PM.....	Präzisionsmedizin
QoL	Quality of life
RAST	Radio-Allergo-Sorbent-Test
SCIT	Subkutane Immuntherapie
slgE.....	Spezifisches Immunglobulin E
SIT	Spezifische Immuntherapie
SLIT	Sublinguale Immuntherapie
SP	Speicherproteine
VRM	Vorratsmilben

1. Zusammenfassung

Die Untersuchung des Sensibilisierungsprofils von Allergikern ermöglicht ein tieferes Verständnis der Krankheit, was die Auswahl der besten personalisierten Behandlung mit Allergen-Immuntherapie unterstützen könnte. Ziel dieser beobachtenden, multizentrischen Querschnittsstudie war es, die Heterogenität der deutschen Allergikerpopulation durch die Analyse der spezifischen IgE-Muster gegenüber Aeroallergenen aufzuzeigen und den Zusammenhang zwischen Sensibilisierung und klinischen Symptomen zu untersuchen. 500 allergische Patienten aus verschiedenen Regionen Deutschlands wurden auf der Grundlage ihrer Anamnese, klinischer allergischer Symptome und Daten von Haut-Prick-Tests auf Aeroallergene rekrutiert. Serumproben wurden gesammelt und mit ImmunoCAP™ analysiert, um die sIgE-Werte für 33 Allergenquellen und 43 molekulare Allergene zu bestimmen.

81 % der Patienten waren polysensibilisiert. Pollen von *Betula verrucosa* waren die häufigste Ursache einer Sensibilisierung (59 %), gefolgt von *Phleum pratense* (58 %), und *Dermatophagoides pteronyssinus* (44 %). In Bezug auf die molekulare Analyse wurde die höchste Prävalenz für Bet v 1 (84 %) aus Birkenpollen, Phl p 1 aus Gräserpollen (82 %), Der p 2 (69 %) aus Milben und Fel d 1 (69 %) bei Katze.

Es wurde festgestellt, dass eine Polysensibilisierung signifikant mit dem Vorhandensein von Asthma und der Schwere der Rhinitis-Symptome zusammenhängt.

Schlussfolgerungen: Diese Studie zeigte eine hohe Polysensibilisierungsrate in der deutschen Bevölkerung und betonte die Bedeutung der molekularen Diagnostik für einen genaueren und umfassenderen Einblick in Sensibilisierungsmuster und deren Zusammenhang mit klinischen Symptomen. Die hier präsentierten Daten können dazu beitragen, die diagnostischen und personalisierten Immuntherapiebehandlungen zu verbessern, die an die Bedürfnisse jedes Patienten in der Region angepasst sind, um die Lebensqualität des Patienten zu verbessern und gleichzeitig unerwünschte Ereignisse minimieren sowie die sozioökonomischen Auswirkungen verringern.

2. Einleitung

Es ist bekannt, dass die Mehrheit der allergischen Patienten nicht nur gegenüber einem, sondern häufig gegen mehrere Allergene sensibilisiert ist. Dies wird als Polysensibilisierung bezeichnet. Mehrere epidemiologische Studien in Europa haben gezeigt, dass polysensibilisierte Patienten ein höheres Risiko haben, allergische Erkrankungen, insbesondere ein allergisches Asthma, zu entwickeln [1], [2], [3], [4], [5], [6]. Darüber hinaus beeinflusst die Polysensibilisierung das klinische Bild der Allergie: Je mehr allergische Sensibilisierungen vorliegen desto stärker ist meistens die allergische Erkrankung ausgeprägt.

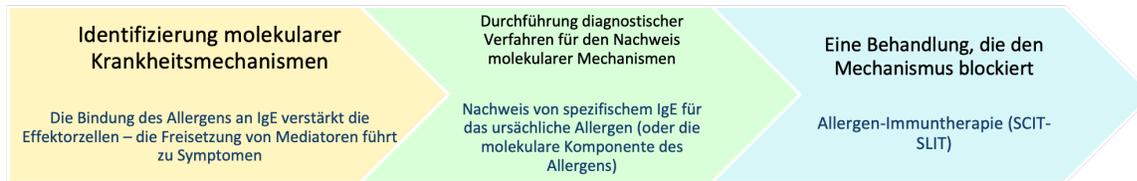
Zudem ist die Sensibilisierung für verschiedene Komponenten eines Allergens oft unterschiedlich stark ausgeprägt. Dies wirkt sich auf die Symptome und den Schweregrad der Erkrankung aus [7], [8], [9], [10]. Daher ist ein besseres Wissen über das allergene Sensibilisierungsprofil von Patienten in der Praxis erforderlich.

In dieser Studie wurden zur Antikörper-Analyse molekulare Allergenkomponenten eingesetzt durch Komponentenbasierte-Diagnostik (auf Englisch „Component-resolved-diagnosis“, kurz CRD), die nicht nur die Unterscheidung zwischen einer echten Mehrfach-Sensibilisierung und einer sogenannten Kreuzreaktivität ermöglicht, sondern auch die Identifizierung derjenigen Patienten mit Erfolgsaussichten bei einer allergenspezifischen Immuntherapie (SIT) [11]. Die Ergebnisse der Studie wurden verwendet, um die Sensibilisierungsprofile und deren Zusammenhang mit den Ergebnissen des Pricktests der Haut, der Schwere der Rhinokonjunktivitis und der Asthmasymptome oder dem Vorliegen einer atopischen Dermatitis und Anaphylaxie aufgrund einer Nahrungsmittelallergie zu beschreiben. Diese Informationen liefern nicht nur neue Erkenntnisse über die Krankheit, sondern helfen auch bei der Auswahl der passenden Behandlung.

Anhand der Sensibilisierungsprofile der Patienten lässt sich die individuelle und geografische Variabilität allergischer Sensibilisierung ermitteln. Dies wiederum ermöglicht es, die Angemessenheit der verfügbaren Behandlungen zu bewerten und Handlungsstrategien zu formulieren, um therapeutische Instrumente bereitzustellen, die den in der Studie festgestellten Bedürfnissen entsprechen. Darüber hinaus lernen die Patienten ihr individuelles Allergenprofil kennen, was auch helfen kann, die beste Behandlungsoption zu bestimmen.

Allergische Erkrankungen sind für die Präzisionsmedizin (kurz PM) besonders geeignet, weil sie die therapeutischen Erfordernisse erfüllen: (i) Identifizierung molekularer Krankheitsmechanismen, (ii) Durchführung diagnostischer Verfahren für den Nachweis molekularer Mechanismen und (iii) eine Behandlung, die den Mechanismus blockiert [12], [13] (s.a. Kapitel „Diagnose“ und Kapitel „Therapie“).

Abbildung 1: drei Schritte der personalisierten (Präzisions-)Medizin, angewendet auf die SIT (allergenspezifischen Immuntherapie).



Quelle: in Anlehnung an GW Canonica et al, 2015, S. 2 [12]

2.1 Epidemiologie der allergischen Erkrankungen

In Europa gehören allergische Erkrankungen zu den häufigsten chronischen Erkrankungen. 150 Millionen EU-Bürger leiden an chronischen Allergien, und Schätzungen zufolge werden bis zum Jahr 2025 mehr als 50 % der Europäer an irgendeiner Art von Allergie leiden[14]. Etwa 20% der erwachsenen deutschen Bevölkerung leidet an mindestens einer Allergie [15]. Dies beeinträchtigt die Gesundheitskosten sowohl direkt als auch indirekt durch Produktivitätsverluste und Arbeitsunfähigkeit [16], [17], [18].

Bei den indirekten Kosten kann man auch die "Quality of life" (auf Deutsch „Lebensqualität“, kurz QoL) heranziehen. QoL bezieht sich auf den individualisierten Wert der Zufriedenheit mit dem eigenen Leben [19]. Zahlreiche Studien haben sich mit der QoL bei Rhinitis und Asthma Patienten befasst. Bei Rhinitis zeigen sich nachteilige Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten, einschließlich Beeinträchtigung der körperlichen und sozialen Funktion, Schlaflosigkeit, Tagesmüdigkeit, allgemeine Verringerung des Energieniveaus, Reizbarkeit, Depression sowie Aufmerksamkeits-, Gedächtnis- und Lernschwäche, sowie einer Beeinträchtigung der allgemeinen Wahrnehmung der Gesundheit. Auch Asthma kann die Lebensqualität beeinträchtigen und birgt dabei sogar auch ein Sterberisiko [19], [20], [21], [22], [23].

Dies bedeutet auch, dass die behandelnden Ärzte bei der Auswahl der Therapie die Patientenempfindung der Krankheit nicht unterschätzen dürfen. Eine Studie zur Belastung durch allergische Rhinitis in den USA untersuchte die Einschätzungen von Arzt und Patient zur Schwere der Erkrankung. Die Ergebnisse zeigten, dass die Patienten ihre Erkrankung als schwerwiegender einschätzten als der Arzt[24].

Es gibt mehrere Studien, die zeigen, wie die Behandlung mit allergenspezifischer Immuntherapie kurz SIT (s.u. bei „Therapie“) kosteneffektiver ist als nur eine Behandlung der Symptome[16],

[17], [18]. Dies ist ein wichtiger Punkt, dahingehend, dass zunächst eine Verbesserung der Diagnose erreicht werden sollte. Deshalb wird die Nutzung von schon bestehenden Diagnoseverfahren wie eine Komponentenbasierte-Diagnostik (CRD) bzw. eine Molekulare Diagnostik wichtig sein, um schließlich auch die Therapie zu optimieren und sogar zu individualisieren.

2.2 Definition und Klassifikation allergischer Erkrankungen

2.2.1. Allergie

Unter einer **Allergie** versteht man eine krankmachende, spezifisch immunologisch vermittelte und gegen normalerweise harmlose Fremdstoffe gerichtete Überempfindlichkeitsreaktion des Organismus[25].

Es ist wichtig, sich daran zu erinnern, dass allergische Immunantworten an sich eigentlich keine pathologischen Mechanismen sind, sondern lediglich fehlgeleitete Mechanismen, die auf unterschiedliche Erfolgsorgane mit unterschiedlicher klinischer Ausprägung zur Krankheitsentwicklung beitragen[26].

In der Praxis kann sich eine Allergie in unterschiedlichen Ausprägungen zeigen, wie z.B. allergische Rhinitis/Konjunktivitis/Rhinokonjunktivitis, allergisches Asthma, Anaphylaxie, Urtikaria, Angioödem, allergische Vaskulitis, atopische Dermatitis, Kontaktdermatitis [26].

2.2.2. Allergietypen

Es gibt **unterschiedliche Pathomechanismen**, die eine Allergie auslösen können. Diese wurden von Coombs und Gell in den 1960er-Jahren eingeführt: Antigene sind in der Lage entweder eine allergische Typ-I- (Mastzell- und IgE-vermittelte) Immunreaktion sog. Reaktion vom Soforttyp, eine Typ-II- bzw. Typ-III- (IgG-vermittelte Immunreaktion) oder eine Typ-IV- (zellulär (T-Zell-) vermittelte Immunreaktion (Reaktion vom verzögerten Typ)) auszulösen (s. Tabelle 1) [25]. In dieser Studie wird die allergische Reaktion vom Typ-I untersucht.

Die harmlosen Fremdkörper (Antigene), die eine Typ-I Reaktion auslösen können sind insbesondere Proteine und werden **Allergene** genannt [27].

Tabelle 1: Einleitung der allergischen Reaktionsformen nach Coombs und Gell (1963).

Typ I	Mastzell- und IgE-vermittelte Immunreaktion (Reaktion vom Soforttyp)
Typ II	Zytotoxische Immunreaktion (IgG-vermittelte Immunreaktion)
Typ III	Immunokomplexvermittelte Immunreaktion (IgG-vermittelte Immunreaktion)

Typ IV	Zellulär (T-Zell-)vermittelte Immunreaktion (Reaktion vom verzögerten Typ)
---------------	--

Quelle: in Anlehnung an Saloga et al, 2011, S. 70 [25]

2.3 Allergische Immunreaktion Typ-I vs. stumme Sensibilisierung

Ein Patient kann erhöhtes sIgE haben und gleichzeitig keine Symptome zeigen, das nennt man eine stumme **Sensibilisierung** oder auch eine Allergiebereitschaft ohne klinische Relevanz [27]. Um diese Sensibilisierung zu ermitteln, gibt es diagnostische Tests, die sIgE nachweisen: entweder indirekt (in vivo) durch den Haut-Prick-Test mit Allergenextrakten oder direkt (in vitro) historisch mit dem RAST (d.h. Radio-Allergo-Sorbent-Test) sowie mit ELISA, erweiterter ELISA mit Nachweis von Einzelallergenen und seit einiger Zeit mit molekularer Diagnostik durch CRD mit Assays wie ImmunoSAC und ImmunoCAP™ (s.u.). Wenn zusätzlich zu einer Sensibilisierung auch allergische Symptome entstehen, besteht eine „klinisch relevante Allergie“ [15], [28], [29]. Die allergischen Erkrankungen, die mit einer Typ-I-Immunreaktion verbunden sind, sind allergische Rhinokonjunktivitis, allergisches Asthma, Nahrungsmittelallergie, Arzneimittelallergie und Anaphylaxie, und (sehr bedingt) atopische Dermatitis [30].

2.3.1. Sensibilisierungsphase

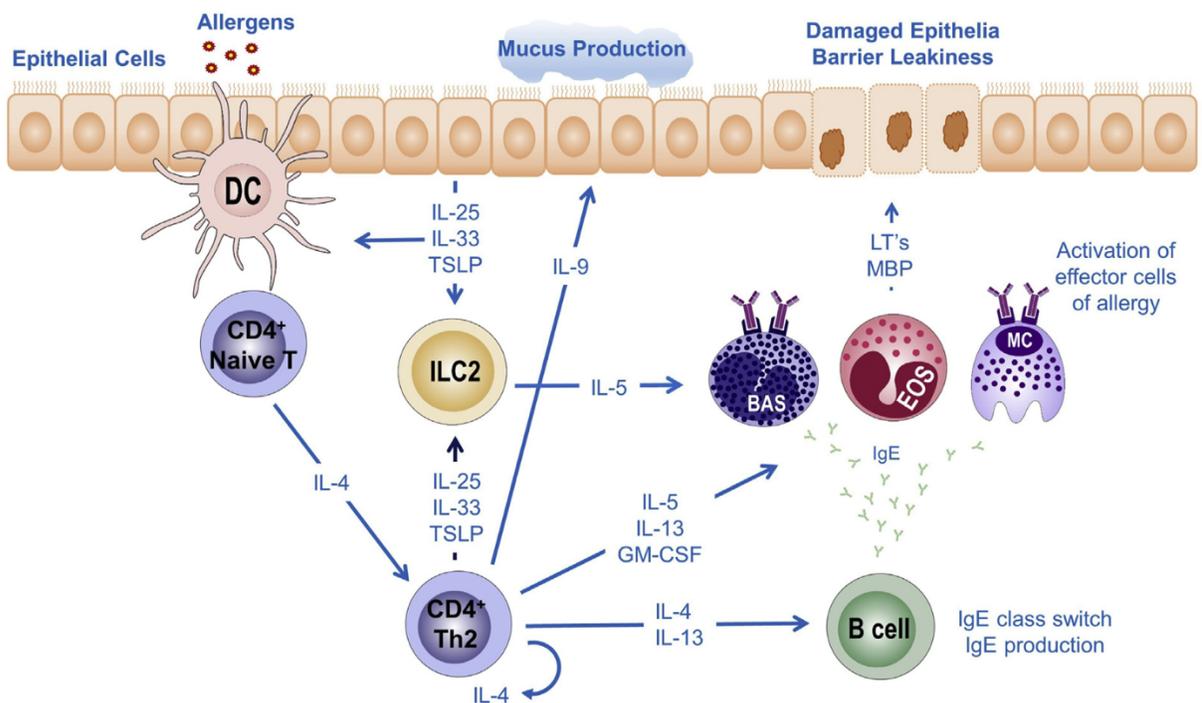
Der Sensibilisierungsprozess beginnt mit einem ersten Antigenkontakt- ein Protein z.B. aus einem Organismus, Gewebe, oder Lebensmittel [25].

Aus einer Allergiequelle werden Proteine freigesetzt und kommen in Kontakt mit einem Erfolgsorgan wie die Haut oder wie die Schleimhaut des Respirations- oder Gastrointestinaltrakts. Die Erfolgsorgane sind zunächst durch physikalische Barrieren wie Hornhaut oder Schleimhaut geschützt. Antigen-präsentierende Zellen wie Dendritische Zellen und Makrophagen, die sich in den Epithelien befinden, nehmen das Allergen auf, zerlegen es in kleine Fragmente (sog. Peptide) und präsentieren sie an der Membranoberfläche als HLA-Antigenkomplexe (Haupthistokompatibilitätskomplexe) an naive CD4+T-Zellen. Über zusätzliche kostimulatorische Proteine (d.h. Proteine, die als zweiter Rezeptor aktiviert werden müssen, um eine adaptive Immunantwort auszulösen) werden allergenspezifische T-Zellen aktiviert, die sich vor allem zu Typ-2-Helfer-Zellen (TH2-Zellen) differenzieren. Die TH2-Zellen verteilen sich über die Lymphbahnen in die drainierenden Lymphknoten. Hier werden über die Zytokinfreisetzung von insbesondere IL4- und IL3 B-Zellen generiert, die schließlich Allergen spezifische IgE-Antikörper (sIgE) produzieren können (s. Abbildung 2) [25], [31], [32].

2.3.2. Auslösephase

Bei erneutem Allergenkontakt sind nun präformierte IgE in der Lage mit dem Allergen an Zellen wie Mastzellen oder an Basophilen Zellen zu binden. Über eine Kreuzvernetzung werden aus diesen Zellen Mediatoren wie Histamin, Leukotriene und Prostaglandine freigesetzt, die schließlich zu den allergischen Symptomen führen (s. Abbildung 2) [25], [31], [32]. Diese Symptome bzw. die Klinik kann je nach Erfolgsorgan variieren.

Abbildung 2: Einleitung einer allergischen Reaktion.



Quelle : Kucuksezer et al, 2020, S. 551 [33]

2.4 Klinik nach Erfolgsorgan

Die **allergische Rhinitis** ist gekennzeichnet durch plötzliches wiederholtes Niesen, nasalen Pruritus, wässrige Rhinorrhoe und eine Nasenkongestion[34]. Es kommt häufig vor, dass die allergische Rhinitis von einer **allergischen Konjunktivitis** begleitet ist, insbesondere bei Patienten mit Pollinose (d.h. Patienten mit einer allergischen Rhinitis durch Pollenallergien wie Heuschnupfen). Hier können Symptome wie Augenjucken, Epiphora (Tränenfluss), konjunktivalen Injektion (durch Hyperämie) oder sogar Augenlidschwellung auftreten [34]. **Asthma** ist charakterisiert durch Atemnot, Husten, Engegefühl in der Brust, Giemen und

Verminderung der Lungenfunktion in der Spirometrie [20]. Es gibt es eine deutliche Korrelation zwischen den beiden Entitäten, die zahlreiche Studien belegen [35], [36], [37], [38], [39]. Das Risiko, Asthma zu entwickeln, ist wesentlich erhöhter bei Rhinitis Patienten: mehr als 40% der Patienten mit allergischer Rhinitis haben Asthma oder werden Asthma entwickeln [38], [40]. Die allergische Rhinitis ist ein Risikofaktor für die Entwicklung von Asthma. Wenn sich aus der Rhinitis ein Asthma entwickelt, spricht man von einem Etagenwechsel [41], [42].

Warum ein Patient eine Rhinitis bekommt und ein anderer nur Asthma oder sogar beides entwickelt, bleibt jedoch weiterhin unklar. Eine Studie aus Schweden[43] legt nahe, dass wenn bei den Eltern, vor allem bei beiden Eltern, eine allergische Rhinitis besteht, dies ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung der Erkrankung auch bei den Kindern darstellt. Die elterliche allergische Rhinitis scheint der dominierende hereditäre Risikofaktor für allergische Rhinitis zu sein [43]. Auch bei Asthma scheint es so zu sein, dass das Asthma der Eltern einen größeren Einfluss auf die Asthmaentwicklung der Kinder hat als die elterliche Rhinitis allergica oder das atopische Ekzem [44]. Auf der anderen Seite, Kinder, die mit mehreren älteren Geschwistern und auf einem Bauernhof aufwachsen, haben ein niedrigeres Risiko an Rhinitis oder Asthma zu erkranken. Diese sogenannte Hygiene- Hypothese hier ist, dass eine frühe mikrobielle Exposition bei Kindern protektiv wirkt [45], [46], [47].

2.5 Allergiequellen und Allergenkomponenten

Man kann sagen, dass so gut wie alles was Proteine enthält, eine Allergiequelle sein kann [48]. Eine Allergiequelle (z.B. Birke [*betula*]) hat verschiedenen Allergenkomponenten oder Moleküle wie Major- und Minorallergene sowie Panallergene, CCD, usw.

2.5.1. Major- und Minorallergene

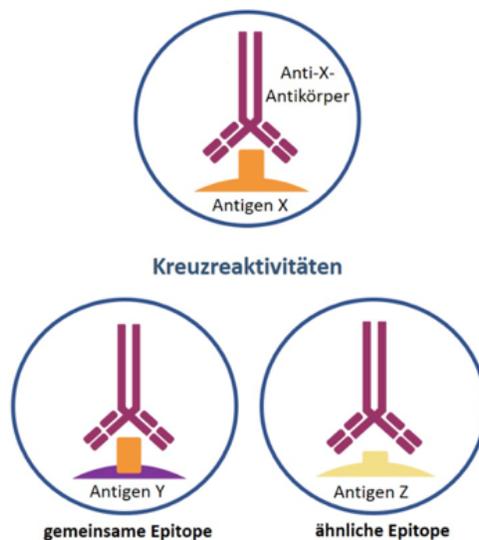
Eine Allergiequelle (z.B. Birke [*betula*]) hat Major- und Minorallergene. Majorallergene sind die, bei denen es die meisten Sensibilisierungen gibt, d.h. die Moleküle, die in die Lage sind, sich an IgE-Antikörper bei $\geq 50\%$ der betroffenen Allergiker zu binden [27]. Die werden auch Haupt- oder Leitallergene genannt (bei Birke ist z.B. das Majorallergen Bet v1). Im Gegensatz dazu versteht man unter Minorallergene, die Moleküle, die sich an IgE-Antikörper binden bei $< 50\%$ der Allergiker bei der gleichen Allergiequelle (bei Birke z.B. sind die Minorallergene Bet v2, Bet v4 und Bet v6) [49]. Andere Autoren beschreiben Minorallergene als die Moleküle, die sich bei $<10\%$ der Allergiker an IgE-Antikörper binden und alles dazwischen bezeichnen sie als "Intermediärallergene" [50]. Die Muster der Allergenesensibilisierungen unterscheiden sich je nach Geografie und Urbanisierungsgrad [51], [52], [53].

2.5.2. Panallergene

Der Begriff „**Panallergen**“ wird definiert als ein Allergen, das in zahlreichen Allergenquellen vorkommt. Es bedeutet, derselbe IgE-Antikörper kann an verschiedene Allergene (Antigene) binden, die ein gemeinsames Epitop tragen [54]. Ein Epitop (von griech. epi „auf, bei“ und topos „Ort“) ist eine Struktur des Antigens (bzw. Allergen), die mit den Bindungsstellen der Antikörper oder T-Zell-Rezeptoren reagiert [55](s. Abbildung 3). Diese Epitope sind z.T. speziessübergreifend konserviert.

Panallergene sind entweder Proteine aus pflanzlichem oder tierischem Ursprung. Bei pflanzlichen Panallergenen sind am relevantesten die Profiline. Z.B. bei Grasallergiepatienten ist eine Profilinsensibilisierung mit schwereren Atemwegssymptomen verbunden [5], Weitere pflanzliche Panallergene sind Polcalcine, Lipid-Transfer-Proteine [LTP], PR-10, Speicherproteine [SP]). Ein tierisches Panallergen ist z.B. Tropomyosin, bei Krustentieren und Milben. Panallergene sind verantwortlich für viele Kreuzreaktionen zwischen verwandten und nicht verwandten Allergenquellen (siehe Tabelle 2) und sind aufgrund dessen häufig der Grund für eine schwierige, exakte Diagnosestellung. Vor allem deshalb werden viele Patienten fälschlicherweise als polysensibilisiert bezeichnet [56]. Panallergene sind häufiger Minorallergene aber sie können auch Majorallergene sein [57].

Abbildung 3: Epitope.



Quelle: PCM Scientific, 2020, Webseite [58]

2.5.3. CCD („Cross-reactive Carbohydrate Determinants“)

Nicht nur Panallergene können Kreuzreaktionen verursachen, sondern auch sog. „kreuzreaktive Kohlenhydrat-Determinanten“ (auf Englisch „Cross-reactive Carbohydrate Determinants“, kurz CCD) [59]. CCDs sind Glycoproteine, die auch Epitope besitzen und von IgE Antikörper gebunden werden können (sog. CCD-sIgE-Antikörper) [60]. Diese Antikörper sind meistens nicht klinisch relevant, d.h. verursachen sehr selten Symptome [61]. Deshalb können CCDs als „klinisch irrelevante Allergene“ bezeichnet werden [62].

CCDs sind aber häufig ein „Störfaktor“ in der In-vitro-Diagnostik mit Allergenextrakten, weil sie sehr oft zu „falsch-positiven“ Befunden führen (bis ca. 20 % der Atopiker weisen CCD-spezifische IgE-Anti-körper auf) [48], [50], [59]. Der am häufigsten beschriebenen CCD-Marker ist MUXF3, das Glycoprotein Bromelain aus der Ananas. CCDs findet man speziesübergreifend in vielen Pflanzen und Insekten [63]. Rekombinante Allergene (wie in der molekularen Diagnostik) sind deshalb hier ein entscheidender Fortschritt in der Diagnostik, weil damit spezifisch Major- und Minorallergene auf Proteinebene bzw. molekularer Ebene detektiert werden [27].

Tabelle 2: Allergenkomponenten, die in verschiedene Proteinfamilien eingeordnet werden

Proteinfamilie	Allergene
Profiline	Bet v 2, Pru p 4, Hev b 8, Phl p 12
PR-10	Bet v 1, Ara h 8, Gly m 4, Cor a 1, Pru p 1, Api g 1.01, Mal d 1, Act d 8, Dau c 1
Polcalcine	Bet v 4, Phl p 7
LTP (Lipid-Transfer-Protein)	Ara h 9, Cor a 8, Pru p 3, Par j 2, Art v 3
SP (Speicherproteine)	Ara h 1, 2, 3, 6 und 7, Ber e 1, Gly m 5 und 6, Cor a 9, Tri a 19
Tropomyosin	Pen a 1, Der p 10, Ani s 3
Serumalbumine	Fel d 2, Can f 3, Bos d 6, Sus PSA, Equ c 3
Parvalbumine	Cyp c 1, Gad c 1
CCD	MUXF3, Ana c 2

Quelle: Modifiziert nach Sastre, 2010, S. 1445 [48] **Bet:** Birke, **Pru:** Pfirsich, **Hev:** Latex, **Phl:** Lieschgras, **Ara:** Erdnuss, **Gly:** Soja, **Cor:** Haselnuss, **Api:** Sellerie, **Mal:** Apfel, **Act:** Kiwi, **Dau:** Karotten, **Par:** Glaskraut, **Art:** Beifuß, **Ber:** Paranuss, **Pen:** Garnele, **Der:** Hausstaubmilbe, **Ani:** Herring worm, **Fel:** Katze, **Can:** Hund, **Bos:** Rind, **Sus:** Schwein, **Ecu:** Pferd, **Cyp:** Karpfen, **Gad:** Kabeljau, **Ana:** Ananas

2.5.4. Kreuzreaktionen

Die Ursache einer Kreuzreaktion können Panallergene oder kreuzreaktive Kohlenhydrat-Determinanten (CCD) sein (s.o.). Proteine werden nach ihrer biologischen Funktion und Struktur in Proteinfamilien eingeteilt [7], [48]. Diese Proteinfamilien haben sehr ähnliche Epitope und so kann dasselbe IgE-Molekül (Antikörper) an verschiedene Allergene binden, die diese ähnlichen Strukturen besitzen, auch wenn die Allergene aus verschiedenen Allergenquellen kommen [27] (s. Tabelle 3). Sie werden Kreuzallergene genannt und verursachen Kreuzreaktionen (bzw. Kreuzallergien). Beispielweise können Allergene aus zwei verschiedenen Allergenquellen wie Birkenpollen und Lieschgras dieselben Reaktionen auslösen: Bet v 2 ist ein Birkenpollenallergen und Phl p 12 ein Lieschgrasallergen, beide sind Profilin, also Profilin-Proteinfamilienmitglieder, und werden von den gleichen IgE-Antikörper gebunden und kreuzreagieren entsprechend. Die Bindung führt schließlich zu einer Sensibilisierung gegenüber Birke und Lieschgras [64]. Die Entschlüsselung, welches Allergen schließlich die klinischen Symptome verursacht, ist die wichtigste klinische Anwendung der Molekularen Allergie-Diagnostik. Hierbei wird dasjenige Allergen als das wesentliche für die Allergiesymptomatik verantwortliche Protein identifiziert und somit relevante Allergene und Kreuzallergene unterschieden genauso wie Polysensibilisierungen detektiert [27]. Bei polysensibilisierten Patienten ist allerdings noch nicht klar, wieso einige Kreuzreaktionen klinisch relevant sind und andere nicht. Dies ist jedoch wichtig, vor allem bei der Wahl des geeigneten oder der geeigneten Allergene, wenn möglicherweise eine spezifische Immuntherapie (SIT) geplant ist [27], [65].

2.5.5. Polysensibilisierung

Polysensibilisierung (auch Co-Sensibilisierung genannt) ist die Sensibilisierung gegen zwei oder mehr Allergenquellen (z. B. Birke, Katze und Milbe) [27]. Es ist bekannt, dass sich der Sensibilisierungsprozess mit der Zeit weiterentwickelt und die Zahl von Sensibilisierungen oftmals zunimmt. Das wird als „natural history“ (auf Deutsch „natürliche Verlauf“) beschrieben. Andererseits gibt es auch Patienten, die ihr Leben lang monosensibilisiert bleiben [66], [67], [68]. Polysensibilisierte Patienten mit Rhinitis haben vermehrt schwerere Symptome und neigen häufiger zur Entwicklung von Asthma [1], [69]. Studien zeigen, dass dies zu eingeschränkterer Lebensqualität (QoL) führen kann im Vergleich zu monosensibilisierten Patienten [70], [71].

Tabelle 3: Komponenten nach ihrer Fähigkeit, eine Primärsensibilisierung anzuzeigen oder eine Kreuzreaktivität zu erklären.

Allergiequelle	Primäre Sensibilisierung	Kreuzreaktion
Pollen		
<i>Phleum pratense</i> (Lieschgras)	Phl p 1, Phl p 5, Phl p 6	Phl p 4, Phl p 7 (Polcalcin), Phl p 11 (Ole e 1-verwandtes Protein), Phl p 12 (Profilin)
<i>Olea europaea</i> (Olive)	Ole e 1, Ole e 7, Ole e 9	Ole e 2 (Profilin), Ole e 7 (LTP), Ole e 9
<i>Cupressus macrocarpa</i>	Cup a 1	-
<i>Plantago ovata</i>		
<i>Parietaria judaica</i> (Glaskraut)	Par j 2, Par j 1	Par j 2 (LTP)
<i>Platanus acerifolia</i> (Platane)	Pla a 1	Pla a 3 (LTP)
<i>Artemisia vulgaris</i> (Beifuß)	Art v 1, Art v 3	Art v 3 (LTP)
<i>Betula</i> (Birke)	Bet v 1, Bet v 6	Bet v 1 (PR-10 Proteine), Bet v 2 (Profilin), Bet v 4 (Polcalcin)
<i>Salsola</i> (Salzkraut)	Sal k 1	
<i>F. elatior</i> (Rohr-Schwingel)		
<i>Lolium perenne</i> (Deutsche Weidelgras)		
<i>Dactylis glomerata</i> (Gewöhnliche Knäuelgras)		
<i>Cynodon dactylon</i> (Hundszahngras)	Cyn d 1	-
<i>Secale cereale</i> (Roggen)		
<i>Triticum aestivum</i> (Weichweizen, Brotweizen)		
<i>Fraxinus</i> (Esche)		
<i>Quercus</i> (Eiche)		
<i>Fagus</i> (Buche)		
<i>Chenopodium album</i> (Weißer Gänsefuß)		

<i>Atriplex</i> (Melden)		
Milben		
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Der p 1, Der p 2	Der p 10 (Tropomyosin)
<i>Lepidoglyphus destructor</i>	Lep d 2	-
<i>Dermatophagoides farinae</i>	Der f 1, Der f 2	-
<i>Euroglyphus maynei</i>	Eur m 2	
<i>Blomia tropicalis</i>	Blo t 5	
<i>Glycyphagus domesticus</i>		
<i>Tyrophagus putrescentiae</i>		
<i>Acarus siro</i>		
Katze <i>Felis domesticus</i>	Fel d 1, Fel d 4	Fel d 2, Fel d 4
Hund <i>Canis familiaris</i>	Can f 1, Can f 2, Can f 5	Can f 3, Can f 5
Schimmelpilze		
<i>Alternaria alternata</i>	Alt a 1, Alt a 6	Alt a 6
<i>Cladosporium herbarum</i>		
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Asp f 1, Asp f 2, Asp f, 3 Asp f 4, Asp f 6	Asp f 6

Quelle: Modifiziert nach Sastre, 2010, S. 1444 [48]

2.6 Diagnostik bei Typ-1-Immunreaktion

Die geäußerten allergischen Beschwerden werden durch eine ausführliche Anamnese spezifiziert, d.h. Familien- und Umgebungsanamnese, Qualität (welche Organe sind betroffen?) und Qualität (Dauer, Schwere, Häufigkeit) der Symptomatik, im welchen Jahreszeiten treten die Symptome auf? Oder sind sie persistent? Wo befindet sich der Patient oder die Patientin, wenn diese auftreten?[72]

In der klinischen Praxis ist es möglich den Verdacht auf eine Typ-1-Immunreaktion bzw. eine Sensibilisierung durch den Nachweis allergenspezifischer IgE-Antikörper in-vivo oder in-vitro zu bestätigen [73], [74].

2.6.1. Haut-Prick-Test (in vivo Test)

Der Haut-Prick-Test ist das Verfahren, das am häufigsten für die Allergiediagnose angewendet wird, bzw. ist oftmals die erste Wahl in der Praxis. Gründe dafür sind, dass man sehr schnell ein Ergebnis bekommt (in ca. 15-20 Min), er ist sicher (Reaktionen wie Anaphylaxie sind sehr selten) und hat eine hohe Sensitivität sowie eine gute Spezifität bei richtiger Durchführung und Interpretation [73], [75]. Für die Interpretation ist es wichtig, dass der Befund des Haut-Prick-Tests immer im Zusammenhang mit den klinischen Symptomen der Patienten beurteilt werden muss. Eine Sensibilisierung, in diesem Fall durch den Haut-Prick-Test festgestellt, muss klinisch relevant sein, um eine allergische Erkrankung zu diagnostizieren. Ansonsten sprechen wir über eine „Allergiebereitschaft“ [76]. Dies kommt häufig vor und tritt bei ca. 8–30 % der Bevölkerung auf, wenn ein lokales Standardpanel von Aeroallergenen in dem Haut-Prick-Test verwendet wird [73]. Bei der Beurteilung des Haut-Prick-Tests ist es zudem wichtig, mögliche Kreuzreaktionen zu bewerten.

Der Haut-Prick-Test ist ein funktioneller Test: Auf die Haut, üblicherweise auf den ventralen Unterarm, werden Allergenextrakte (u.a. mit Minor- und Majorallergene sowie CCD) getropft und einschließend mit einer Lanzette eingestochen. Präformierte IgE-Antikörper nach einer Sensibilisierung „hängen“ an Mastzellen in der Dermis: bei Allergen Kontakt binden IgE-Antikörper dieses Allergen, es kommt zu einer Kreuzvernetzung und dann zu einer Mastzelldegranulation. Histamin (aber auch andere Zytokine) gelangen ins Gewebe und es entsteht eine Quaddel, die schließlich abgelesen werden kann [73]. Wenn das Ergebnis nicht klar ist oder mit der Klinik oder Anamnese nicht korreliert, kann ein in-vitro Test erforderlich sein.

2.6.2. In-vitro Tests

Für die In-vitro-Diagnostik von Allergien stehen zahlreiche Testmethoden zur Verfügung [73]. Der erste In-vitro-Assay der sIgE Antikörper identifiziert hat war der RAST (d.h. Radioallergosorbent Test) [77] und obwohl er nicht mehr verwendet wird, der Begriff wird trotzdem noch umgangssprachlich benutzt. Die Fluoreszenz-Enzym-Immunoassays sind die nächste Generation von in vitro Tests [78].

Durch In-vitro-Tests können nicht nur gesamt IgE-Antikörper und spezifische IgE Antikörper aus Allergenmischungen und Allergenextrakte identifiziert werden, sondern ist es damit auch möglich, die Allergensensibilisierung auf „molekularer“ Ebene zu definieren (Molekulare Diagnostik durch CRD, d.h. „Component-Resolved-Diagnosis“) [11], [27]. Das bedeutet eine Beschreibung von Einzelkomponenten in Allergenextrakten unter Verwendung rekombinanter Allergene. Rekombinante Allergene sind Allergen Moleküle, die durch DNA-Klonierungs- und Proteinreinigungsmethoden hergestellt werden (ohne CCD) [27], [79], [80]. Dadurch gelingt ein

besseres Verständnis des allergischen Geschehens und ermöglicht die Erstellung eines individuellen Sensibilisierungsprofils. Als solches entspricht dieser Ansatz den Vorstellungen der „Precision Medicine“ (auf Deutsch „Präzisionsmedizin“) [73]. Wie bereits erwähnt, liegt der Fokus dieser Studie auf der Molekulare Diagnostik durch CRD.

2.6.3. Molekulare Diagnostik durch CRD („Component-Resolved-Diagnosis“)

Die Molekulare Diagnostik ermöglicht die Differenzierung von Phänotypen, d.h. die verschiedenen klinischen Ausdrucksformen und Endotypen, d.h. die verschiedenen immuntzündlichen Pathogenesen von Allergiker. Dies erlaubt eine individuelle Charakterisierung der Allergie und schließlich eine individuell angepasste Behandlung mit z.B. SIT [11], [12].

2.6.4. ImmunoCAP™ -Assays

Der ImmunoCAP™ („CAP“ steht für Carrier-Polymer-System) wird als „Goldstandard“ für den sIgE-Antikörper-Nachweis bezeichnet [81] und ist kohärent mit den Haut-Prick-Test Ergebnissen, um eine Sensibilisierung nachzuweisen [76].

Der Hauptvorteil der CRD ist ihre Genauigkeit, die eine echte Kreuzreaktivität der Sensibilisierung bei polysensibilisierten Patienten identifiziert [11], [84]. Es gibt zwei Assays die dieses Ziel erreichen: (i) Multiplex-Assay (ImmunoCAP™ ISAC): es werden gleichzeitig mehrere Allergenkomponenten pro Probe bestimmt (> 100 rekombinante oder gereinigte native Allergenkomponenten aus > 50 Allergenquellen) oder (ii) Singleplex-Assay (ImmunoCAP™): es wird nur eine Allergenkomponente pro Probe bestimmt [29]. In dieser Studie wurde der Singleplex-Assay ImmunoCAP™ (Phadia 250-Gerät von ThermoFisher Scientific) verwendet. Der ImmunoCAP™ ISAC bleibt in der klinischen Praxis ein Ansatz der dritten Stufe, und wird bisher nicht als Screening-Methode verwendet [85]. Darüber hinaus wird der Singleplex ImmunoCAP™ aktuell weltweit verwendet und ist deshalb optimal, um Allegiescreenings durchzuführen und um Studien zu vergleichen [29].

Die Ergebnisse von ImmunoCAP™ werden in kU/l ausgegeben und in 6 Klassen (CAP-System) unterteilt (s. Tabelle 4) [78] (die Durchführungsprozess der ImmunoCAP™ beschreiben wir in Material und Methoden).

2.7 Behandlung allergischer Erkrankungen

Obwohl Allergieerkrankungen oft die QoL negativ beeinflussen, suchen viele Patienten, vor allem Rhinitis allergica Patienten, leider keine ärztliche Beratung[12,80]. Sie unterschätzen häufig die Erkrankung, da sie ihre Symptome für „nicht so wichtig“ (trivial) halten[87]. Sie gehen in die Apotheke und suchen therapeutische Hilfe, die sie z.B. aus der Werbung kennen, in der Regel

nicht rezeptpflichtige Antihistaminika als Nasenspray sowie Augentropfen für die lokale Anwendung oder in Tablettenform. Die Mehrheit der Patienten, die einen Haus- oder Facharzt aufsuchen, leidet schon an einer mittelschweren bis schweren allergischen Rhinitis [86]. Wie eingangs erwähnt, nimmt die allergische Erkrankung einen „natürlichen Verlauf“ mit erhöhter Wahrscheinlichkeit, dass neue Allergien und eine Verschlechterung der Symptomatik folgen [66]. Ziel der Behandlung ist, die QoL zu verbessern, d.h. die Symptome zu lindern in der Intensität sowie in der Häufigkeit des Auftretens. Letztendlich sollen die Beeinträchtigungen im Alltag beseitigt werden [13]. Die Behandlung sollte auf den Schweregrad der Erkrankung, den Krankheitstyp und den Lebensstil angepasst erfolgen [33].

Derzeit gibt es nur eine kausale Therapie der allergischen Rhinitis, die Allergiespezifische Immuntherapie (SIT) [88]. In seltenen Fällen vermag auch eine Allergenkarrenz zu helfen.

Tabelle 4: CAP-Klassen

CAP – Klasse	kU/l	Bedeutung
0	< 0,35	negativ
1	0,35 – 0,70	grenzwertig positiv
2	0,7 – 3,5	schwach positiv
3	3,5 – 17,5	positiv
4	17,5 – 50	stark positiv
5	50 – 100	sehr stark positiv
6	> 100	sehr stark positiv

Quelle: in Anlehnung an Jeon, 2018, S. 339 [78]

2.7.1. Allergiespezifische Immuntherapie (SIT)

Die SIT stellt eine klinische und immunologische Toleranz gegenüber dem für die Symptome verantwortlichen Allergen her und reduziert den Medikamentenbedarf [88].

Dies wird durch komplexe Immunanpassungen ermöglicht, die sowohl humorale als auch zellvermittelte Immunität umfassen [33].

Es gibt zwei wesentliche Behandlungswege bei der SIT, entweder sublingual (kurz SLIT) oder subkutan (kurz SCIT) [83]. Weitere Behandlungswege wie oral oder epikutan spielen eine untergeordnete Rolle.

Noch ist es bei den aktuell verwendenden Extrakten für die Immuntherapie eher sinnvoll eine SIT bei Patienten einzuleiten, die auf Majorallergene sensibilisiert sind, denn die aktuellen Extrakte sind auf Majorallergene standardisiert. Patienten, die bei dem Haut-Prick-Test oder sIgE auf einen Allergenextrakt positiv reagiert haben, reagieren manchmal höher auf Minorallergene, Panallergene (wie Profilin oder Polcalcin) oder CCDs als auf Majorallergene [50], [80].

Dies lässt sich jedoch erst beurteilen, nachdem eine CRD-Untersuchung erfolgte. Oder auch ein therapeutischer Misserfolg gibt entsprechende Hinweise. Letzteres sollte vermieden werden, nicht nur wegen der Kosten, sondern auch wegen der Patientenzufriedenheit und -sicherheit. Außerdem ist eine SIT zeitaufwendig und Patienten sollten nicht unnütz dem Risiko von Nebenwirkungen ausgesetzt sein [80]. Idealerweise sollte daher eine Kreuzreaktion oder eine Sensibilisierung auf Minorallergene, vor Beginn einer SIT ausgeschlossen werden.

Die SIT ist eine kosteneffiziente Behandlung, aber nur, wenn die richtige Diagnose und Indikation gestellt wurde [12]- falls nicht, ist die typischerweise für 3 bis 5 Jahre durchgeführte SIT eine sehr teure Behandlung [27].

Die SIT ist ein perfektes Beispiel der Präzisionsmedizin in der nach Identifizierung molekularer Krankheitsmechanismen und Durchführung entsprechender diagnostischer Verfahren, schließlich die SIT den krankheitsauslösenden Mechanismus egalisiert (s. Tabelle 5) [12].

Tabelle 5: Aktuelle Präzisionsmedizin in SIT.

Aktuelle Präzisionsmedizin in SIT
1. Präzise Diagnose mit Anamnese, Haut-Prick-Tests und spezifische IgE
2. Nachgewiesene Indikationen: allergische Rhinitis und Konjunktivitis, Asthma, Giftallergie
3. Patientenstratifizierung: Patienten, die eine SIT zur Kontrolle der Symptome und zur Veränderung des natürlichen Allergieverlaufs benötigen
4. Innovatives Produkt: Allergenstandardisierte Evidenz medizinbasiert und mit Marktzulassung
5. Die Wünsche und Ziele des Patienten des Versorgers in den Mittelpunkt zu stellen ein wesentlicher Bestandteil

Quelle: in Anlehnung an Canonica GW et al, 2015, S. 2 [12]

2.8 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Ziel dieser Studie war es, ein tieferes Verständnis der allergischen Erkrankung zu gewinnen, um die personalisierte Allergiebehandlung zu verbessern. Durch die Analyse spezifischer IgE-Muster gegenüber Aeroallergenen wurde die Heterogenität der deutschen Allergikerpopulation aufgezeigt und der Zusammenhang zwischen Sensibilisierung und klinischen Symptomen untersucht. Dabei wurden sowohl Major- als auch Minorallergene berücksichtigt, um ein möglichst präzises Sensibilisierungsprofil zu erstellen. Neue Erkenntnisse in diesem Bereich sind entscheidend für die Optimierung und Individualisierung der spezifischen Immuntherapie.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

An den Untersuchungen nahmen 500 Patienten teil (210 Männer und 290 Frauen). Sie wurden durch gezieltes Ansprechen von Ärzten in 19 geeigneten Studienzentren (spezialisierte Allergiezentren in allen Teilen Deutschlands) auf die Studie aufmerksam gemacht. Die Zentren wurden aus einem Netzwerk kooperierender Studienzentren ausgewählt (s. Tabelle 6 und ergänzende Material: Abbildung E1). Zur Patientenselektion erfolgte ein Informations- und Anamnesegegespräch, in dem der Inhalt und die Ziele der Studie erklärt wurden, sowie die Ein- und Ausschlusskriterien anhand eines Fragebogens kontrolliert wurden (siehe ergänzende Material).

3.1.1. Einschlusskriterien

Einschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie waren:

- Patienten, beiderlei Geschlechts, jeder Rasse und ethnischen Gruppe.
- Patienten, die am Tag der Aufnahme in die Studien ≥ 18 Jahre alt sind.
- Patienten, die das Patienteninformationsblatt verstanden haben und freiwillig ihr schriftliches, unterschriebenes und ordnungsgemäß datiertes Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben haben.
- Anamnese von Rhinitis, Konjunktivitis oder Rhinokonjunktivitis mit oder ohne allergisches Asthma in mindestens zwei vorangegangenen Allergensaisons.
- Positiver Pricktest (Quaddeldurchmesser ≥ 3 mm) auf mindestens einen der folgenden Allergene (innerhalb der letzten 12 Monate):
 - Milben
 - Pollen: Gräser/Bäume

- Epithelien: Tiere
 - Schimmelpilze
- Indikation nach medizinischen Kriterien zur Durchführung einer Analyse mit spezifischem IgE.
 - Patienten, die noch keine spezifische Immuntherapie mit Extrakten aus Aeroallergenen erhalten haben.

3.1.2. Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren:

- Patienten, bei denen nach ärztlichen Kriterien kein Pricktest durchgeführt werden kann.
- Patienten, die irgendeine spezifische Immuntherapie mit Extrakten aus Aeroallergenen in der Vergangenheit erhalten haben.
- Patienten, die die Einverständniserklärung nicht verstehen und/oder unterschreiben können.

Alle Teilnehmer erhielten eine schriftliche Patienteninformation und Einwilligungserklärung zur Unterschrift. Nach der Teilnahme an der Studie erhielten sie eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 40,00 €.

Gegen das Forschungsvorhaben gab es seitens der federführenden Kölner und der beteiligten Ethikkommissionen keine ethischen oder rechtlichen Bedenken (siehe ergänzende Material: Abstimmung der Ethikkommission 19-1225_1).

Tabelle 6: *Teilnehmende Prüferärzte und Studienzentren in allen Teilen Deutschlands.*

Hauptermittler	Stadt
Dr. med. Mandy Cuevas	Dresden
Dr. med. Thomas Ginko	Bonn
Dr. med. Andreas Horn	Heidelberg
Dr. med. Daniela Kasche	Hamburg
Dr. med. Andrea Kienle-Gogolok	Bad Schönborn
Prof. Dr. med. Ludger Klimek	Wiesbaden
Dr. med. Martina Lenzenhuber	Jülich
Dr. med. Christian Männer	Arnsberg
Dr. med. Martin Mieke/Bäblich	Berlin

Dr. med. Jürgen Palm	Röthenbach/Pegnitz
Dr. med. Robert Pasch	Aachen
Prof. Dr. med. Oliver Pfaar	Marburg
Dr. med. Reiner Reiber	Schorndorf
Dr. med. Christian Schlenska	Peine
Dr. med. Udo Schäfer	Dresden
Dr. med. Gerhard Schindlbeck	Vierheim
Dr. med. Uta Thieme	Duisburg
Prof. Dr. med. Julia Vent	Köln
Dr. med. Yury Yarin	Dresden

3.2 Methodik

Die Untersuchungen fanden in der Zeit von Oktober 2019 bis Oktober 2020 statt. Diese diagnostische Studie umfasste einen Besuch (s. Tabelle 7). Außer der routinemäßigen klinischen Praxis wurde bei den Patienten keine andere Intervention angewendet. Jedem Patienten wurden mindestens 10 ml Blut entnommen. Nach der Entnahme wurden die Blutproben zentrifugiert, um 3-4 ml Serum pro Patient zu erhalten. Die gesammelten Seren wurden in mindestens 3 Fläschchen für jeden Patienten aliquotiert. Schließlich wurden die Serumproben von jedem Patienten eindeutig identifiziert. Die gesammelte Serumproben wurden gefroren ($\leq -20\text{ °C}$) bis zum Versand an LETI Pharma (C/Sol 5, 28760 Tres Cantos, Madrid, Spain) für Analyse.

Tabelle 7: Ablauf des Studienbesuchs.

Ablauf des Studienbesuchs
Patienteninformationen und Einwilligung nach Aufklärung
Vergabe der Fach-Identifikationsnummer
Datum des Besuchs
Bisherige Immuntherapie
Haut-Prick-Test (falls zutreffend)
Allergiebezogene Anamnese und Medikamente

Die an dieser Studie teilnehmenden Patienten haben eine Patientenidentifikationsnummer in chronologischer Reihenfolge ihres Erscheinens bekommen und wurden vom Arzt über die

geplante Studie informiert. Die Patienten haben die Einverständniserklärung des Patienten unterschrieben, um in diese Studie aufgenommen zu werden. Die Krankengeschichten wurden in den jeweiligen Patientenakten beschrieben.

3.3 In-vivo Diagnostik

3.3.1. Haut-Prick-Test

Die Sensibilisierung gegenüber den häufigsten Aeroallergenklassen (Gräser, Bäume, Schimmelpilz, Milben, tierische Epithelien) wurde erstmal durch einen Haut-Prick-Test beurteilt. Als Positivkontrolle diente eine Histaminlösung und als Negativkontrolle Kochsalzlösung (NaCl-Lösung). Jedem Patienten wurde auf der volaren Oberfläche des Unterarms jeweils ein Tropfen Allergentextrakt bzw. Positiv und Negativkontrolle unter Verwendung von 1 mm-Lanzetten in die Haut eingestochen. Die Hautreaktion wurde nach 15-20 min abgelesen, indem die Hautreaktionsrate auf jeden Allergenextrakt im Vergleich zu den Quaddeln der Positiv- und der Negativkontrolle bewertet wurde. Ein Quaddeldurchmesser von 3 mm oder mehr wurde als positive Reaktion gewertet. Patienten unter Antihistaminika Behandlung haben 1 Woche vor dem Haut-Prick-Test diese abgesetzt.

3.4 In-vitro Diagnostik

3.4.1. ImmunoCAP™ Bestimmung

Die Singleplex ImmunoCAP™ Analyse erfolgt vollautomatisch. Die Allergene (entweder Extrakte bei sIgE-Untersuchung oder Allergenkomponenten bei Molekularer Diagnostik) sind an eine Festphase gekoppelt und die Maschine quantifiziert die Bindung von in Serum vorhanden allergenspezifischer IgE-Antikörper. Das Prinzip der sIgE Messung ist wie folgt: dem zu analysierenden Serum wird 1) ein enzym-gekoppelter Anti-Human-IgE-Antikörper hinzugefügt, 2) diese Antikörper binden an humanes sIgE, 3) das Substrat zum Enzymkonjugat wird hinzugefügt, 4) der Komplex wird über eine Farbreaktion (Fluoreszenz) sichtbar gemacht. 5) diese Fluoreszenz wird von der Maschine gemessen 6) die Menge von sIgE ist proportional zur Fluoreszenzintensität. Der ImmunoCAP™ Assay zeigt Bereiche von 0,1 bis 100 kU/l an. Bei Seren mit IgE-Antikörperspiegeln über 100 kU/l können trotzdem durch Verdünnungen und Multiplikation der Ergebnisse genau quantifiziert werden, was schließlich die Genauigkeit von IgE-Bestimmungen erhöht [29].

In unserer Studie wurden die Serumproben mittels ImmunoCAP™ unter Verwendung des Phadia 250-Geräts von ThermoFisher Scientific und gemäß den Anweisungen des Herstellers analysiert, um das Vorhandensein von spezifischem IgE (Werte von $\geq 0,35$ kU/l wurden als positiv bewertet)

Lepidoglyphus destructor], Katze, Hund, Schimmelpilze [*Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*], Pollen [*Phleum pratense*, *Olea europaea*, *Cupressus macrocarpa*, *Plantago ovata*, *Parietaria judaica*, *Platanus*, *Artemisia vulgaris*, *Betula*, *Salsola*] (s. Abbildung 4). Nach dieser Analyse und in Abhängigkeit von den erhaltenen Ergebnissen, wurde in den Serumproben das Vorhandensein von IgE spezifisch für 17 verwandte Allergenquellen weiter analysiert. Bei positiven *D. pteronyssinus* oder *L. destructor*: *Dermatophagoides farinae*, *Euroglyphus maynei*, *Blomia tropicalis*, *Glycyphagus domesticus*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Acarus siro*. Bei positiven *Phleum pratense*: *F. elatior* (Rohr-Schwengel), *Lolium perenne* (Deutsche Weidelgras), *Dactylis glomerata* (Gewöhnliche Knäuelgras), *Cynodon dactylon* (Hundszahngas), *Secale cereale* (Roggen), *Triticum aestivum* (Weichweizen, Brotweizen). Bei positiven *Olea europaea*: *Fraxinus* (Esche). Bei positiven *Betula*: *Quercus* (Eiche), *Fagus* (Buche) und bei positiven *Salsola*: *Chenopodium album* (Weißer Gänsefuß), *Atriplex* (Melden) (s. Abbildung 5) und für 43 relevante Einzelallergene (Molekulardiagnostik) (s. Abbildung 6) bestimmt.

Abbildung 4: Allergenquellen (n=16)

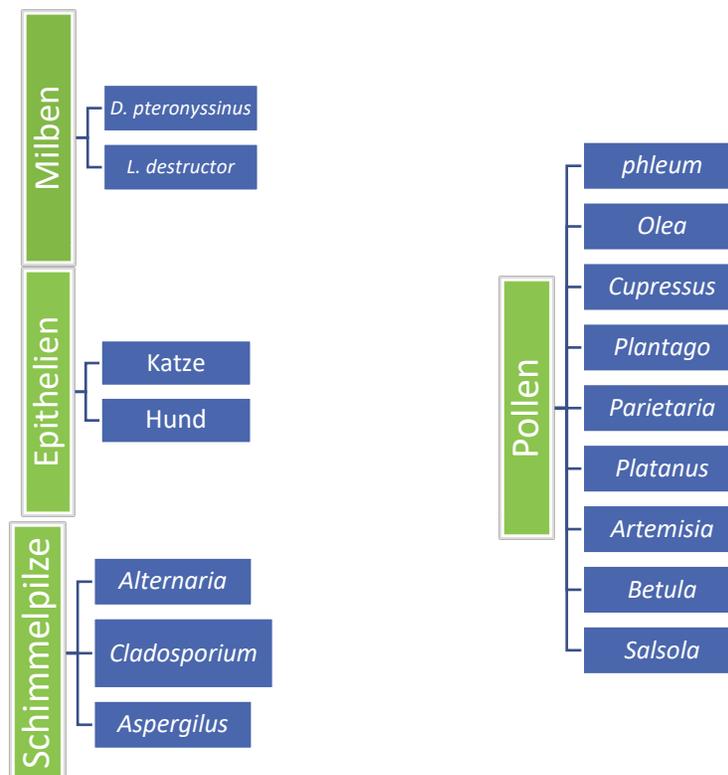


Abbildung 5: Zusätzliche Allergene Quellen (n=17)

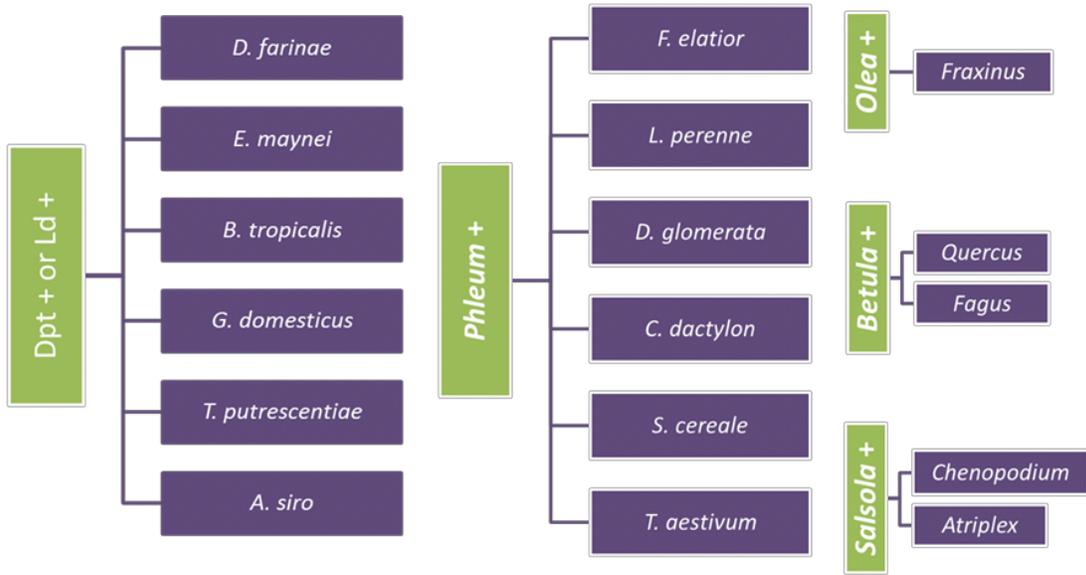
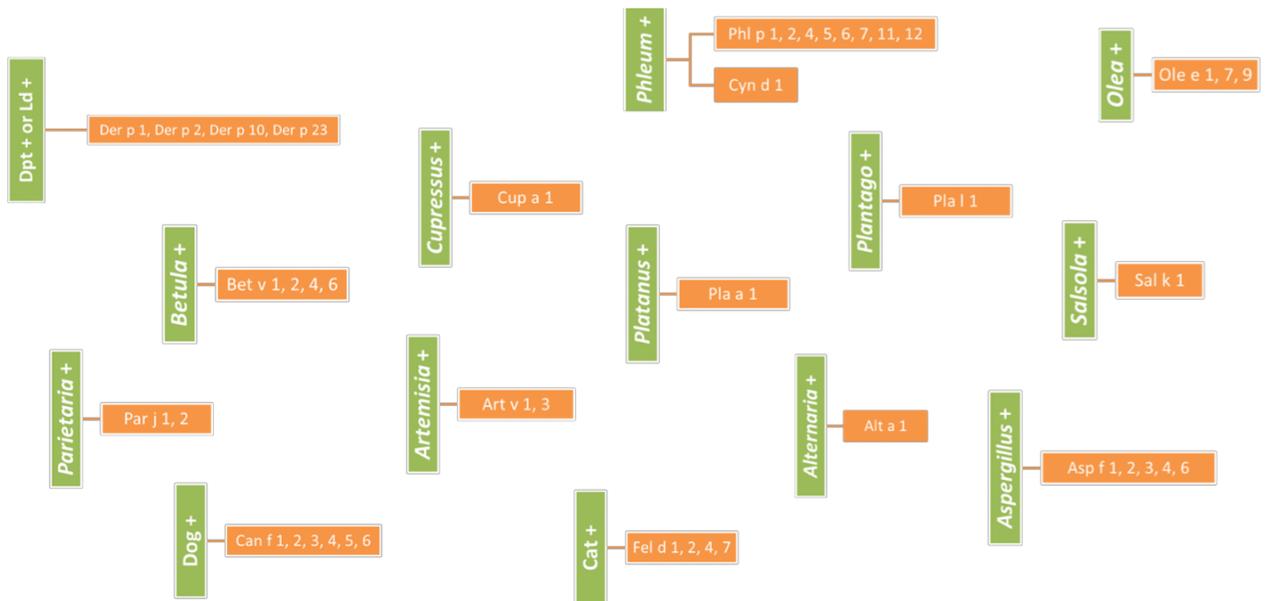


Abbildung 6: Molekulare Allergene (n=43)



3.5 Statistische Methoden

Die statistische Analyse wurde in Prism 9 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) und R-Software 4.2.1 (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt.

Zur Charakterisierung der Studienpopulation wurden deskriptive Statistiken verwendet. Quantitative Variablen werden als Mittelwert und Standardabweichung (SD) oder als Median und Interquartilbereich (IQR) beschrieben, während kategoriale Variablen als Häufigkeiten und Prozentsätze dargestellt werden. Die Normalität der Verteilungen wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test getestet. Da die Daten nicht normalverteilt waren, wurden Unterschiede in den quantitativen Variablen mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests für zwei Gruppen und des Kruskal-Wallis-Tests für drei oder mehr Gruppen verglichen. Kategoriale Daten wurden mit dem Pearson-Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Fisher-Test verglichen.

Unterschiede in den sIgE-Werten der analysierten Allergene wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test verglichen.

Um den Zusammenhang zwischen der Sensibilisierung gegenüber allergenen Quellen und dem Vorhandensein und der Schwere von Rhinitis- und/oder Asthmasymptomen zu analysieren, wurden Odds Ratios (ORs) durch eine median-unvoreingenommene Schätzung (mittlerer p) berechnet. Konfidenzintervalle (95 %-KI) wurden mit exakten Methoden (mid-p und Fisher) berechnet.

Der Zusammenhang zwischen der Sensibilisierung gegenüber einer unterschiedlichen Anzahl von Allergenen und der Schwere der Rhinitis- und Asthmasymptome wurde mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson beurteilt. Um die Interaktion zwischen Variablen in Bezug auf die Schwere der Rhinitis- oder Asthmasymptome und die Sensibilisierung gegenüber einer unterschiedlichen Anzahl von Allergenen zu bewerten, wurde ein generalisiertes lineares Modell (GLM) mit der Poisson-Verteilung und dem Log-Link, einschließlich ihres Interaktionsterms, verwendet. Für alle Tests wurde ein Signifikanzniveau von 5 % ($p < 0,05$) verwendet.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

In dieser Studie wurden 500 Patienten/Patientinnen in dem Zeitraum von Oktober 2019 bis Oktober 2020 untersucht. Die Geschlechtsverteilung beträgt dabei 42% (n=210 Männer) zu 58% (n=290 Frauen). Zum Untersuchungszeitpunkt waren die Patienten durchschnittlich 39.3 Jahre alt wobei die jüngsten Patienten 18 Jahre waren. Bei allen Patienten wurde Rhinitis diagnostiziert

(n=500 Patienten/Patientinnen) und davon zeigten 15 % (n=76 Patienten/Patientinnen) auch allergisches Asthma (s. Tabelle 8).

Tabelle 8: Klinische Merkmale.

Patienten (n=500)	
Alter, Jahre	39.3 ± 14.4
Geschlecht, Nr. (%)	211 (42) M 289 (58) F
Dauer der allergischen Symptome, Jahre	14.4 ± 11.3
Diagnose	
Rhinitis allergica, Nr. (%)	500 (100)
Persistierende Rhinitis	383 (77)
Intermittierende Rhinitis	117 (23)
Milde Rhinitis	90 (18)
Mittelschwere Rhinitis	326 (65)
Schwere Rhinitis	84 (17)
Rhinitis allergica allein, Nr. (%)	424 (85)
Rhinitis allergica & allergisches Asthma, Nr. (%)	76 (15)
Kontrollierte Asthma Symptome	37 (49)
Teilweise kontrollierte Asthma Symptome	26 (34)
Unkontrollierte Asthma Symptome	13 (17)
Mildes Asthma	36 (47)
Mittelschweres Asthma	32 (42)
Schwere Asthma	8 (11)

Die Daten sind Mittelwerte ± Standardabweichung oder n mit Prozentangaben in Klammern.

4.2 Sensibilisierungsprofile allgemein

In Bezug auf die Sensibilisierungsprofile waren 81% (n = 403) der Teilnehmer/Teilnehmerinnen gegenüber zwei oder mehr Allergenquellen sensibilisiert, 6% (n = 31) waren monosensibilisiert und 13 % (n = 66) zeigten ein negatives sIgE für alle getesteten Aeroallergene, obwohl sie bei mindestens einem Aeroallergen einen positiven Haut-Prick-Test zeigten.

Der Prozentsatz der Patienten, die gegen jede Allergenquelle sensibilisiert sind, und die Mittelwerte von sIgE sind in Abbildung 7 dargestellt.

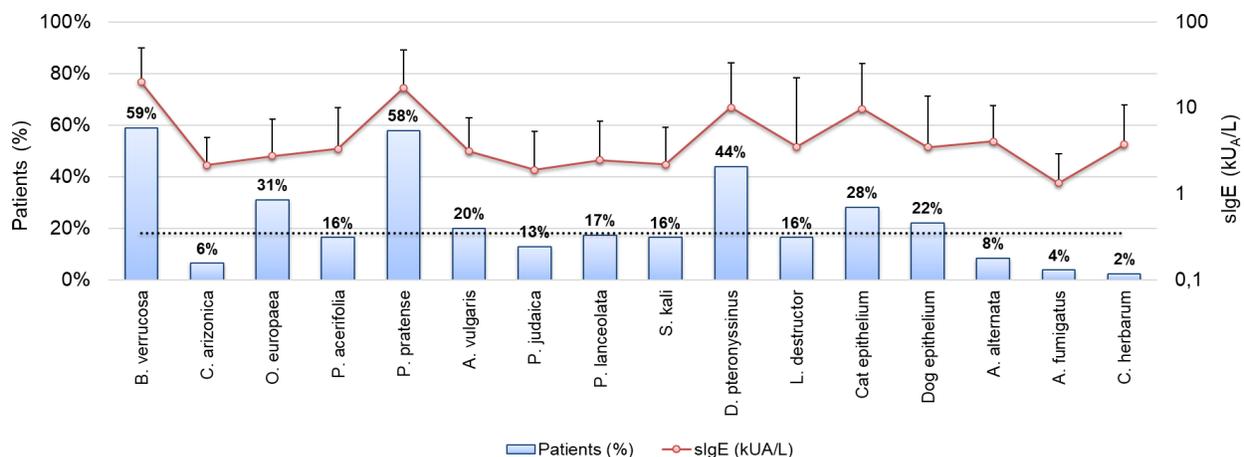
Pollen von *B. verrucosa* waren die häufigste Sensibilisierungsursache (59%), gefolgt von *P. pratense* (58%) und *D. pteronyssinus* (44%). Interessanterweise lag die Sensibilisierung gegen tierische Epithelien (Katze und Hund) mit 50 % der Gesamtpopulation an dritter Stelle (s. Abbildung 7).

Darüber hinaus zeigten 87 % der mit *B. verrucosa* sensibilisierten Patienten auch eine Polysensibilisierung gegen *Fagus grandifolia* und 76 % gegen *Quercus alba*. Von den Patienten, die gegen *P. pratense* sensibilisiert waren, zeigten zwischen 94 % und 97 % auch eine Polysensibilisierung gegenüber anderen Gräsern (Abbildung 7B). Die niedrigsten Sensibilisierungsraten wurden für *A. alternata* (8 %), *C. arizonica* (6 %), *A. fumigatus* (4 %) und *C. herbarum* (2 %) beobachtet (Abbildung 7A).

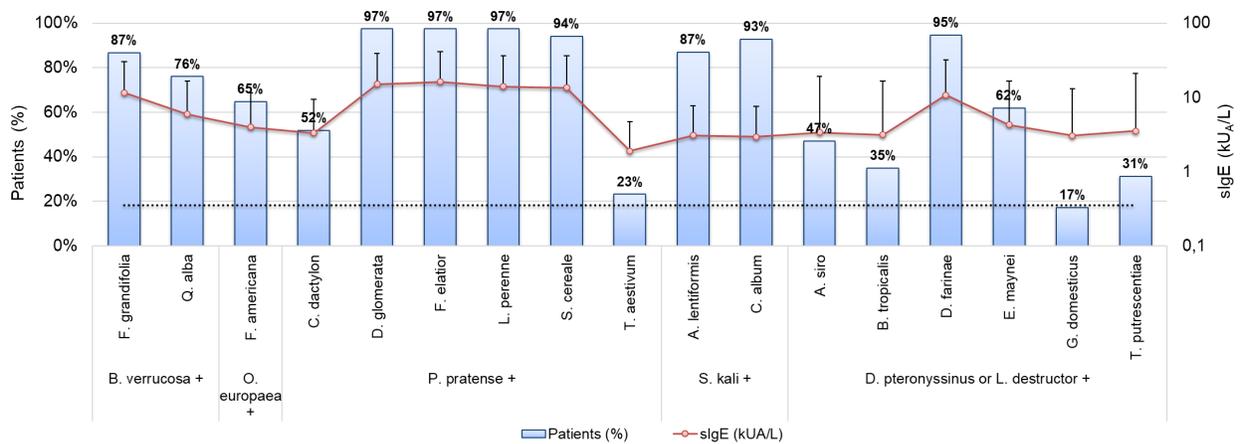
Bezüglich der Milbensensibilisierung waren 220 (44 %) Patienten positiv. Insgesamt waren 218 (99 %) gegen *D. pteronyssinus* (Abbildung 7A) und 95 % von ihnen zusätzlich gegen *D. farinae* und 62 % gegen *E. maynei* sensibilisiert. Darüber hinaus zeigten diese Patienten auch eine Sensibilisierung gegenüber Vorratsmilben (VRM): 47 % gegenüber *A. siro*, 37 % gegenüber *L. destructor*, 35 % gegenüber *B. Tropicalis*, 31 % gegenüber *T. putrescentiae* und 17 % gegenüber *G. domesticus* (s. Abbildung 7B). Zwei Patienten (1 %) waren gegen VRM monosensibilisiert. Die Ergebnisse bezüglich der Mittelwerte von sIgE für jede Allergenquelle sind in ergänzendem Material zusammengefasst (Tabellen E1 und E2).

Abbildung 7: Sensibilisierungsprofile. Sensibilisierungsprofile gegenüber allergen Quellen.

A)



B)



(A) Prozentsatz der Patienten, die gegen jede der 16 in der ersten Phase analysierten Allergenquellen sensibilisiert waren (linke Y-Achse) und der log₁₀-Mittelwert von sIgE (kU_A/L) (rechte Y-Achse).

(B) Prozentsatz der Patienten, die gegen jede der 17 in der zweiten Phase analysierten Allergenquellen sensibilisiert sind (linke Y-Achse) und der log₁₀-Mittelwert von sIgE (kU_A/L) (rechte Y-Achse). Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung. Die gepunkteten Linien zeigen den Grenzwert bei 0,35 kU_A/L.

4.3 Co-Sensibilisierungsmuster

Mehr als 50 % der Patienten (n=253) zeigten ein komplexes Polysensibilisierungsprofil, während bei 134, 37, 6 bzw. 4 Teilnehmern ausschließlich sIgE-Reaktivität jeweils gegenüber Pollen, Milben, Epithelien und Schimmelpilzen beobachtet wurde (s. Abbildung 8A).

Unter den pollensensibilisierten Patienten (n=382; s. Abbildung 8B) war die Sensibilisierung gegen Baumpollen einzeln dominant (n=70), häufiger jedoch im Zusammenhang mit anderen Pollenallergenen (n=237). Eine hohe Prävalenz wurde auch für Gräserpollen einzeln (n=61) und mit anderen Pollenallergenen (n=230) beobachtet. Die höchste Reaktivität gegenüber Unkrautpollen wurde bei anderen Pollenallergenen beobachtet (n=119), während isolierte Reaktivität in geringer Häufigkeit beobachtet wurde (n=11). Unter den gegen Baumpollen sensibilisierten Personen (n=307; Abbildung. 8C) wurde die höchste Prävalenz für *B. verrucosa*

(n=295) und seine verwandten Spezies *F. grandifolia* (n=235) und *Q. alba* (n=206) beobachtet, gefolgt von *O. europaea* (n=155) und seiner verwandten *F. americana* (n=90). Eine isolierte Reaktivität gegenüber Baumpollenallergenen wurde für *B. verrucosa* (n=29) und *O. europaea* (n=7) beobachtet. Die geringste Prävalenz wurde für *P. acerifolia* (n=80) und *C. arizonica* (n=32) beobachtet.

Unter den gegen Gräserpollen sensibilisierten Personen (n=291; s. Abbildung 8D) wurde die höchste Prävalenz für *P. pratense* (n=291) beobachtet, gegen das nur bei 29 Personen eine isolierte Reaktivität festgestellt wurde. Die meisten dieser Personen waren auch gegenüber mit *P. pratense* verwandten Spezies sensibilisiert; *F. elatior* (n=261), *D. glomerata* (n=260), *L. perenne* (n=259) und *S. Cereale* (n=252). Auch für *C. dactylon* wurde eine hohe Sensibilisierung festgestellt (n=139). Die niedrigste Prävalenz wurde für *T. aestivum* beobachtet (n=62).

Die Sensibilisierungsmuster gegenüber Unkrautpollen (n=130; s. Abbildung 8E) waren unterschiedlich, wobei 49 Patienten gegenüber allen analysierten Unkräutern polysensibilisiert waren. Die Sensibilisierung gegen *A. vulgaris* (n=100) war am dominantesten, gefolgt von *P. lanceolata* (n=87). Eine ausschließliche IgE-Reaktivität gegenüber *A. vulgaris*, *P. lanceolata*, *S. kali* und *P. judaica* wurde bei 28, 12, 4 bzw. 2 Teilnehmern beobachtet.

Bezüglich der Sensibilisierung gegen Milben (n=218; s. Abbildung 8F) wurden zur besseren Visualisierung zwei Venn-Diagramme erstellt, eines für Hausstaubmilben (HSM) und das andere für Vorratsmilben (VRM). Sensibilisierungen gegen Milben wurden hauptsächlich durch HSM hervorgerufen; *D. pteronyssinus* (n=218), *D. farinae* (n=191) und *E. maynei* (n=125). Nur 27 Patienten zeigten eine ausschließliche Reaktivität gegenüber *D. pteronyssinus*. Bei VRM-sensibilisierten Personen wurde die häufigste Reaktivität für *A. siro* (n=96) festgestellt, gefolgt von *L. destructor* (n=82) und *B. Tropicalis* (n=71).

Unter den epithelsensibilisierten Personen (n=171; s. Abbildung 8G) war die Sensibilisierung des Katzenepithels individuell dominant (n=61), obwohl eine höhere Anzahl von Personen auch gegen Hundepithel sensibilisiert war (n=80).

Bezüglich der Schimmelpilzsensibilisierung (n=55; s. Abbildung 8H) wurde die höchste Prävalenz für *A. alternata* beobachtet, gegen den die meisten Patienten monosensibilisiert waren (n=33). Nur 9 Patienten waren auch gegen *A. fumigatus* und *C. herbarum* sensibilisiert, wobei bei 3 bzw. 10 Patienten eine ausschließliche IgE-Reaktivität beobachtet wurde.

Die Abbildung 9 zeigt die Sensibilisierungsmuster bezüglich einzelner Allergene. Die Sensibilisierung gegenüber Baumpollen wurde hauptsächlich durch Bet v 1 (84 %) verursacht.

Unter Gräserpollen-sensibilisierten Personen wurde die höchste Prävalenz für Phl p 1 (82 %), Cyn d 1 (63 %), Phl p 5 (57 %) und Phl p 4 (50 %) beobachtet.

Bei Patienten, die gegen Unkrautpollenallergene sensibilisiert waren, dominierte die Sensibilisierung gegen Art v 1 (23 %) und Sal k 1 (18 %).

Sensibilisierungen gegen Milbenallergene wurden hauptsächlich durch Der p 2 (69 %) und Der p 1 (52 %) hervorgerufen. Eine hohe Rate wurde auch für Der p 23 gefunden (40 %).

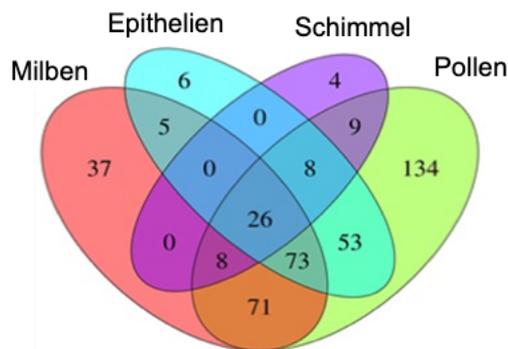
Die höchste IgE-Reaktivität bei Patienten, die gegen Epithelien sensibilisiert waren, wurde hauptsächlich Fel d 1 (69 %) zugeschrieben, gefolgt von Can f 1 (22 %), Fel d 7 (15 %), Can f 5 und Can f 6 (14 %).

Bei den gegen Schimmelpilze sensibilisierten Patienten wurde die häufigste Reaktivität gegenüber Alt a 1 festgestellt (48 %). Nur ein gegen *A. fumigatus* sensibilisierter Patient zeigte eine Sensibilisierung gegen Asp f 1 und Asp f 3.

Die Ergebnisse zur quantitativen Bestimmung des allergenspezifischen IgE für jeden Patienten sind im ergänzenden Material verfügbar (Tabelle E1).

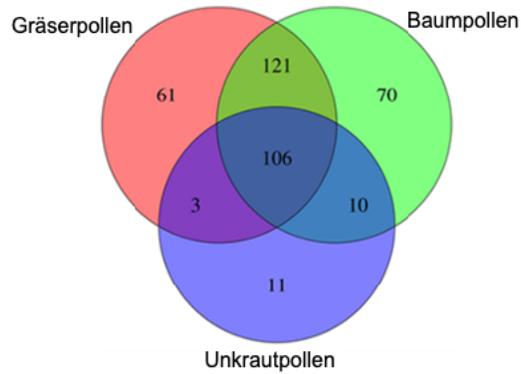
Abbildung 8: sIgE-Sensibilisierungsprofil der Studienpopulation.

Abbildung 8A: Alle Allergenquellen Co-Sensibilisierungsmuster (n=434).



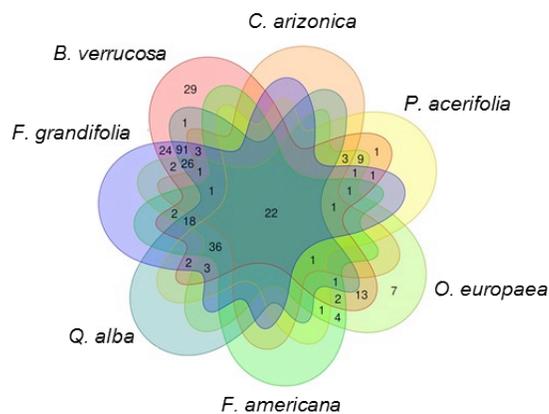
Das VENN-Diagramm stellt die Überlappungen zwischen den 4 Hauptgruppenallergene dar.

Abbildung 8B: Co-Sensibilisierungsmuster zwischen Pollenquellen (n=382) (Gräserpollen, Baumpollen und Unkrautpollen).



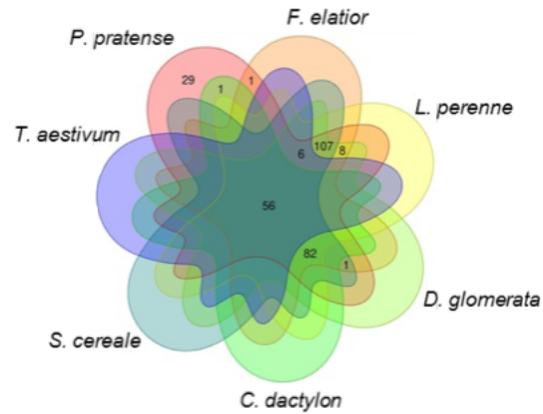
Das VENN-Diagramm stellt die Überlappungen zwischen den 3 Pollengruppenallergene dar (Gräser-, Bäume- und Unkrautpollenallergene).

Abbildung 8C: Co-Sensibilisierungsmuster zwischen Baumpollenquellen (n=307)



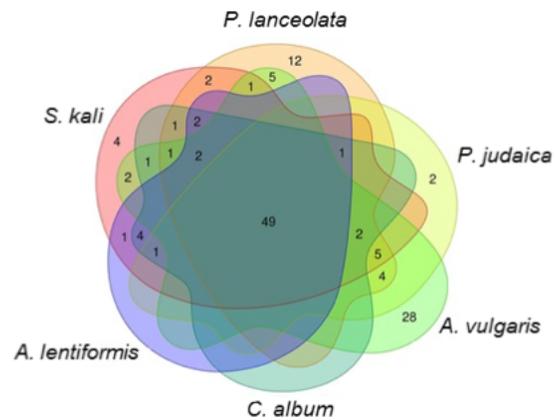
Das VENN-Diagramm stellt die Überlappungen zwischen den Bäume-pollenallergene dar. (*B. verrucosa*, *C. arizonica*, *P. acerifolia*, *O. europaea*, *F. americana*, *Q. alba*, *F. grandifolia*).

Abbildung 8D: Co-Sensibilisierungsmuster zwischen Gräserpollenquellen (n=291)



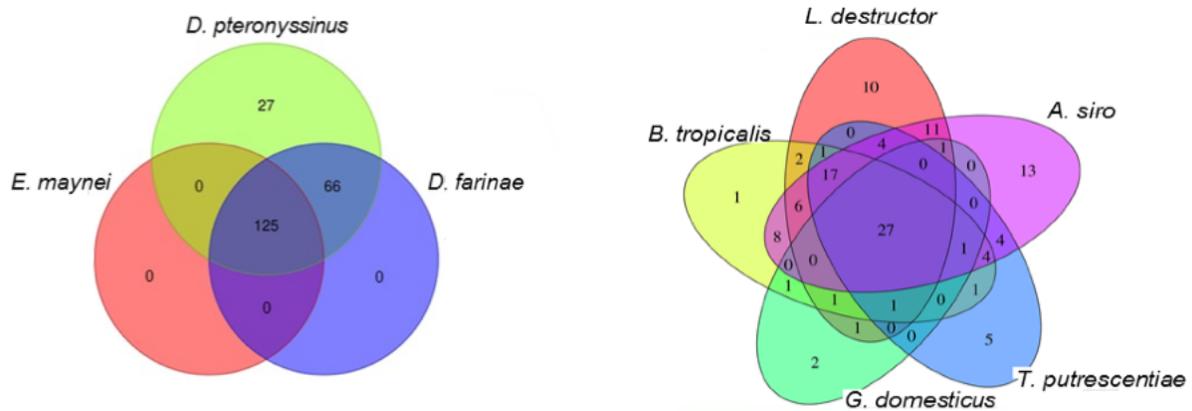
Das VENN-Diagramm stellt die Überlappungen zwischen den Gräserpollenallergenen dar. (*P. pratense*, *F. elatior*, *L. perenne*, *D. glomerata*, *C. dactylon*, *S. cereale*, *T. aestivum*).

Abbildung 8E: Co-Sensibilisierungsmuster zwischen Unkrautpollenquellen (n=130)



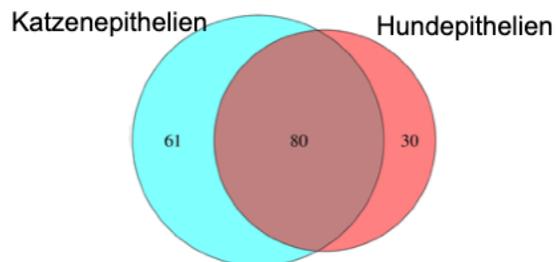
Das VENN-Diagramm stellt die Überlappungen zwischen den Unkrautpollenallergenen dar. (*P. lanceolata*, *P. judaica*, *A. vulgaris*, *C. album*, *A. lentiformis*, *S. kali*).

Abbildung 8F: Co-Sensibilisierungsmuster zwischen Milben



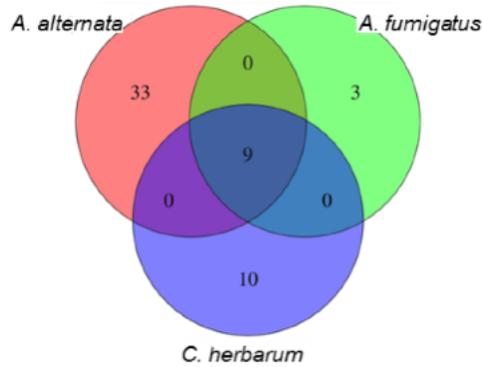
Das VENN-Diagramm stellt die Überlappungen zwischen Hausstaubmilben (HSM) (links) und Vorratsmilben (VRM) (rechts) dar (n=218). (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *E. maynei*, *L. destructor*, *A. siro*, *T. putrescentiae*, *G. domesticus*, *B. tropicalis*).

Abbildung 8G: Co-Sensibilisierungsmuster zwischen Katze- und Hundepithelien (n=171).



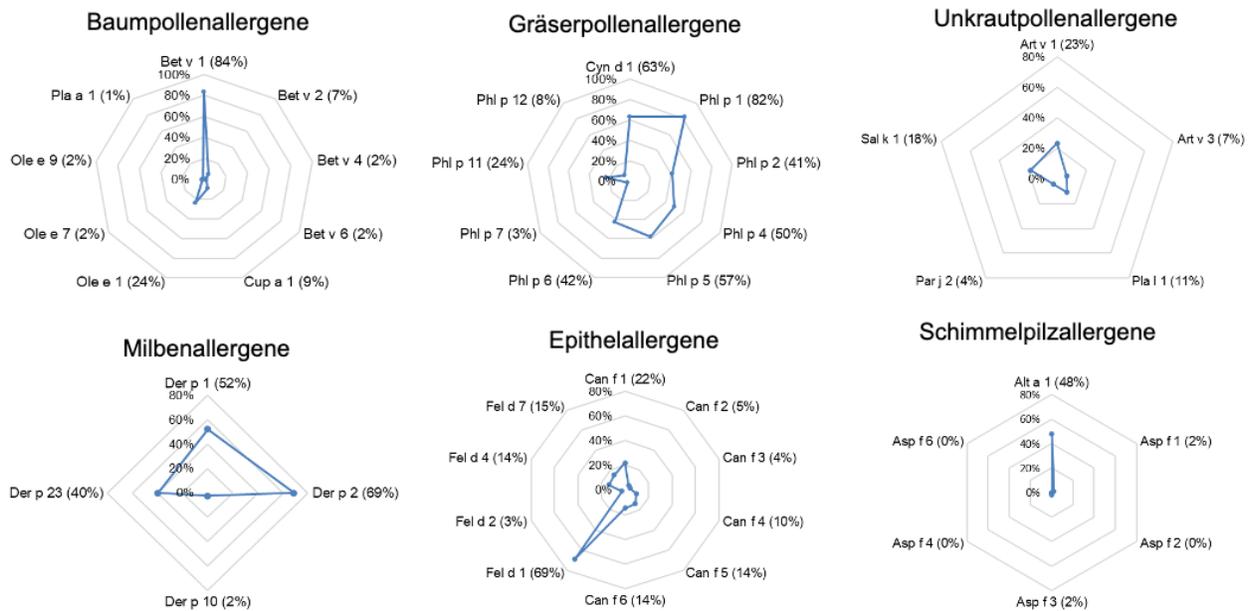
Das VENN-Diagramm stellt die Überlappungen zwischen Katze- und Hundepithelien dar.

Abbildung 8H: Co-Sensibilisierungsmuster zwischen Schimmelpilzen (n=55)



Das VENN-Diagramm stellt die Überlappungen zwischen den Schimmelpilzen dar. *A. alternata*, *A. fumigatus*, *C. herbarum*).

Abbildung 9: Molekulare Allergene Sensibilisierungen.



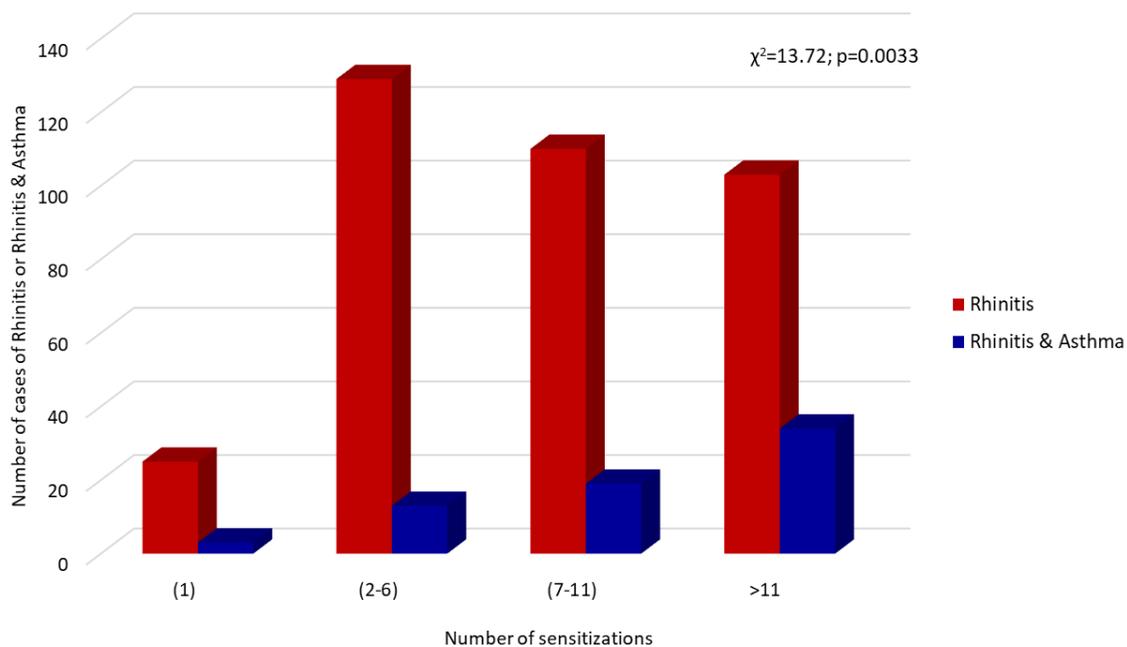
Radardiagramme, die die Sensibilisierungsprävalenz (%) gegenüber molekularen Allergenen, gruppiert nach Allergenquellen, anzeigen.

4.4 Assoziationen zwischen Rhinitis und Allergensensibilisierung

Der Zusammenhang zwischen der sIgE-Reaktivität gegenüber Allergenquellen und dem Vorhandensein und der Schwere allergischer Symptome (Rhinitis allein oder mit begleitendem Asthma) wurde bewertet. Das Walddiagramm in Abbildung 11 zeigt die OR-Werte, bei denen direkte (>1) oder inverse (<1) Assoziationen beobachtet wurden.

Wir konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der sIgE-Reaktivität gegenüber einer der analysierten Allergenquellen und dem alleinigen Vorliegen einer Rhinitis beobachten. Allerdings war das Vorliegen von Asthma (zusätzlich zu Rhinitis) signifikant mit einer Sensibilisierung gegenüber Hundepithel (OR = 3,23; 1,82 – 5,68 (95 % KI); $p = 0,00008$), Katzenepithel (OR = 2,16; 1,23 – 3,76 (95 %-KI); $p = 0,0076$) und *P. pratense* (OR = 1,94; 1,09 – 3,61 (95 %-KI); $p = 0,023$). Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die Zunahme der Zahl der Asthmapatienten signifikant mit der Zunahme der Zahl der Sensibilisierungen zusammenhängt ($p = 0,0033$) (s. Abbildung 10).

Abbildung 10: Rhinitis und Rhinitis plus Asthma nach Anzahl der Sensibilisierungen.



Das Chi-Quadrat-Testergebnis nach Pearson wird angezeigt.

Bezüglich der Schwere der Rhinitis-Symptome wurde festgestellt, dass eine mittelschwere Rhinitis signifikant mit einer Sensibilisierung gegenüber *B. verrucosa* assoziiert war (OR = 1,89; 1,22 – 2,94 (95 %-KI); p = 0,0043). Andererseits war eine schwere Rhinitis signifikant mit einer Sensibilisierung gegen *P. pratense* (OR = 2,45; 1,28 – 4,98 (95 %-KI); p = 0,0062), Hundepithel (OR = 2,32; 1,15 – 4,52 (95 %-KI)) verbunden; p = 0,02) und *D. pteronyssinus* (OR = 1,92; 1,05 – 3,54 (95 %-KI); p = 0,034) (s. Abbildung 12 (links)).

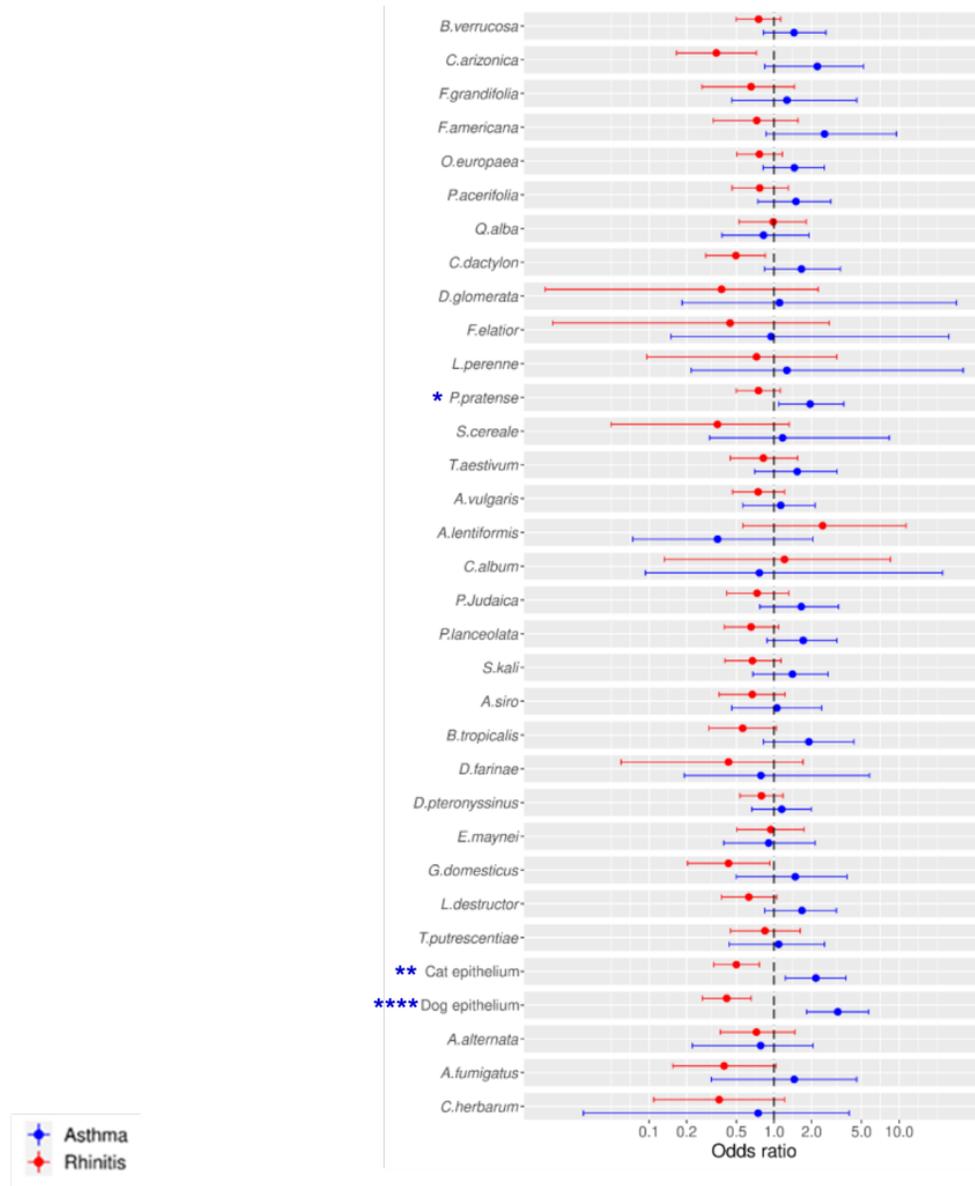
Bei Asthmasymptomen wurden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der IgE-Reaktivität gegenüber den analysierten Allergenquellen und den unterschiedlichen Schweregraden beobachtet (s. Abbildung 12 (rechts)).

Außerdem wurde der Zusammenhang zwischen der Anzahl der Allergenquellen, gegen die die Patienten sensibilisiert sind, und der Schwere der allergischen Symptome analysiert (s. Abbildung 13). Ein Trend zur positiven Assoziation bei moderaten Rhinitis Symptomen und einer Sensibilisierung gegen 2-3 und mehr als 3 Allergene ist hier auszumachen. Ebenso zwischen dem Auftreten schwerer Symptome und einer Sensibilisierung gegen mehr als 3 Allergene (Zellen mit durchgehenden Linien) zeigt sich ein positiver Trend. Eine Sensibilisierung gegen weniger als zwei Allergene ist jedoch negativ mit mittelschweren und schweren Rhinitis-Symptomen assoziiert (Zellen mit gepunkteten Linien), positiv jedoch mit leichten Rhinitis-Symptomen.

4.5 Assoziationen zwischen Rhinitis und Asthma

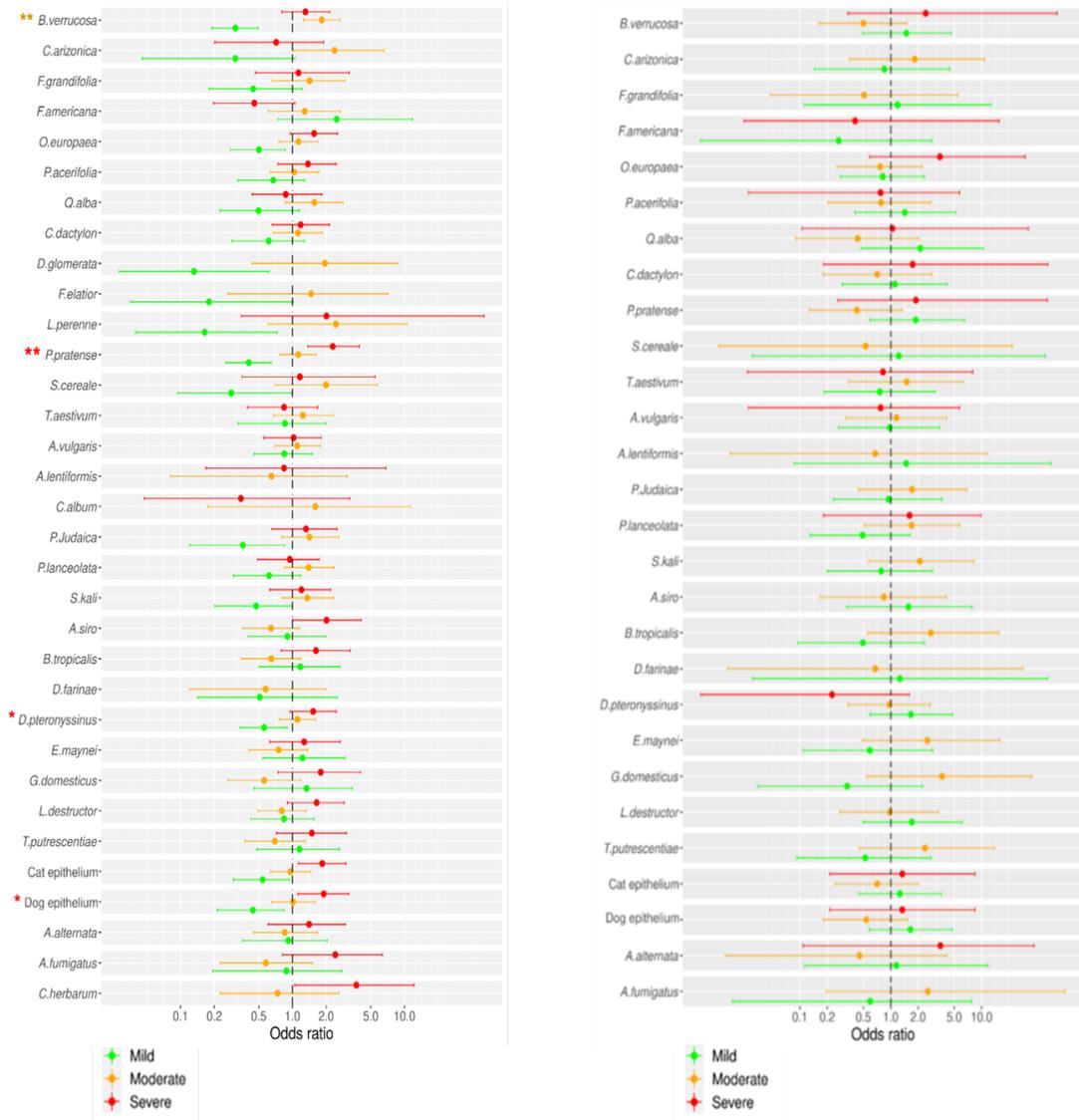
Es wurden Unterschiede hinsichtlich der IgE-Spiegel gegenüber molekularen Allergenen bei Patienten mit oder ohne begleitendes Asthma analysiert. Die Abbildung 14 zeigt den Prozentsatz der Patienten mit alleiniger Rhinitis oder mit gleichzeitigem Asthma sowie die Mittelwerte von IgE für jedes molekulare Allergen. Die Allergene, für die es in einer der beiden Gruppen nur einen IgE-Wert gab, wurden ausgeschlossen (Bet v 4, Ole e 7, Pla a 1, Art v 3, Par j 2, Asp f 1 und Asp f 3). Ein signifikant höherer Prozentsatz der Patienten hatte bei fast allen analysierten molekularen Allergenen nur eine Rhinitis (p < 0,0001 für Bet v 1, Cup a 1, Ole e 1, Cyn d 1, Phl p 1, Phl p 2, Phl p 4, Phl S. 5, Phl S. 6, Phl S. 7, Phl S. 11, Phl S. 12, Art v 1, Pla l 1, Sal k 1, Der p 1, Der p 2, Der p 23, Fel d 1 und Alt a 1 ; p < 0,01 für Ole e 9 und Can f 5; p < 0,05 für Can f 1). Im Gegensatz dazu zeigte ein höherer Prozentsatz der Patienten, die gegen Der p 10 sensibilisiert waren, gleichzeitig Asthma (p = 0,0047). Bezüglich der IgE-Werte wiesen Asthmapatienten statistisch höhere Werte von Der p 1 (p = 0,0015), Can f 1 (p = 0,027) und Can f 6 (p = 0,038) auf als Patienten mit alleiniger Rhinitis.

Abbildung 11: Zusammenhang der Sensibilisierung gegenüber allergen Quellen mit dem Vorliegen einer alleinigen Rhinitis oder mit allergischem Asthma.



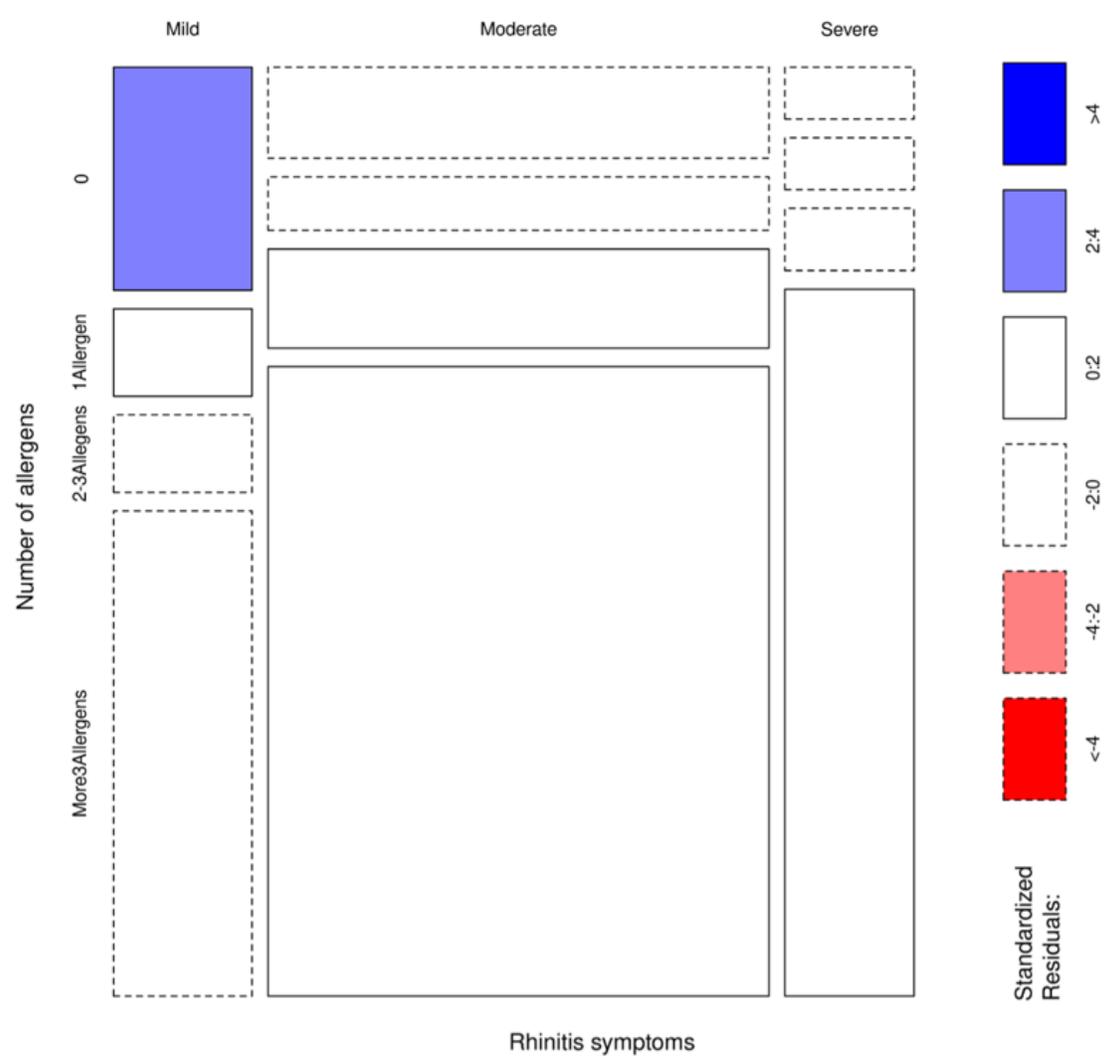
Walddiagramm, zum Zusammenhang der Sensibilisierung gegenüber allergen Quellen mit dem Vorliegen einer alleinigen Rhinitis (rote Linie) oder mit allergischem Asthma (blaue Linie). Dargestellt sind Odds Ratios (ORs) und die 95 %-Konfidenzintervalle (KI). Statistische Signifikanz ist angegeben (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; **** $p < 0,0001$).

Abbildung 12: Zusammenhang zwischen der Sensibilisierung gegenüber allergen Quellen und der Schwere der Rhinitis- und Asthma-Symptome.



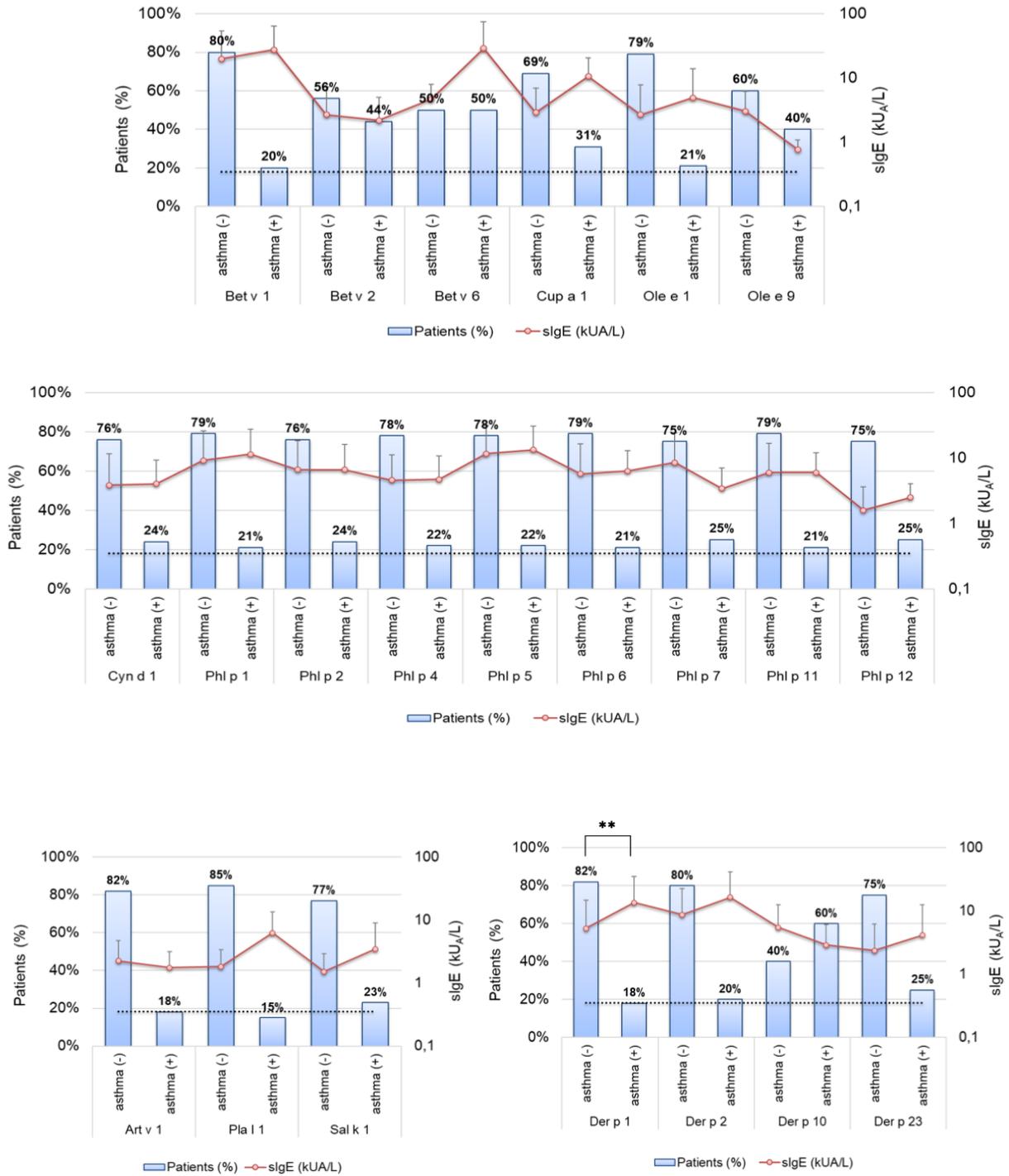
Walddiagramme mit den Odds Ratios (ORs) und den 95 %-Konfidenzintervallen (KI). (links) Zusammenhang zwischen der Sensibilisierung gegenüber allergen Quellen und der Schwere der Rhinitis-Symptome. (rechts) Zusammenhang zwischen der Sensibilisierung gegenüber allergen Quellen und der Schwere der Asthmasymptome (grüne, gelbe und rote Linien für leichte, mittelschwere bzw. schwere Symptome). Statistische Signifikanz ist angegeben (*p < 0,05; **p < 0,01).

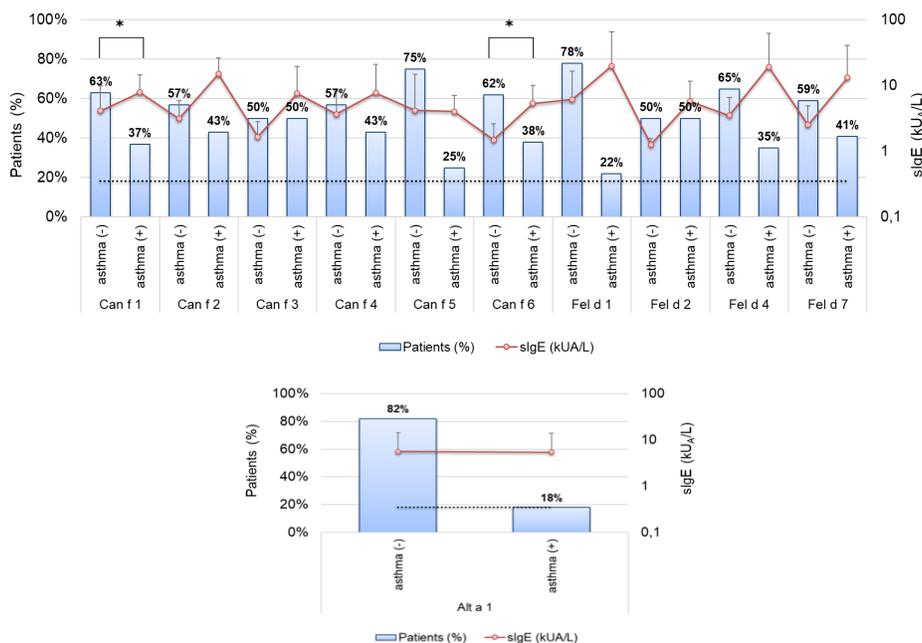
Abbildung 13: Zusammenhang zwischen der Sensibilisierung gegenüber Allergenen und dem Schweregrad der Rhinitis.



Mosaikdiagramm, das den Zusammenhang zwischen der Sensibilisierung gegenüber einer unterschiedlichen Anzahl von Allergenen und dem Schweregrad der Rhinitis zeigt. Die Größe der Zellen stellt den Anteil der Patienten in jeder Gruppe dar. Die Farben (rot, weiß oder blau) und die Linien der Zellen (durchgezogene Linien oder gepunktete Linien) stellen die Höhe der standardisierten Residuen für diese Zelle/Variablenkombination dar.

Abbildung 14: Patienten mit oder ohne begleitendes allergisches Asthma (%).





Prozentsatz der Patienten mit oder ohne begleitendes allergisches Asthma, die gegen jedes der molekularen Allergene sensibilisiert sind, gruppiert nach Allergenquellen (linke Y-Achse) und dem log₁₀-Mittelwert von sIgE (kUA/L) (rechte Y-Achse). Die gepunkteten Linien zeigen den Grenzwert bei 0,35 kUA/L. Die statistische Signifikanz der sIgE-Spiegel ist angegeben (* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$).

5. Diskussion

In der vorliegenden Studie zur Antikörper-Analyse molekularer Allergenkomponenten durch Komponentenbasierte-Diagnostik konnten 500 Patienten aus 19 Zentren aus allen Teilen Deutschlands eingeschlossen werden. Somit liefert sie einen umfassenden Bericht über Häufung und regionale Muster allergischer Sensibilisierung, der Zusammenhang zwischen der Sensibilisierung gegenüber einer unterschiedlichen Anzahl von Allergenen und dem Schweregrad der Rhinitis sowie das Vorhandensein von Asthma.

Das erste wichtige Ergebnis war, dass die meisten Patienten polysensibilisiert waren (81%). Die Tatsache, dass es mehr polysensibilisierte Patienten gab, ist nicht überraschend. Ähnliche Daten wurden bereits in einer Studie von Ciprandi et al (2011) [67] und Baatenburg de Jong et al in

Kindern (2009) [90] u.a. [91] publiziert. Bei Ciprandi et al waren 74.3% der Patienten in einer globalen Studie von 2.445 Patienten polysensibilisiert und im Gegenteil waren 25.7% monosensibilisiert. Die ähnlichen Zahlen zeigen somit eine valide Studienpopulation in der vorliegenden Arbeit. Diese Daten bestätigen auch, dass das Vorhandensein von mehr als zwei Sensibilisierungen ein Phänomen ist, das häufig vorkommt. Diesbezüglich gibt es andere Studie, auch von Ciprandi et al (2008) die gezeigt hat, dass die Zahl der Polysensibilisierungen noch höher sein kann [1], d.h. 90% der Patienten waren polysensibilisiert. Dies ist insbesondere relevant, denn in Deutschland werden die meisten Patienten nur mit einem Allergenextrakt mittels SIT behandelt. Wiederum zeigten einige Studien die gegenteiligen Daten, wo die Anzahl von Polysensibilisierungen niedriger war [90]. Dies scheint jedoch die Ausnahme zu sein. Bei der Interpretation dieser Daten ist zu beachten, dass die Definition von Polysensibilisierungen sich von anderen Studien gegebenenfalls unterschied und/oder dass die Population der Studie von diesen sich unterschied. In dieser Studie war die Population, wie oben genannt, über 18 Jahre alt. Frühere Studien haben gezeigt, dass die Polysensibilisierung mit dem Alter zunimmt [92], [93]. Vorliegende Arbeit erweitert diese bekannten Ergebnisse auf Basis der molekularen Allergologie und weist zusätzlich die Sensibilisierung gegenüber Einzelallergenen aus.

Die überwiegende Polysensibilisierung deutet auf eine generelle Bereitschaft bei den Patienten hin, Sensibilisierungen zu entwickeln und nachfolgend Allergien[94]. Zugrunde liegend wird eine Barrierestörung der Haut bzw. Schleimhaut diskutiert, die es ermöglicht, dass Allergene in hoher Zahl die Schleimhaut durchdringen und in Kontakt mit dem innatem Immunsystem treten, welches drauffolgend eine Immunreaktion vom Soforttyp generiert [95], [96].

In dieser Studie war die Mehrheit der Monosensibilisierungen auf Pollen (n=134) (s. Abbildung 8A). Dies ist möglicherweise bedingt durch eine saisonal sehr hohe Pollenbelastung der Luft [5]. Eine hohe Pollenkonzentration an den Schleimhäuten könnte dann auch bei nicht nur durch genetisch prädisponierter Barrierestörung, d.h. Atopie, sondern auch bei ansonsten gesunder Schleimhautbarriere durch eine erworbene Barrierestörung (z.B. bei Irritation, Verletzung, Tabakrauch, viraler Infekt zu einer Sensibilisierung führen [97], [98]. Bei Nahrungsmittelallergenen weisen Daten auch daraufhin, dass eine epikutane Exposition von Allergenen an Nicht-Schleimhäuten ebenfalls zu einer Sensibilisierung führen kann [99]. Dagegen tritt eine Monosensibilisierung gegenüber Schimmelpilz am seltensten auf (n=4). Hier spielt möglicherweise eine eher geringe Allergenbelastung eine Rolle, die nur bei permanenter Barrierestörung z.B. im Rahmen einer Atopie eine Sensibilisierung hervorgerufen werden kann. Dafür spricht auch, dass eine Pilzsensibilisierung meistens mit mehreren Co-Sensibilisierungen aufgetreten ist (s. Abbildung 8A).

Gegenüber Pollen von *Betula verrucosa* (Birke) fand sich die häufigste Sensibilisierung (59%), gefolgt von *Phleum pratense* (Gräser) (58%). Interessanterweise lag die Sensibilisierung gegen tierische Epithelien (Katze und Hund) mit 50% (n=250) der Gesamtpopulation an dritter Stelle. Bei Birkenpollensensibilisierung ist bekannt, dass ca. 95% der Patienten mit einer Birkenallergie Bet v 1 positiv sind [48], [100]. Die Prick-Test Ergebnisse zeigten einen Mittelwert für Baumpollen bei 73% positiv (siehe ergänzende Material: Abbildung E2) und in der molekularen Diagnostik waren 84% der o.g. 59% IgE positiv Patienten für Bet v 1 positiv, d.h. echte Birkenallergiker. In dieser Studie fiel kein großer Unterschied in der Häufigkeit der Birken- und Gräsersensibilisierung auf (59% vs. 58%). Das ist jedoch nicht überraschend, dass Birkenpollensensibilisierung am häufigsten war, da Birkepollen bekannterweise die am häufigsten zu findende Pollenart in Nord- und Mitteleuropa bleibt [65], [101].

Darüber hinaus waren die meisten Patienten, die gegen *B. verrucosa* und *P. pratense* sensibilisiert waren, gegen beide Allergene polysensibilisiert (218 Patienten, 75 %), und nur 2,4 % waren gegen *P. pratense* und 11 % gegen *B. verrucosa* monosensibilisiert. Laut Baumpollensensibilisierung waren mehr als 70 % der gegen *B. verrucosa* sensibilisierten Patienten auch gegen *Q. alba* und *F. grandifolia* sensibilisiert, was wahrscheinlich auf eine Kreuzreaktivität zurückzuführen ist. Die Sensibilisierung gegen Baumpollenallergene wurde hauptsächlich durch Bet v 1 verursacht, wobei die Prävalenz (84 %) mit der in anderen Studien aus Italien (53–95 %)[102] oder Deutschland (92 %)[103] beobachteten vergleichbar war.

Was Gräser betrifft, zeigten mehr als 90 % der Patienten, die gegen *P. pratense* sensibilisiert waren, eine Polysensibilisierung gegen homologe Spezies, darunter *F. elatior*, *L. perenne*, *D. glomerata* und *S. cereale*. Die Majorallergene Phl p 1 und Cyn d 1 waren die häufigsten Allergen Komponenten, gefolgt von Phl p 5, was die Bedeutung ihrer Verwendung als zuverlässiger Marker für eine Allergie gegen Gräser bestätigt[104].

In Bezug auf Unkrautpollen wurde in unserer Kohorte die höchste Sensibilisierungsrate für Beifuß (20 %) festgestellt, gefolgt vom Spitzwegerich (17 %), der sich in einer früheren Studie als der klinisch relevanteste Unkrautpollen erwiesen hat, der allergische Symptome verursacht in Deutschland [105]. Art v 1 war die am weitesten verbreitete Allergen Komponente, die bei Patienten gefunden wurde, die gegen Unkrautpollen sensibilisiert waren. Dies steht im Einklang mit der Beobachtung von Kiewiet, M.B.G et al. in einer Studie, die an verschiedenen bevölkerungsbezogenen Kohorten von Kindern und Jugendlichen in verschiedenen geografischen Regionen Europas durchgeführt wurde [106]. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass die Sensibilisierung gegenüber Unkrautpollen in unserer Kohorte in hohem Maße mit

zusätzlichen Sensibilisierungen gegenüber Gräser- und/oder Baumpollen einhergeht, wie bereits beschrieben [107].

Die Sensibilisierung gegenüber Milben wurde hauptsächlich durch HSM verursacht, obwohl eine hohe Prävalenz auch für VRM, insbesondere *A. siro* und *L. destructor*, beobachtet wurde. *T. putrescentiae* und *B. tropicalis*, über die bereits in verschiedenen europäischen Ländern berichtet wurde [108], [109]. Interessanterweise traten Sensibilisierungen gegenüber VRM hauptsächlich in Kombination mit HSM auf, aber auch in Kombination miteinander, was eine große Überlappung der Sensibilisierungen aufwies. In diesem Sinne deuten mehrere Studien darauf hin, dass einige der Reaktionen auf VRM eine Folge von Kreuzreaktivität sind [110], [111]. Andere Untersuchungen deuten jedoch auf eine begrenzte Kreuzreaktivität zwischen HSM und VRM [112], [113] hin. Darüber hinaus wurde eine VRM-Sensibilisierung mit Atemwegsbeschwerden und Asthma in Verbindung gebracht [114]. Insgesamt stützen diese Ergebnisse die Empfehlung, VRM in Standard-Sensibilisierungstests einzubeziehen, mit dem Ziel, die Immuntherapie-Behandlungen zu verbessern. In unserer Studienpopulation war die Häufigkeit der Sensibilisierung gegen die Hauptallergene von *D. pteronyssinus* ähnlich wie zuvor berichtet. Der p 2 war am häufigsten (69 %), gefolgt von Der p 1 (52 %), Der p 23 (40 %) und Der p 10 (2 %), was mit anderen Studien übereinstimmt [115], [116], [117], [118], [119], [120]. Obwohl die meisten Patienten gleichzeitig gegen die drei Hauptallergene sensibilisiert waren, stellten wir im Einklang mit anderen Arbeiten [121] fest: 5% der *D. pteronyssinus* sensibilisierten Patienten waren, wie zuvor beschrieben [122], monosensibilisiert auf Der p 23. Obwohl Der p 23 in einigen Studien als klinisch relevant bei moderatem bis schweren Asthma in Kindern beschrieben wird [123], bleibt die Relevanz aktuell noch kontrovers, sodass weitere Untersuchungen zu seiner Prävalenz und klinischen Bedeutung erforderlich sind.

Bezüglich der Sensibilisierung gegen Katzen- und Hundepithelien stimmen die Prozentsätze der sensibilisierten Patienten mit denen in anderen europäischen Ländern überein [124]. Interessanterweise stellten wir fest, dass 47 % der Patienten gegen beide Allergenquellen polysensibilisiert waren. Weltweit ist ein deutlicher Anstieg der Sensibilisierung zu beobachten. Im Einklang mit anderen Studien [125], [126] war Fel d 1 (69 %) die häufigste Allergenkomponente bei Patienten, die gegen Epithelien sensibilisiert waren. Das Hauptallergen des Hundes war Can f 1 (22 %), gefolgt von Can f 5 und Can f 6 mit dem gleichen Prozentsatz an Sensibilisierung (14 %). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der früheren Literatur [127], [128], obwohl einige Studien eine höhere Sensibilisierung gegenüber Can f 5 als gegenüber Can f 1 [129], [130] festgestellt haben.

Was schließlich Schimmelpilze betrifft, war die Sensibilisierung höher als erwartet (13 %), wenn man frühere Studien berücksichtigt, die geringe Sensibilisierungsraten von 3–10 % in ganz Europa zeigten [15]. Dieses Ergebnis bestätigt, dass Schimmelpilze eine wichtige Quelle der Sensibilisierung sind und dass ihre Häufigkeit zunimmt [131]. Darüber hinaus waren 47 % der gegen Schimmelpilze sensibilisierten Patienten polysensibilisiert gegen Pollen, Milben und Epithelien.

Eine wichtige Erkenntnis dieser Arbeit ist die Feststellung: je mehr Sensibilisierungen, desto schwerer sind die Rhinitis Symptome (s. Abbildung 13). In unserer Population wurde eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der Allergene, gegen die Patienten sensibilisiert sind, und der Schwere der Rhinitis-Symptome festgestellt, wobei Patienten, die gegen mehr als 3 Allergene sensibilisiert waren, diejenigen mit schwereren Symptomen waren, im Vergleich zu Patienten, die nicht sensibilisiert oder gegen 1 oder 2-3 Allergene sensibilisiert waren. Dies wurde auch in der Studie von Ciprandi et al. [67] gesehen; die klinischen Symptome bei polysensibilisierten Patienten waren schwerer als bei monosensibilisierten Patienten. Die Ergebnisse in vorliegender Arbeit gehen jedoch darüber hinaus, denn das Sensibilisierungsprofil wurde auch auf Ebene der Einzelallergene aufgeschlüsselt (s. Abbildung 9). Diese Erkenntnis ist insbesondere hilfreich für Ärzte und für die Beratung der Patienten. Als behandelnder Arzt kann man somit polysensibilisierten Patienten eine von vornherein intensivere symptomatische Therapie anbieten. Auch eine kausale Hyposensibilisierung würde man sodann bei polysensibilisierten Patienten früher empfehlen.

Darüber hinaus zeigte sich, dass Polysensibilisierung in unserer Bevölkerung signifikant mit dem Auftreten von Asthma verbunden ist. Diese Ergebnisse stimmen mit zuvor veröffentlichten Studien [132], [133], [134] überein und bestätigen, dass ein breiteres Spektrum an Sensibilisierungsmustern mit einer erhöhten Komplexität der klinischen Symptome einhergeht.

Neben Rhinitis fand sich zusätzliches Vorliegen von Asthma bei Gräsersensibilisierung (*Phleum*) und bei Sensibilisierenden gegenüber Hunde- und Katzenepithelien (s. Abbildung 11). Dies ist insofern ein ungewöhnlicher Befund, da insbesondere bei Vorliegen von Hausstaubmilbensensibilisierungen vermehrt Asthma beschrieben wird [135], [136]. Dies jedoch in einer Population die Kinder einschließt [93], [137]. In vorliegender Arbeit sind besteht die Studienpopulation aus Erwachsenen mit einem mittleren Alter von 39,4 Jahren (s. Tabelle 8).

Deshalb sollten Erwachsene mit Rhinitis Beschwerden und Sensibilisierung insbesondere auf Gräser und Tierepithelien auf asthmatische Beschwerden untersucht werden.

In dieser Studie waren 15 % der Patienten Asthmatiker, d.h. in dieser Stichprobe war die Wahrscheinlichkeit, dass ein Rhinitiker Asthma entwickelt, überraschenderweise nicht hoch.

Phleum-, Hundepithelien- und Katzeepitheliensensibilisierung waren stärker assoziiert mit der Entwicklung von Asthma als Milben und Birke (s. Abbildung 11). Diese Daten zeigen jedoch nicht, ob es sich um eine stumme Sensibilisierung handelt oder eine tatsächlich klinisch relevante. Gräserallergene sind hauptsächlich für nasale und konjunktivale Symptome verantwortlich [101], jedoch wie von Djukanovic et al (1996) beschrieben [138], können Gräserpollen eine Immunreaktion auslösen, an der T-Zellen, Mastzellen und Eosinophile beteiligt sind, wodurch Asthma verschlimmert wird [138]. Andere Studien haben gezeigt, dass der Besitz eines Hundes im frühen Leben vor einer allergischen Sensibilisierung schützen sollte [139]. Kein Schutz wurde bei Katzenhaltung beobachtet [140]. Andererseits wurden über 77.000 Kinder in einer Metaanalyse von Pinot de Moira et al (2022) von 9 Geburtskohorten EU-Studien eingeschlossen [141]. Hier fand sich insgesamt kein starker Zusammenhang zwischen Katzen- oder Hundebesitz in jungen Jahren und Asthma im Schulalter sowie keine Assoziation zwischen einer katzen- und hundespezifischen allergischen Sensibilisierung. Aber falls jedoch eine Sensibilisierung besteht, erhöht sich das Risiko Asthma zu entwickeln [141] (d.h. atopischer Marsch). Um die Auswirkungen von Allergien auf die Haustierhaltung besser zu verstehen, sind weitere Studien erforderlich.

Interessanterweise zeigte sich zudem eine Sensibilisierung gegenüber Zypressen (*Cupressus arizonica*) assoziiert mit Asthma (s. Abbildung 11). Während in mediterranen Regionen wie Italien, Süd-Frankreich, Griechenland, Spanien und Portugal u.a. Zypressensensibilisierung bekannt ist [142], stellt sich die Frage der Relevanz der deutschen Population. Jedoch wird eine zunehmende Sensibilisierungsrate gegenüber Zypressen beobachtet: [143]. Dieses wird auf vermehrte Reisetätigkeit aber auch Einführung von Zypressen über urbane Begrünung und Gärten zurückgeführt [101]. Nicht zuletzt kann hier auch der immer raschere voranschreitende Klimawandel eine Verschiebung der Pollengrenze nach Norden eine Rolle spielen. Die Zypressenallergie ahmt saisonale infektiöse Atemwegserkrankungen nach, daher wird ihre Diagnose oft übersehen [144].

Bezüglich der Schwere der allergischen Symptome wurde festgestellt, dass bei Patienten mit Rhinitis allein mäßige Symptome signifikant mit einer Sensibilisierung gegen *B. verrucosa* assoziiert waren, während schwere Rhinitis signifikant mit einer Sensibilisierung gegen *P. pratense*, Hundepithel und *D. pteronyssinus* assoziiert war. Bei Asthmasymptomen wurden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der sIgE-Reaktivität gegenüber den analysierten Allergenquellen und den unterschiedlichen Schweregraden beobachtet. Dies könnte auf die geringe Anzahl an Teilnehmern mit Asthma zurückzuführen sein, die keine gute statistische Aussagekraft zur Lösung dieses Problems zulässt.

Weitgehend ist der reguläre Patient in einer Praxis polysensibilisiert und reagiert im Prick-Test entsprechend auf mehrere Allergene. Hier setzt die molekulare Allergiediagnostik an: häufige Sensibilisierungen auf kreuzreagierende Panallergene, wie Profilin und Polcalcine können herausgefiltert werden. Relevante Allergene und Primärsensibilisierungen werden sichtbar gemacht. Deshalb ist die wohl wichtigste klinische Implikation für die Verwendung von ImmunoCAP™-Assays die Bestimmung von Allergenmolekülen [29]. Die Abbildung 9 zeigt in Prozent die Häufung von allen getesteten Allergenen in der molekularen Diagnostik mit entsprechenden Major- und Minorallergenen. Die Tabelle E3 (siehe ergänzendes Material) zeigt den Vergleich des spezifischen IgE mit den molekularen Allergenen. Nur bei Hunden scheint Can f1 bedingt als Majorallergen geeignet, da lediglich 22% der Patienten positiv waren und offenbar nur wenige Co-Sensibilisierungen vorlagen. Can f 2 war noch viel niedriger mit nur 5% nachweisbar. Eine frühere Studie von Saarelainen S. et al. [145] unterstreicht die Bedeutung des Testens anderer Hundeallergene als Can f 1 und Can f 2 als Sensibilisatoren; ihre Verwendung für die Diagnose einer Hundeallergie scheint unbefriedigend, weil die Reaktivität gegenüber Can f 1 und Can f 2 relativ niedrig ist. Dies haben wir mit unseren Daten auch bestätigt. Unsere Daten zeigten auch, dass die Häufigkeit der positiven Haut-Prick-Tests höher liegt als der positive Nachweis von sIgE (Tabelle E4, siehe ergänzendes Material). Jedoch am häufigsten war der positive Nachweis bei den molekularen Allergenen. Dies kann auf eine höhere Sensitivität der molekularen Allergiediagnostik hinweisen.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass schwere Rhinitis-Symptome stark mit dem Asthmarisiko korrelieren [146] und dass einige spezifische Allergene mit der Art und Schwere der Atemwegserkrankung verbunden sind, würde eine bessere Kenntnis der molekularen Sensibilisierungsprofile dieser Patienten mithilfe von CRD dabei helfen, das Fortschreiten der Erkrankung vorherzusagen von allergischer Rhinitis bis hin zu Asthma und zur Verbesserung der Auswahl der am besten geeigneten SIT-Behandlungen. Allergenextrakte mit definierten Mengen an Major- und Minorallergenen könnten am effektivsten sein. Tatsächlich haben wir in dieser Studie die molekularen Profile der Patienten untersucht, ihr klinisches Korrelat wird jedoch das Ziel einer zukünftigen Analyse sein.

In der aktuellen Studie sind einige Einschränkungen zu erwähnen, da 66 von 500 Patienten (13 %) mit diagnostizierter allergischer Rhinitis und einem positiven Haut-Prick-Test auf mindestens ein Aeroallergen durch die ImmunoCAP™-Analyse nicht identifiziert werden konnten. Diese Fälle erfordern eine weitere Analyse. Obwohl die Stichprobengröße unsere Ergebnisse robust macht,

befinden sich die meisten teilnehmenden Zentren in derselben Region (hauptsächlich in der Mitte Deutschlands).

Fazit: Zusammenfassend ergab die Analyse der Allergenen-Sensibilisierungsmuster gegenüber Aeroallergenen auf beiden Ebenen, Quellen und einzelnen Allergenen eine hohe Heterogenität der Sensibilisierungsprofile in unserer Bevölkerung. Polysensibilisierung muss als relevantes Problem bei allergischen Patienten betrachtet werden und sollte sorgfältig evaluiert werden, um auf SIT abzielen, wenn man bedenkt, dass viele Therapieansätze die Sensibilisierungsprofile von Patienten immer noch nicht berücksichtigen.

6. Literaturverzeichnis

- [1] G. Ciprandi *et al.*, "Characteristics of patients with allergic polysensitization: the POLISMAIL study.," *S Eur Ann Allergy Clin Immunol*, vol. 40, no. 3, pp. 77–83, 2008, [Online]. Available: <http://www.eurannallergyimm.com/cont/journals-articles/123/volume-characteristics-patients-with-allergic-polysensitization-324allasp1.pdf>
- [2] Q. Chen *et al.*, "Allergic sensitization patterns identified through latent class analysis among children with and without asthma," *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, vol. 116, no. 3, pp. 212–218, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.anai.2016.01.006.
- [3] J. M. Beitia *et al.*, "Allergenic profile to phleum pratense and immunological changes induced after grass allergen-specific immunotherapy," *Int Arch Allergy Immunol*, vol. 165, no. 1, pp. 9–17, Nov. 2014, doi: 10.1159/000365866.
- [4] Barber D *et al.*, "Olive Pollen Exposure and Sensitization Patterns," *J Investig Allergol Clin Immunol*, vol. 17, pp. 11–6, 2007, [Online]. Available: <https://www.jiaci.org/issues/vol17s1/2.pdf>
- [5] D. Barber *et al.*, "Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: A molecular epidemiological study," *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 63, no. 11, pp. 1550–1558, Nov. 2008, doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01807.x.
- [6] T. Stemeseder *et al.*, "Cross-sectional study on allergic sensitization of Austrian adolescents using molecule-based IgE profiling," *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 72, no. 5, pp. 754–763, May 2017, doi: 10.1111/all.13071.
- [7] U. Darsow *et al.*, "Heterogeneity of molecular sensitization profiles in grass pollen allergy - implications for immunotherapy?," *Clinical and Experimental Allergy*, vol. 44, no. 5, pp. 778–786, 2014, doi: 10.1111/cea.12303.
- [8] I. Mittermann *et al.*, "IgE sensitization profiles differ between adult patients with severe and moderate atopic dermatitis," *PLoS One*, vol. 11, no. 5, May 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0156077.
- [9] S. Tripodi *et al.*, "Molecular profiles of IgE to Phleum pratense in children with grass pollen allergy: Implications for specific immunotherapy," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 129, no. 3, 2012, doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.045.
- [10] D. Villalta and R. Asero, "Analysis of the allergenic profile of patients hypersensitive to pollen pan-allergens living in two distinct areas of northern Italy.," *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, vol. 43, no. 2, pp. 54–7, Mar. 2011, [Online]. Available:

<http://www.eurannallergyimm.com/cont/journals-articles/220/volume-analysis-allergenic-profile-patients-hypersensitive-587allasp1.pdf>

- [11] R. M. Gómez, I. Ansotegui, and G. W. Canonica, "Will precision medicine be available for all patients in the near future?," 2019, *Lippincott Williams and Wilkins*. doi: 10.1097/ACI.0000000000000491.
- [12] G. W. Canonica *et al.*, "Allergen Immunotherapy (AIT): A prototype of Precision Medicine," Nov. 10, 2015, *BioMed Central Ltd*. doi: 10.1186/s40413-015-0079-7.
- [13] C. Incorvaia *et al.*, "Personalized medicine for allergy treatment: Allergen immunotherapy still a unique and unmatched model," *Allergy*, vol. 76, no. 4, pp. 1041–1052, Apr. 2021, doi: 10.1111/all.14575.
- [14] The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), "Advocacy Manifesto - Tackling the Allergy Crisis in Europe-Concerted Policy Action Needed," 2019. [Online]. Available: https://www.veroval.info/-/media/diagnostics/files/knowledge/eaaci_advocacy_manifesto.pdf
- [15] K. C. Bergmann, J. Heinrich, and H. Niemann, "Current status of allergy prevalence in Germany: Position paper of the environmental medicine commission of the Robert Koch Institute," *Allergo J Int*, vol. 25, no. 1, pp. 6–10, 2016, doi: 10.1007/s40629-016-0089-1.
- [16] L. Klimek, A. M. Chaker, and R. Mösges, "Kosten allergischer Erkrankungen und Einsparpotenziale durch die allergenspezifische Immuntherapie," *HNO*, vol. 65, no. 10, pp. 801–810, Oct. 2017, doi: 10.1007/s00106-017-0410-4.
- [17] B. Schramm, B. Ehlken, A. Smala, K. Quednau, K. Berger, and D. Nowak, "Cost of illness of atopic asthma and seasonal allergic rhinitis in Germany: 1-yr retrospective study," *European Respiratory Journal*, vol. 21, no. 1, pp. 116–122, Jan. 2003, doi: 10.1183/09031936.03.00019502.
- [18] T. Zuberbier, J. Lötvall, S. Simoons, S. V. Subramanian, and M. K. Church, "Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: A GA2LEN review," 2014, *Blackwell Publishing Ltd*. doi: 10.1111/all.12470.
- [19] E. O. Meltzer, "Allergic Rhinitis. Burden of Illness, Quality of Life, Comorbidities, and Control," May 01, 2016, *W.B. Saunders*. doi: 10.1016/j.iac.2015.12.002.
- [20] H. Kim, J. Bouchard, and P. M. Renzi, "The link between allergic rhinitis and asthma: A role for antileukotrienes?," 2008. doi: 10.1155/2008/416095.
- [21] B. Leynaert, C. Neukirch, R. Liard, J. Bousquet, and F. Neukirch, "Quality of Life in Allergic Rhinitis and Asthma A Population-based Study of Young Adults," 2000. doi: 10.1164/ajrccm.162.4.9912033.

- [22] F. C. L. Hoyte and H. S. Nelson, "Recent advances in allergic rhinitis," *F1000Res*, vol. 7, no. 3, p. 1333, Aug. 2018, doi: 10.12688/f1000research.15367.1.
- [23] O. Vandenplas *et al.*, "Impact of Rhinitis on Work Productivity: A Systematic Review," *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, vol. 6, no. 4, pp. 1274-1286.e9, Jul. 2018, doi: 10.1016/j.jaip.2017.09.002.
- [24] M. Schatz, "A survey of the burden of allergic rhinitis in the USA," *Allergy*, vol. 62, no. s85, pp. 9–16, Dec. 2007, doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01548.x.
- [25] J. Saloga, L. Klimek, R. Buhl, W. J. Mann, J. Knop, and S. Grabbe, *Allergologie Handbuch Grundlagen und klinische Praxis*, 2nd ed. Stuttgart: Schattauer, 2011.
- [26] The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), *Global Atlas of Allergy*. Zürich: EAACI, 2014.
- [27] G. W. Canonica *et al.*, "A WAO-ARIA-GA 2 LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics Torsten Zuberbier 14 and WAO-ARIA-GA2LEN Task Force," 2013. doi: 10.1186/1939-4551-6-17.
- [28] J. Kleine-Tebbe and T. Jakob, "Molekulare Allergiediagnostik mit IgE-Einzelbestimmungen: methodische und praktische Aspekte für die Anwendung im klinischen Alltag," *Allergo Journal*, vol. 24, no. 6, pp. 33–47, Oct. 2015, doi: 10.1007/s15007-015-0898-4.
- [29] M. van Hage, C. Hamsten, and R. Valenta, "ImmunoCAP assays: Pros and cons in allergology," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 140, no. 4, pp. 974–977, Oct. 2017, doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.008.
- [30] K. H. Park, J. Lee, D. W. Sim, and S. C. Lee, "Comparison of singleplex specific ige detection immunoassays: ImmunoCAP Phadia 250 and Immulite 2000 3gAllergy," *Ann Lab Med*, vol. 38, no. 1, pp. 23–31, 2018, doi: 10.3343/alm.2018.38.1.23.
- [31] R. J. J. Van Neerven, E. F. Knol, A. Ejrnaes, and P. A. Würtzen, "IgE-mediated allergen presentation and blocking antibodies: Regulation of T-cell activation in allergy," Sep. 2006. doi: 10.1159/000094714.
- [32] S. Deifl and B. Bohle, "Factors influencing the allergenicity and adjuvanticity of allergens," Jul. 2011. doi: 10.2217/imt.11.69.
- [33] U. C. Kucuksezer, C. Ozdemir, L. Cevhertas, I. Ogulur, M. Akdis, and C. A. Akdis, "Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance," Oct. 01, 2020, *Japanese Society of Allergology*. doi: 10.1016/j.alit.2020.08.002.
- [34] K. Okubo *et al.*, "Japanese guidelines for allergic rhinitis 2020," Jul. 01, 2020, *Japanese Society of Allergology*. doi: 10.1016/j.alit.2020.04.001.

- [35] R. J. Settipane, G. W. Hagy, and G. A. Settipane, "Long-Term Risk Factors for Developing Asthma and Allergic Rhinitis: A 23-Year Follow-Up Study of College Students," *Allergy Asthma Proc*, vol. 15, no. 1, pp. 21–25, Jan. 1994, doi: 10.2500/108854194778816634.
- [36] J. A. Burgess *et al.*, "Childhood allergic rhinitis predicts asthma incidence and persistence to middle age: A longitudinal study," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 120, no. 4, pp. 863–869, Oct. 2007, doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.020.
- [37] E. Huovinen, J. Kaprio, L. A. Laitinen, and M. Koskenvuo, "Incidence and prevalence of asthma among adult Finnish men and women of the Finnish Twin Cohort from 1975 to 1990, and their relation to hay fever and chronic bronchitis," *Chest*, vol. 115, no. 4, pp. 928–936, 1999, doi: 10.1378/chest.115.4.928.
- [38] R. Shaaban *et al.*, "Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study," 2008. doi: 0.1016/S0140-6736(08)61446-4.
- [39] S. Guerra, D. L. Sherrill, F. D. Martinez, and R. A. Barbee, "Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 109, no. 3, pp. 419–425, 2002, doi: 10.1067/mai.2002.121701.
- [40] L. M. Wheatley and A. Togias, "Clinical practice. Allergic rhinitis.," *N Engl J Med*, vol. 372, no. 5, pp. 456–63, Jan. 2015, doi: 10.1056/NEJMcp1412282.
- [41] J. B. Morjaria, M. Caruso, R. Emma, C. Russo, and R. Polosa, "Treatment of Allergic Rhinitis as a Strategy for Preventing Asthma," Apr. 01, 2018, *Current Medicine Group LLC 1*. doi: 10.1007/s11882-018-0781-y.
- [42] J. Bousquet *et al.*, "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 130, no. 5, pp. 1049–1062, Nov. 2012, doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.053.
- [43] M. Westman *et al.*, "The link between parental allergy and offspring allergic and nonallergic rhinitis," *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 68, no. 12, pp. 1571–1578, Dec. 2013, doi: 10.1111/all.12267.
- [44] A. Bjerg, L. Hedman, M. S. Perzanowski, T. Platts-Mills, B. Lundbäck, and E. Rönmark, "Family history of asthma and atopy: In-depth analyses of the impact on asthma and wheeze in 7- to 8-year-old children," *Pediatrics*, vol. 120, no. 4, pp. 741–748, Oct. 2007, doi: 10.1542/peds.2006-3742.
- [45] T. McKeever, S. Lewis, and C. Smith, "Siblings, multiple births, and the incidence of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands general practice research database," *Thorax*, vol. 56, no. 10, pp. 758–762, Oct. 2001, doi: 10.1136/thorax.56.10.758.

- [46] M. Depner *et al.*, “Maturation of the gut microbiome during the first year of life contributes to the protective farm effect on childhood asthma,” *Nat Med*, vol. 26, no. 11, pp. 1766–1775, Nov. 2020, doi: 10.1038/s41591-020-1095-x.
- [47] J. Genuneit *et al.*, “The combined effects of family size and farm exposure on childhood hay fever and atopy,” *Pediatric Allergy and Immunology*, vol. 24, no. 3, pp. 293–298, May 2013, doi: 10.1111/pai.12053.
- [48] J. Sastre, “Molecular diagnosis in allergy,” Oct. 2010. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03585.x.
- [49] G. Lund *et al.*, “Strong and frequent T-cell responses to the minor allergen Phl p 12 in Spanish patients IgE-sensitized to Profilins,” *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 73, no. 5, pp. 1013–1021, May 2018, doi: 10.1111/all.13351.
- [50] L. Klimek and S. Becker, “Molecular component-resolved allergy diagnostics in ENT,” Oct. 01, 2017, *Springer Verlag*. doi: 10.1007/s00106-017-0372-6.
- [51] P. J. Bousquet, S. Chinn, C. Janson, M. Kogevinas, P. Burney, and D. Jarvis, “Geographical variation in the prevalence of positive skin tests to environmental aeroallergens in the European Community Respiratory Health Survey I,” *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 62, no. 3, pp. 301–309, Mar. 2007, doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01293.x.
- [52] L. Cecchi, M. D. Amato, G. Liccardi, A. Ospedaliera, and A. Cardarelli, “Urban Air Pollution and Climate Change as Environmental Risk Factors of Respiratory Allergy: An Update SEE PROFILE,” 2010. [Online]. Available: <https://www.jjaci.org/issues/vol20issue2/1.pdf>
- [53] P. M. Salo *et al.*, “Prevalence of allergic sensitization in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006,” *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 134, no. 2, pp. 350–359, 2014, doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1071.
- [54] P. Altmeyer, “Panallergen,” *Altmeyers Enzyklopädie*. [Online]. Available: <https://www.altmeyers.org/de/allergologie/panallergen-19310>
- [55] P. Altmeyer and M. Bacharach-Bules, “Epitop,” *Altmeyers Enzyklopädie*. [Online]. Available: <https://www.altmeyers.org/de/allergologie/epitop-27821>
- [56] O. E. McKenna, C. Asam, G. R. Araujo, A. Roulias, L. R. Goulart, and F. Ferreira, “How relevant is panallergen sensitization in the development of allergies?,” Sep. 01, 2016, *Blackwell Publishing Ltd*. doi: 10.1111/pai.12589.

- [57] R. W. Weber, "Cross-reactivity of pollen allergens: Impact on allergen immunotherapy," 2007, *American College of Allergy, Asthma and Immunology*. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60654-0.
- [58] PCM Scientific, "Einführung in Allergien und Diagnose," Alliance Allergy. Accessed: Oct. 07, 2023. [Online]. Available: <https://allianceallergy.com/untersuchung-und-diagnose-von-allergischen-krankheiten/einfuehrung-in-allergien-und-diagnose/?lang=de>
- [59] P. M. Matricardi, "IgE to cross-reactive carbohydrate determinants: Origins, functions, and confounding role in nPhl p 4-IgE assays," Jun. 01, 2020, *Mosby Inc*. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.012.
- [60] H. Yokoi *et al.*, "Involvement of cross-reactive carbohydrate determinants-specific IgE in pollen allergy testing," *Asia Pac Allergy*, vol. 7, no. 1, p. 29, 2017, doi: 10.5415/apallergy.2017.7.1.29.
- [61] T. A. Platts-Mills *et al.*, "Carbohydrate epitopes currently recognized as targets for IgE antibodies," Aug. 01, 2021, *John Wiley and Sons Inc*. doi: 10.1111/all.14802.
- [62] F. Altmann, "The role of protein glycosylation in allergy," Jan. 2007. doi: 10.1159/000096114.
- [63] K. Bergmann-Hug, M. Fricker, O. Hausmann, A. Helbling, and L. Jörg, "Sensitization to Hymenoptera venom in pollen allergic patients: Frequency and involvement of cross-reacting carbohydrate determinants (CCD)," *PLoS One*, vol. 15, no. 9 September, Sep. 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0238740.
- [64] F. Wölbing, J. Kunz, W. E. Kempf, C. Grimm, J. Fischer, and T. Biedermann, "The clinical relevance of birch pollen profilin cross-reactivity in sensitized patients," *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 72, no. 4, pp. 562–569, Apr. 2017, doi: 10.1111/all.13040.
- [65] T. Biedermann, L. Winther, S. J. Till, P. Panzner, A. Knulst, and E. Valovirta, "Birch pollen allergy in Europe," Jul. 01, 2019, *Blackwell Publishing Ltd*. doi: 10.1111/all.13758.
- [66] L. Fasce, M. A. Tosca, R. Olcese, M. Milanese, D. Erba, and G. Ciprandi, "The natural history of allergy: The development of new sensitizations in asthmatic children," *Immunol Lett*, vol. 93, no. 1, pp. 45–50, Apr. 2004, doi: 10.1016/j.imlet.2004.01.016.
- [67] G. Ciprandi and I. Cirillo, "Monosensitization and polysensitization in allergic rhinitis," *Eur J Intern Med*, vol. 22, no. 6, Dec. 2011, doi: 10.1016/j.ejim.2011.05.009.
- [68] M. Silvestri, G. A. Rossi, S. Cozzani, G. Pulvirenti, and L. Fasce, "Age-dependent tendency to become sensitized to other classes of aeroallergens in atopic asthmatic children," *Annals*

- of Allergy, Asthma and Immunology*, vol. 83, no. 4, pp. 335–340, 1999, doi: 10.1016/S1081-1206(10)62674-9.
- [69] R. Peternel, S. M. Milanović, I. Hrga, T. Mileta, and J. Culig, “Incidence of Betulaceae pollen and pollinosis in Zagreb, Croatia, 2002-2005.,” *Ann Agric Environ Med*, vol. 14, no. 1, pp. 87–91, 2007, [Online]. Available: <https://www.aaem.pl/pdf-90381-25037?filename=Incidence%20of%20Betulaceae.pdf>
- [70] G. Ciprandi, C. Incorvaia, P. Puccinelli, S. Soffia, S. Scurati, and F. Frati, “Polysensitization as a challenge for the allergist: The suggestions provided by the Polysensitization Impact on Allergen Immunotherapy studies,” Jun. 2011. doi: 10.1517/14712598.2011.576246.
- [71] G. Ciprandi, C. Klersy, I. Cirillo, and G. L. Marseglia, “Quality of life in allergic rhinitis: Relationship with clinical, immunological, and functional aspects,” *Clinical and Experimental Allergy*, vol. 37, no. 10, pp. 1528–1535, Oct. 2007, doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02809.x.
- [72] A. Trautmann, “1.3 Allergieanamnese,” in *Allergiediagnose Allergietherapie*, A. Trautmann, Ed., Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2006, p. 3. doi: 10.1055/b-0034-39560.
- [73] I. J. Ansotegui *et al.*, “IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper,” *World Allergy Organization Journal*, vol. 13, no. 2, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.waojou.2019.100080.
- [74] B. Y. Nakamatsu, A. P. Fernandes, D. da Silva, L. S. Santos, T. R. de Sousa, and J. R. Victor, “Suitable Interpretation of Skin Prick Test and Biomedical Guidance Leads to a Better Clinical State in Atopic Individuals with High Indoor Permanence: Possible Therapeutic Implications,” *Biologics*, vol. 1, no. 2, pp. 222–230, Sep. 2021, doi: 10.3390/biologics1020014.
- [75] F. Frati *et al.*, “The skin prick test.,” *J Biol Regul Homeost Agents*, vol. 32, no. 1 Suppl. 1, pp. 19–24, 2018, [Online]. Available: PMID: 29552869
- [76] L. Heinzerling *et al.*, “The skin prick test-European standards,” 2013. [Online]. Available: <http://www.ctajournal.com/content/3/1/3>
- [77] L. Wide, H. Bennich, and S. G. O. Johansson, “Diagnosis of allergy by an in-vitro test for allergen antibodies,” *The Lancet*, vol. 290, no. 7526, pp. 1105–1107, Nov. 1967, doi: 10.1016/S0140-6736(67)90615-0.
- [78] H. Jeon, J. H. Jung, Y. Kim, Y. Kwon, and S. T. Kim, “Allergen microarrays for in vitro diagnostics of allergies: Comparison with ImmunoCAP and AdvanSure,” *Ann Lab Med*, vol. 38, no. 4, pp. 338–347, 2018, doi: 10.3343/alm.2018.38.4.338.

- [79] H. Renz *et al.*, “In-vitro-Allergiediagnostik Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) unter Beteiligung des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) und der Deutschen Dermatologische Gesellschaft (DDG),” *Allergo J*, vol. 19, pp. 110–138, 2010, doi: <https://doi.org/10.1007/BF03362255>.
- [80] P. Schmid-Grendelmeier, “Rekombinante Allergene: Routinediagnostik oder Wissenschaft?,” Nov. 2010. doi: [10.1007/s00105-010-1967-y](https://doi.org/10.1007/s00105-010-1967-y).
- [81] R. Cramer, “The crux with a reliable in vitro and in vivo diagnosis of allergy,” Jun. 2013. doi: [10.1111/all.12177](https://doi.org/10.1111/all.12177).
- [82] J. H. Lee *et al.*, “Specific IgE measurement using AdvanSure® system: Comparison of detection performance with ImmunoCAP® system in Korean allergy patients,” *Clinica Chimica Acta*, vol. 413, no. 9–10, pp. 914–919, May 2012, doi: [10.1016/j.cca.2012.02.018](https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.02.018).
- [83] Y. G. Jung *et al.*, “Comparison of the skin-prick test and phadia immunoCAP as tools to diagnose house-dust mite allergy,” *Am J Rhinol Allergy*, vol. 24, no. 3, pp. 226–229, May 2010, doi: [10.2500/ajra.2010.24.3459](https://doi.org/10.2500/ajra.2010.24.3459).
- [84] P. M. Matricardi and J. Kleine-Tebbe, “Molecular Allergology between Precision Medicine and the Choosing Wisely initiative,” May 01, 2016, *Blackwell Publishing Ltd*. doi: [10.1111/cea.12679](https://doi.org/10.1111/cea.12679).
- [85] J. Sastre and M. Sastre-Ibañez, “Molecular diagnosis and immunotherapy,” Nov. 13, 2016, *Lippincott Williams and Wilkins*. doi: [10.1097/ACI.0000000000000318](https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000318).
- [86] J. Bousquet *et al.*, “Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care,” *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 117, no. 1, pp. 158–162, Jan. 2006, doi: [10.1016/j.jaci.2005.09.047](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.09.047).
- [87] J. J. Bousquet *et al.*, “Next-generation ARIA care pathways for rhinitis and asthma: A model for multimorbid chronic diseases,” 2019, *BioMed Central Ltd*. doi: [10.1186/s13601-019-0279-2](https://doi.org/10.1186/s13601-019-0279-2).
- [88] G. Passalacqua and S. R. Durham, “Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma update: Allergen immunotherapy,” Apr. 2007. doi: [10.1016/j.jaci.2007.01.045](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.01.045).
- [89] M. A. Calderón *et al.*, “European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force report on ‘dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy,’” *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 66, no. 10, pp. 1345–1359, Oct. 2011, doi: [10.1111/j.1398-9995.2011.02669.x](https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02669.x).
- [90] A. Navarro *et al.*, “Epidemiology of Allergic Rhinitis in Allergy Consultations in Spain: Alergológica-2005,” 2009. [Online]. Available:

https://www.researchgate.net/publication/26295718_Epidemiology_of_Allergic_Rhinitis_in_Allergy_Consultations_in_Spain_Alergologica-2005

- [91] M. Miguères *et al.*, “Characteristics of Patients with Respiratory Allergy in France and Factors Influencing Immunotherapy Prescription: A Prospective Observational Study (Realis),” *Int J Immunopathol Pharmacol*, vol. 24, no. 2, pp. 387–400, Apr. 2011, doi: 10.1177/039463201102400212.
- [92] M. Silvestri, S. Oddera, G. A. Rossi, and P. Crimi, “Sensitization to Airborne Allergens in Children with Respiratory Symptoms,” *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, vol. 76, no. 3, pp. 239–244, Mar. 1996, doi: 10.1016/S1081-1206(10)63433-3.
- [93] L. Fasce, M. A. Tosca, M. Baroffio, R. Olcese, and G. Ciprandi, “Atopy in wheezing infants always starts with monosensitization,” *Allergy Asthma Proc*, vol. 28, no. 4, pp. 449–453, Jul. 2007, doi: 10.2500/aap.2007.28.2966.
- [94] M. Miguères, I. Dávila, F. Frati, A. Azpeitia, Y. Jeanpetit, and M. Lhéritier-Barrand, “Types of sensitization to aeroallergens: definitions, prevalences and impact on the diagnosis and treatment of allergic respiratory disease,” 2014. doi: <https://doi.org/10.1186/2045-7022-4-16>.
- [95] G. Egawa and K. Kabashima, “Barrier dysfunction in the skin allergy,” Jan. 01, 2018, *Japanese Society of Allergology*. doi: 10.1016/j.alit.2017.10.002.
- [96] J. Kim, B. E. Kim, and D. Y. M. Leung, “Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications,” in *Allergy and Asthma Proceedings*, OceanSide Publications Inc., 2019, pp. 84–92. doi: 10.2500/aap.2019.40.4202.
- [97] R. P. Schleimer and S. Berdnikovs, “Etiology of epithelial barrier dysfunction in patients with type 2 inflammatory diseases,” *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 139, no. 6, pp. 1752–1761, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.010.
- [98] K. Gangl *et al.*, “Cigarette smoke facilitates allergen penetration across respiratory epithelium,” *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 64, no. 3, pp. 398–405, Mar. 2009, doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01861.x.
- [99] H. A. Brough *et al.*, “Epicutaneous sensitization in the development of food allergy: What is the evidence and how can this be prevented?,” *Allergy*, vol. 75, no. 9, pp. 2185–2205, Sep. 2020, doi: 10.1111/all.14304.
- [100] G. MENZ *et al.*, “Serological and skin-test diagnosis of birch pollen allergy with recombinant *Bet v I*, the major birch pollen allergen,” *Clinical & Experimental Allergy*, vol. 26, no. 1, pp. 50–60, Jan. 1996, doi: 10.1111/j.1365-2222.1996.tb00056.x.

- [101] G. D'Amato *et al.*, "Allergenic pollen and pollen allergy in Europe," Sep. 2007. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01393.x.
- [102] G. Ciprandi *et al.*, "Profiles of birch sensitization (Bet v 1, Bet v 2, and Bet v 4) and oral allergy syndrome across Italy," *J Investig Allergol Clin Immunol*, vol. 26, no. 4, pp. 244–248, 2016, doi: 10.18176/jiaci.0041.
- [103] M. Canis, M. Gröger, S. Becker, C. Klemens, and M. F. Kramer, "Recombinant marker allergens in diagnosis of patients with allergic rhinoconjunctivitis to tree and grass pollens," *Am J Rhinol Allergy*, vol. 25, no. 1, pp. 36–39, Jan. 2011, doi: 10.2500/ajra.2011.25.3551.
- [104] A. Sekerkova, M. Polackova, and I. Striz, "Detection of Phl p 1, Phl p 5, Phl p 7 and Phl p 12 Specific IgE antibodies in the sera of children and adult patients allergic to Phleum pollen," *Allergology International*, vol. 61, no. 2, pp. 339–346, 2012, doi: 10.2332/allergolint.11-OA-0372.
- [105] S. Forkel *et al.*, "Allergic Rhinitis to Weed Pollen in Germany: Dominance by Plantain, Rising Prevalence, and Polysensitization Rates over 20 Years," *Int Arch Allergy Immunol*, vol. 181, no. 2, pp. 128–135, Jan. 2020, doi: 10.1159/000504297.
- [106] M. B. G. Kiewiet *et al.*, "A molecular sensitization map of European children reveals exposome- and climate-dependent sensitization profiles," *Allergy*, vol. 78, no. 7, pp. 2007–2018, Jul. 2023, doi: 10.1111/all.15689.
- [107] T. Stemeseder, W. Hemmer, T. Hawranek, and G. Gadermaier, "Marker allergens of weed pollen – basic considerations and diagnostic benefits in the clinical routine," *Allergo J Int*, vol. 23, no. 8, pp. 274–280, Dec. 2014, doi: 10.1007/s40629-014-0033-1.
- [108] C. Ebner, H. Feldner, H. Ebner, and D. Kraft, "Sensitization to storage mites in house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) allergic patients. Comparison of a rural and an urban population," *Clinical Experimental Allergy*, vol. 24, no. 4, pp. 347–352, Apr. 1994, doi: 10.1111/j.1365-2222.1994.tb00245.x.
- [109] J. Korsgaard, R. Dahl, M. Iversen, and T. Hallas, "Storage mites as a cause of bronchial asthma in Denmark.," *Allergol Immunopathol (Madr)*, vol. 13, no. 2, pp. 143–9, 1985.
- [110] E.-C. Liao, C.-M. Ho, M.-Y. Lin, and J.-J. Tsai, "Dermatophagoides pteronyssinus and Tyrophagus putrescentiae Allergy in Allergic Rhinitis Caused by Cross-reactivity Not Dual-Sensitization," *J Clin Immunol*, vol. 30, no. 6, pp. 830–839, Nov. 2010, doi: 10.1007/s10875-010-9446-x.
- [111] C. M. Luczynska, P. Griffin, R. J. Davies, and M. D. Topping, "Prevalence of specific IgE to storage mites (*A. siro*, *L. destructor* and *T. longior*) in an urban population and

- crossreactivity with the house dust mite (*D. pteronyssinus*),” *Clinical & Experimental Allergy*, vol. 20, no. 4, pp. 403–406, Jul. 1990, doi: 10.1111/j.1365-2222.1990.tb02801.x.
- [112] J. Carnés, V. Iraola, S. H. Cho, and R. E. Esch, “Mite allergen extracts and clinical practice,” *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, vol. 118, no. 3, pp. 249–256, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.anai.2016.08.018.
- [113] N. Cheong *et al.*, “Lack of human IgE cross-reactivity between mite allergens Blo t 1 and Der p 1,” *Allergy*, vol. 58, no. 9, pp. 912–920, Sep. 2003, doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00215.x.
- [114] N. O. Jõgi *et al.*, “Prevalence of allergic sensitization to storage mites in Northern Europe,” *Clinical & Experimental Allergy*, vol. 50, no. 3, pp. 372–382, Mar. 2020, doi: 10.1111/cea.13536.
- [115] D. Posa *et al.*, “Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life,” *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 139, no. 2, pp. 541-549.e8, Feb. 2017, doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.014.
- [116] G. A. Mueller *et al.*, “Serological, genomic and structural analyses of the major mite allergen Der p 23,” *Clinical & Experimental Allergy*, vol. 46, no. 2, pp. 365–376, Feb. 2016, doi: 10.1111/cea.12680.
- [117] W. R. Thomas, “Hierarchy and molecular properties of house dust mite allergens,” *Allergology International*, vol. 64, no. 4, pp. 304–311, Oct. 2015, doi: 10.1016/j.alit.2015.05.004.
- [118] D. Barber *et al.*, “Analysis of mite allergic patients in a diverse territory by improved diagnostic tools,” *Clinical & Experimental Allergy*, vol. 42, no. 7, pp. 1129–1138, Jul. 2012, doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.03993.x.
- [119] M. Bronnert *et al.*, “Component-resolved diagnosis with commercially available *D. pteronyssinus* Der p 1, Der p 2 and Der p 10: relevant markers for house dust mite allergy,” *Clinical & Experimental Allergy*, vol. 42, no. 9, pp. 1406–1415, Sep. 2012, doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04035.x.
- [120] T. Batard *et al.*, “Patterns of IgE sensitization in house dust mite-allergic patients: implications for allergen immunotherapy,” *Allergy*, vol. 71, no. 2, pp. 220–229, Feb. 2016, doi: 10.1111/all.12796.
- [121] F. Matos Semedo *et al.*, “Der p 23: Clinical relevance of molecular monosensitization in house dust mite allergy,” *J Investig Allergol Clin Immunol*, vol. 29, no. 4, pp. 314–316, 2019, doi: 10.18176/jiaci.0392.

- [122] S. Becker *et al.*, “Real-Life Study for the Diagnosis of House Dust Mite Allergy - The Value of Recombinant Allergen-Based IgE Serology,” *Int Arch Allergy Immunol*, vol. 170, no. 2, pp. 132–137, 2016, doi: 10.1159/000447694.
- [123] R. Jiménez-Feijoo *et al.*, “Molecular Diagnosis in House Dust Mite – Allergic Patients Suggests That Der p 23 Is Clinically Relevant in Asthmatic Children,” *J Investig Allergol Clin Immunol*, vol. 30, no. 2, pp. 127–132, Apr. 2020, doi: 10.18176/jiaci.0431.
- [124] L. M. Heinzerling *et al.*, “GA2LEN skin test study I: GA2LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe,” *Allergy*, vol. 64, no. 10, pp. 1498–1506, Oct. 2009, doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02093.x.
- [125] W. Hemmer, G. Sestak-Greinecker, T. Braunsteiner, F. Wantke, and S. Wöhr, “Molecular sensitization patterns in animal allergy: Relationship with clinical relevance and pet ownership,” *Allergy*, vol. 76, no. 12, pp. 3687–3696, Dec. 2021, doi: 10.1111/all.14885.
- [126] J. R. Konradsen *et al.*, “Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges,” *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 135, no. 3, pp. 616–625, Mar. 2015, doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.026.
- [127] U. Käck *et al.*, “Molecular allergy diagnostics refine characterization of children sensitized to dog dander,” *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 142, no. 4, pp. 1113–1120.e9, Oct. 2018, doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.012.
- [128] S. S. Özuygur Ermis *et al.*, “Sensitization to molecular dog allergens in an adult population: Results from the West Sweden Asthma Study,” *Clinical & Experimental Allergy*, vol. 53, no. 1, pp. 88–104, Jan. 2023, doi: 10.1111/cea.14216.
- [129] A. Roger *et al.*, “Using Component-Resolved Diagnosis to Characterize the Sensitization to Specific Cat and Dog Allergens in Patients with Allergic Respiratory Diseases in Catalonia, Spain,” *Int Arch Allergy Immunol*, vol. 184, no. 5, pp. 440–446, 2023, doi: 10.1159/000528643.
- [130] S. Suzuki *et al.*, “Characterization of sensitization to furry animal allergen components in an adult population,” *Clinical & Experimental Allergy*, vol. 49, no. 4, pp. 495–505, Apr. 2019, doi: 10.1111/cea.13355.
- [131] V. P. López Couso, M. Tortajada-Girbés, D. Rodríguez Gil, J. Martínez Quesada, and R. Palacios Pelaez, “Fungi Sensitization in Spain: Importance of the *Alternaria alternata* Species and Its Major Allergen Alt a 1 in the Allergenicity,” *Journal of Fungi*, vol. 7, no. 8, p. 631, Aug. 2021, doi: 10.3390/jof7080631.

- [132] E. K. Ha *et al.*, “Association of Polysensitization, Allergic Multimorbidity, and Allergy Severity: A Cross-Sectional Study of School Children,” *Int Arch Allergy Immunol*, vol. 171, no. 3–4, pp. 251–260, 2016, doi: 10.1159/000453034.
- [133] V. Siroux *et al.*, “The asthma-rhinitis multimorbidity is associated with IgE polysensitization in adolescents and adults,” *Allergy*, vol. 73, no. 7, pp. 1447–1458, Jul. 2018, doi: 10.1111/all.13410.
- [134] R. González-Pérez *et al.*, “Molecular Mapping of Allergen Exposome among Different Atopic Phenotypes,” *Int J Mol Sci*, vol. 24, no. 13, p. 10467, Jun. 2023, doi: 10.3390/ijms241310467.
- [135] G. B. Marks, “House dust mite exposure as a risk factor for asthma: benefits of avoidance,” *Allergy*, vol. 53, pp. 108–114, Dec. 1998, doi: 10.1111/j.1398-9995.1998.tb05010.x.
- [136] G. Richardson, S. Eick, and R. Jones, “How is the indoor environment related to asthma?: literature review,” *J Adv Nurs*, vol. 52, no. 3, pp. 328–339, Nov. 2005, doi: 10.1111/j.1365-2648.2005.03591.x.
- [137] L. Fasce, M. A. Tosca, R. Olcese, M. Milanese, D. Erba, and G. Ciprandi, “The natural history of allergy: The development of new sensitizations in asthmatic children,” *Immunol Lett*, vol. 93, no. 1, pp. 45–50, Apr. 2004, doi: 10.1016/j.imlet.2004.01.016.
- [138] R. Djukanovic *et al.*, “Effect of natural allergen exposure during the grass pollen season on airways inflammatory cells and asthma symptoms | Feather C Gratziou A Walls,” 1996. doi: 10.1136/thx.51.6.575.
- [139] M. J. Park *et al.*, “Dog Ownership in Early Life Increased the Risk of Nonatopic Asthma in Children,” *Int Arch Allergy Immunol*, vol. 182, no. 10, pp. 980–988, Oct. 2021, doi: 10.1159/000516057.
- [140] C. J. Lodge *et al.*, “Perinatal cat and dog exposure and the risk of asthma and allergy in the urban environment: A systematic review of longitudinal studies,” 2012. doi: 10.1155/2012/176484.
- [141] A. Pinot de Moira *et al.*, “Associations of early-life pet ownership with asthma and allergic sensitization: A meta-analysis of more than 77,000 children from the EU Child Cohort Network,” *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 150, no. 1, pp. 82–92, Jul. 2022, doi: 10.1016/j.jaci.2022.01.023.
- [142] D. Charpin *et al.*, “Cypress Pollinosis: from Tree to Clinic,” Apr. 15, 2019, *Humana Press Inc.* doi: 10.1007/s12016-017-8602-y.
- [143] D. Charpin, M. Calleja, C. Lahoz, C. Pichot, and Y. Waisel, “Allergy to cypress pollen,” Mar. 2005. doi: 10.1111/j.1398-9995.2005.00731.x.

- [144] A. Mari, G. Felice, C. Afferni, B. Barletta, R. Tinghino, and C. Pini, "Cypress allergy: an underestimated pollinosis," *Allergy*, vol. 52, no. 3, pp. 355–356, Mar. 1997, doi: 10.1111/j.1398-9995.1997.tb01008.x.
- [145] S. Saarelainen *et al.*, "Assessment of recombinant dog allergens Can f 1 and Can f 2 for the diagnosis of dog allergy," *Clinical and Experimental Allergy*, vol. 34, no. 10, pp. 1576–1582, Oct. 2004, doi: 10.1111/j.1365-2222.2004.02071.x.
- [146] J. Gradman and S. Halken, "Preventive Effect of Allergen Immunotherapy on Asthma and New Sensitizations," *J Allergy Clin Immunol Pract*, vol. 9, no. 5, pp. 1813–1817, May 2021, doi: 10.1016/j.jaip.2021.03.010.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: drei Schritte der personalisierten (Präzisions-)Medizin, angewendet auf die SIT (allergenspezifischen Immuntherapie).....	11
Abbildung 2: Einleitung einer allergischen Reaktion.....	14
Abbildung 3: Epitope.....	16
Abbildung 4: Allergenquellen (n=16).....	29
Abbildung 5: Zusätzliche Allergene Quellen (n=17).....	30
Abbildung 6: Molekulare Allergene (n=43).....	30
Abbildung 7: Sensibilisierungsprofile. Sensibilisierungsprofile gegenüber allergen Quellen.....	33
Abbildung 8: sIgE-Sensibilisierungsprofil der Studienpopulation.....	36
Abbildung 9: Molekulare Allergene Sensibilisierungen.....	40
Abbildung 10: Rhinitis und Rhinitis plus Asthma nach Anzahl der Sensibilisierungen.....	41
Abbildung 11: Zusammenhang der Sensibilisierung gegenüber allergen Quellen mit dem Vorliegen einer alleinigen Rhinitis oder mit allergischem Asthma.....	43
Abbildung 12: Zusammenhang zwischen der Sensibilisierung gegenüber allergen Quellen und der Schwere der Rhinitis- und Asthma-Symptome.....	44
Abbildung 13: Zusammenhang zwischen der Sensibilisierung gegenüber Allergenen und dem Schweregrad der Rhinitis.....	45
Abbildung 14: Patienten mit oder ohne begleitendes allergisches Asthma (%).	46

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einleitung der allergischen Reaktionsformen nach Coombs und Gell (1963).	12
Tabelle 2: Allergenkomponenten, die in verschiedene Proteinfamilien eingeordnet werden	17
Tabelle 3: Komponenten nach ihrer Fähigkeit, eine Primärsensibilisierung anzuzeigen oder eine Kreuzreaktivität zu erklären.	19
Tabelle 4: CAP-Klassen.....	23
Tabelle 5: Aktuelle Präzisionsmedizin in SIT.....	24
Tabelle 6: Teilnehmende Prüfärzte und Studienzentren in allen Teilen Deutschlands.	26
Tabelle 7: Ablauf des Studienbesuchs.....	27
Tabelle 8: Klinische Merkmale.....	32

7.3 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Eliana Quintero-Oswald
Geburtsname: Eliana Quintero Abdala
Geburtsdatum: 27. Juni 1990 in Montería, Kolumbien
Staatsangehörigkeit: Kolumbianisch/Deutsch
Familienstand: verheiratet

Beruflicher Werdegang

07.2023 Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten
07.2020 – jetzt **Hautarztpraxis Dr. Kasche und Kollegen, Hamburg, DE**
Assistenzärztin Dermatologie
Dr. med. Daniela Kasche
11.2016 – 06.2020 **Praxisklinik für Dermatologie, Cloppenburg, DE**
Assistenzärztin Dermatologie
PD Dr. med. Marco Averbeck, Dr. med. Volker Jasnoch, Dr. med.
Frank Borrosch
06.2019 Approbation als Ärztin in Deutschland
10.2016 Berufserlaubnis Deutschland
02.2015 – 03.2015 **Spital Limmattal, Schlieren ZH, Schweiz**
Hospitation Bereich Gynäkologie und Geburtshilfe
03.2015 – 05.2015 **Praxisklinik für Dermatologie, Cloppenburg, DE**
Hospitation Bereich Dermatologie

Aus- und Weiterbildung:

05.2019 – 06. 2019 **Charité Universität, Berlin, Deutschland**
Vorbereitungskurs DE-Approbation
2009 – 2015 **Universität CES (Instituto de Ciencias de la Salud), Medellín, Kolumbien**
Medizinstudium

09.2008 – 07.2009

Gymnasium BBS am Museumsdorf, Cloppenburg, Deutschland

Austauschjahr

1993 – 2008

Colegio Británico de Montería (British School of Monteria)

Montería, Kolumbien

Primar und Sekundarschule

Bilinguale Schule (Spanisch & Englisch)

Sprachen:

Spanisch:

Muttersprache

Deutsch:

Sehr gut in Wort und Schrift (Goethe Diplom B2; Austauschjahr DE)

Englisch:

Sehr gut in Wort und Schrift (MET-Diplom)

Hamburg, den 17.01.2025

7.4 Ergänzendes Material

Abbildung E1: Geografische Verteilung der teilnehmenden Zentren.



Universität zu Köln

Geschäftsstelle Ethikkommission - Universität zu Köln - 50931 Köln

Uniklinik Köln, Institut für Medizinische
Statistik, Informatik und Epidemiologie
Prof. Dr. Ralph Mösges
Kerpener Str. 62
50937 Köln
Deutschland

Per Fax:
0221 478-82940

Köln, 23.09.2019

Unser Zeichen: 19-1225_1

Serum samples collection for the investigation of sensitization profiles of
individual allergic patients with a positive skin prick test in Germany

Sehr geehrter Herr Prof. Mösges,

hiermit bestätigen wir den Eingang Ihres Schreibens vom 16.09.2019, bei uns
eingegangen am 16.09.2019, dem Sie unten genannte Unterlagen beigefügt
hatten.

Die in unserem Schreiben vom 03.07.2019 genannten **Hinweise wurden
berücksichtigt, sodass nunmehr keine ethischen oder rechtlichen
Bedenken** gegen die Durchführung des Vorhabens **bestehen**. Hierzu
wünschen wir Ihnen viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Raymond Voltz

Dipl.-Ges.-Ök. A. Hompanera Torre

Liste der beteiligten Ethikkommissionen

Ethik-Kommission bei der Landesärztekammer Baden-Württemberg
Jahnstraße 40
70597 Stuttgart
Fax: 0711 76989-856



Medizinische Fakultät der Universität zu Köln

Geschäftsstelle der Ethikkommission

Vorsitzender
Univ.-Prof. Dr. med.
Raymond Voltz

Leitung der Geschäftsstelle
Dr. med. Guido Grass
Telefon +49 221 478 87916

Stellv. Leitung
Dipl.-Ges.-Ök. Karolina Mäder
Telefon +49 221 478 88844

Dipl.-Biol. Alice Folmann
Telefon +49 221 478 97772

Dipl.-Ges.-Ök. Christine Grimm
Telefon +49 221 478 87488

Dipl.-Ges.-Ök. Agnieszka
Hompanera Torre
Telefon +49 221 478 82903

Corinna Wendeler M.Sc.
Telefon +49 221 478 82902

Christin Willigrod M.A.
Telefon +49 221 478 97773

Büroleitung
Barbara Ulhardt M.A.
Telefon +49 221 478 82900
Telefax +49 221 478 82905

ek-med@uni-koeln.de
www.ek-koeln.de

Servicezeiten:
Mo. – Do. 9.00 – 16.00 Uhr
Fr. 9.00 – 12.00 Uhr
und nach Vereinbarung

Besucheradresse:
Gleueler Str. 299
50937 Köln

Postanschrift:
Kerpener Str. 62
50937 Köln

Bankverbindung:
Bank für Sozialwirtschaft Köln
BLZ 370 205 00
Kto.-Nr. 8 150 000
BIC BFSWDE31

Serum samples collection for the investigation of sensitization profiles of individual patients in Germany

CASE REPORT FORM

Patient-ID: ---SPG-18

Date: ..-..-.

Demography	
Age: <input type="text"/> years	Gender: <input type="checkbox"/> female <input type="checkbox"/> male

Inclusion criteria	Yes	No
Signed and dated patient information and informed consent form	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> *
Male or female patients \geq 18 years	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> *
NO immunotherapy against aeroallergen before the study	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> *
Positive skin prick test (\geq 3mm) within the last 12 months against aeroallergens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> *
History of allergic rhinitis, conjunctivitis or rhinoconjunctivitis with or without allergic asthma for at least 2 previous allergen seasons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> *
Non-inclusion criteria	Yes	No
No or negative skin prick test	<input type="checkbox"/> *	<input type="checkbox"/>
Immunotherapy against aerallergens before the study	<input type="checkbox"/> *	<input type="checkbox"/>

*Patient cannot be included in the study

Was the skin prick test (within the last 12 months) positive* for							
Allergen	Yes	No	Not done	Allergen	Yes	No	Not done
Grass pollen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mites	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tree pollen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Animal dender	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Moulds	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	* (\geq 3mm)			

Previous immunotherapy
Has the patient received allergen immunotherapy for aeroallergens at any time before the study? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

Start of allergic symptoms
Start of allergic rhinitis / conjunctivitis / rhinoconjunctivitis: <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> (year)

Allergic rhinitis symptoms due to aeroallergens:	
Are the rhinitis symptoms troublesome?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Do the rhinitis symptoms cause impairment of the patient's daily activities, in sports, at leisure?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Do the rhinitis symptoms cause impairment at work or at school?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Do the rhinitis symptoms disturb the patient's sleep?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

The allergic rhinitis is:

intermittent (symptoms are present <4 days a week or for <4 weeks in the year)

persistent (symptoms are present >4 days a week and for >4 weeks in the year)

mild moderate severe

The allergic symptoms were/are treated with					
Medication	Yes	No	Medication	Yes	No
Antihistamines	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Leukotriene receptor antagonists	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intranasal corticosteroids	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Other:		

Asthma status

Does the patient have asthma? Yes No

Is it allergic asthma? Yes No

The severity of asthma is:

mild moderate severe

Within the last 4 weeks (for non-allergic asthma) or during the last allergen season (for allergic asthma), has the patient had:

Daytime asthma symptoms more than twice/week?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Any time waking due to asthma?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Reliever needed for symptoms more than twice/week?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Has the patients any limitation due to asthma?	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No

Level of asthma symptom control: Well controlled (Zero "Yes")

Partly controlled (One to two "Yes") Uncontrolled (Three to four "Yes")

Other allergens

Does the patient have atopic dermatitis? Yes No

Does the patient have a history of severe systemic reactions and/or anaphylaxis to food?

Yes No

Confirmation

I hereby confirm the complete and correct recording of the data of this visit:

Date: [] [] [] . [] [] [] . [] [] [] [] [] []

Doctor's personal seal

Signature: _____

Please send this CRF to (per E-Mail or Fax):



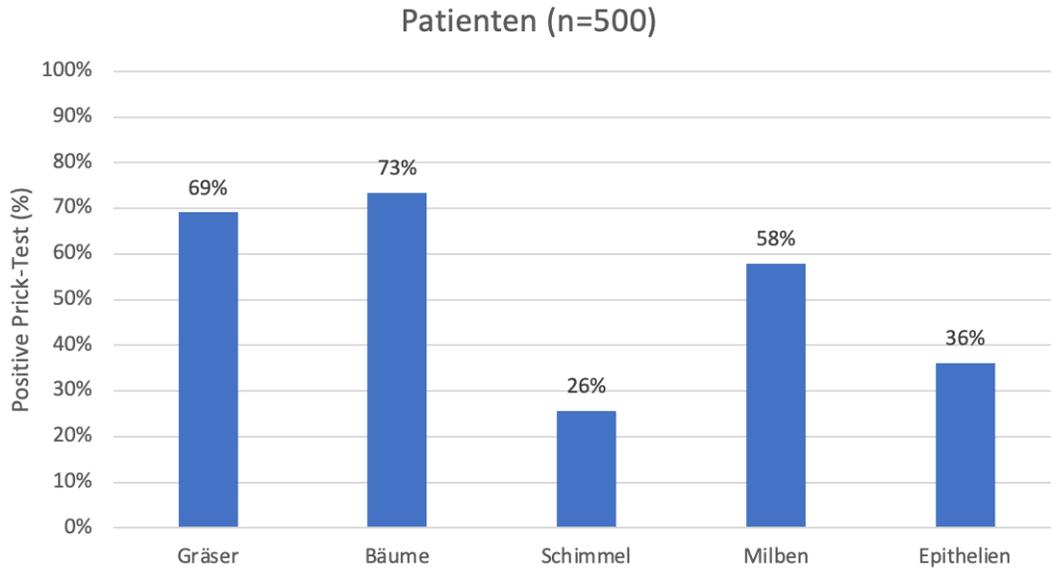
E-Mail: info@ClinNovis.de

or



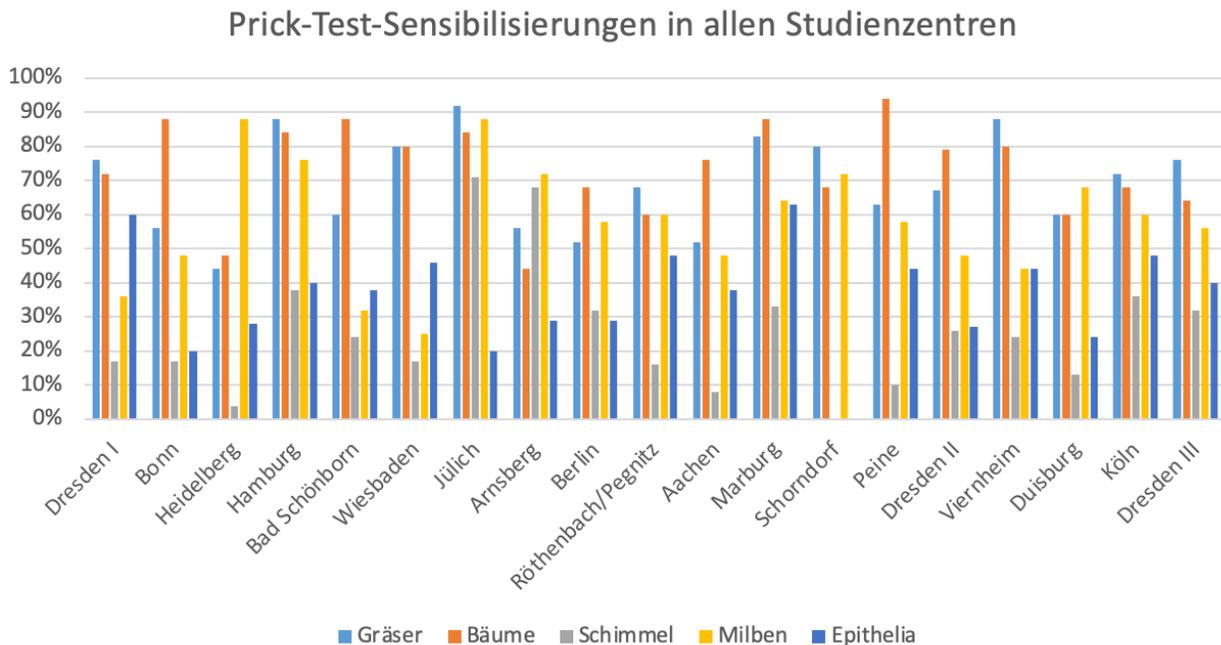
Fax: 0221-71613329

Abbildung E2: Haut-Prick-Test positive Patienten (%).



Das Balkendiagramm beschreibt die Häufigkeit der Hauptgruppenallergene.

Abbildung E3: Prick-Test-Sensibilisierungen in allen Studienzentren.



Das Balkendiagramm beschreibt die Häufigkeit der Hauptgruppenallergene in allen Zentren in Deutschland.

Tabelle E1: Erkennungsprofile allergener Quellen bei den Teilnehmern.

Allergene Quellen	n	slgE (KU_A/L)
<i>B. verrucosa</i>	295	20,01 ± 30,36
<i>C. arizonica</i>	32	2,15 ± 2,38
<i>O. europaea</i>	155	2,78 ± 4,68
<i>P. acerifolia</i>	82	3,34 ± 6,83
<i>P. pratense</i>	291	16,99 ± 30,07
<i>A. vulgaris</i>	100	3,14 ± 4,58
<i>P. judaica</i>	64	1,9 ± 3,41
<i>P. lanceolata</i>	87	2,48 ± 4,53
<i>S. kali</i>	79	2,21 ± 3,81
<i>D. pteronyssinus</i>	218	10,13 ± 23,32
<i>L. destructor</i>	82	3,54 ± 19,05
Katzeepithel	141	10,31 ± 23,71
Hundeeepithel	110	4,02 ± 10,92
<i>A. alternata</i>	42	4,1 ± 6,62
<i>A. fumigatus</i>	19	1,34 ± 1,58
<i>C. herbarum</i>	12	3,77 ± 7,09

Bei den Daten handelt es sich um mittlere slgE-Werte ± Standardabweichung

Tabelle E2: Zusätzliche Profile zur Erkennung allergener Quellen bei den Teilnehmern.

Zusätzliche Allergene Quellen	n	slgE (KU_A/L)
<i>F. grandifolia</i>	235	11,51 ± 19,00
<i>Q. alba</i>	206	5,95 ± 10,58
<i>F. americana</i>	90	3,99 ± 7,55
<i>C. dactylon</i>	139	3,31 ± 6,09
<i>D. glomerata</i>	260	15,03 ± 24,26
<i>F. elatior</i>	261	16,15 ± 25,38
<i>L. perenne</i>	259	14,04 ± 22,35
<i>S. cereale</i>	252	13,46 ± 22,88
<i>T. aestivum</i>	62	1,89 ± 2,82
<i>A. siro</i>	96	3,37 ± 15,79
<i>B. tropicalis</i>	71	3,13 ± 13,33
<i>D. farinae</i>	191	10,69 ± 21,21
<i>E. maynei</i>	125	4,26 ± 12,17
<i>G. domesticus</i>	35	3,05 ± 10,04
<i>T. putrescentiae</i>	65	3,54 ± 17,60
<i>A. lentiformis</i>	60	3,07 ± 4,66
<i>C. album</i>	64	2,92 ± 4,66

Bei den Daten handelt es sich um mittlere slgE-Werte ± Standardabweichung

Tabelle E3: Vergleich des spezifisches IgEs mit den Molekularen Allergenen.

	IgE	MD
<i>Betula</i> / Birke	59%	Bet v 1: 84% (PR-10) Bet v 2: 7% (Profilin) Bet v 4: 2% (Polcalcin) Bet v 6: 2%
<i>Phleum</i> / Gräser	58%	Phl p 1: 82% Phl p 2: 41% Phl p 4: 50% (Berberine) Phl p 5: 57% Phl p 6: 42% Phl p 7: 3% (Polcalcin) Phl p 11: 24% (Ole e 1 verwandtes Protein) Phl p 12: 8% (Profilin)
<i>D. pteronyssinus</i> / Milben	44%	Der p 1: 52% Der p 2: 69% Der p 10: 2% (Tropomyosin) Der p 23: 40%
<i>Olea</i> / Oliven	31%	Ole e 1: 24%

		Ole e 7: 2% (LTP) Ole e 9: 2% (1.3-β-glucanase)
<i>Canis familiaris</i> / Hund	22%	Can f 1: 22% (Lipocalin) Can f 2: 5% (Lipocalin) Can f 3: 4% (Hund Serumalbumin) Can f 4: 10% Can f 5: 14% Can f 6: 14%
<i>Felis domesticus</i> / Katze	28%	Fel d 1: 69% (Uteroglobulin) Fel d 2: 3% (Katze Serumalbumin) Fel d 4: 14% (Lipocalcin) Fel d 7: 15%
<i>Alternaria</i> / Schimmel	8%	Alt a 1: 48% (acid Glycoprotein)

Die Tabelle stellt die Häufigkeit der spezifischen IgE-Antikörper der Häufigkeit der spezifischen IgE molekularer Allergene gegenüber. In dunkler Schrift finden sich die Majorallergene und in roter Schrift die Panallergene.

Tabelle E4: Gegenüberstellung der Häufigkeiten positiver Pricktest, positiven sIgE und positiver molekularer Allergene.

	% Prick-Test	% sIgE	% Molekulare Diagnostik
Bäume	73%	59%	Bet v 1: 84%
Gräser	69%	58%	Phl p 1: 82%
Schimmel	26%	8%	Alt a 1: 48%
Milben	58%	44%	Der p 1: 52% Der p 2: 69%
Epithelien	36%	Katze: 28% , Hund: 22%	Fel d 1: 69% Can f 1: 22%

Die Häufigkeiten der Sensibilisierungen waren im Pricktest jeweils höher als bei den sIgE bei allen Allergenen. Jedoch bei den molekularen Allergenen fast immer am höchsten. Ausnahmen finden sich bei den Milben und den Hunden Allergenen.

8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

1. Cristina Cacheiro-Llaguno, Ralph Mösges, David Calzada, Sandra González-de la Fuente, **Eliana Quintero-Abdala** and Jerónimo Carnés. „Sensitization profiles of individual allergic patients in Germany”, eingereichtes Manuskript (ALLERGY).
2. C. Cacheiro, R. Mösges, D. Calzada, B. Rojas, C. Osuna, **E. Quintero**, J. Carnés. “Pollen sensitization profiles in a cohort of german Allergic patients”. EAACI 2023. FT 12 – Flash talks on allergen immunotherapy II – 000868.
3. C. Cacheiro, R. Mösges, D. Calzada, B. Rojas, C. Osuna, **E. Quintero**, J. Carnés. “Sensitization to dog and cat allergen components in a cohort of German allergic patients”. EAACI 2023. FT 12 - Flash talks on allergen immunotherapy II – 000898.
4. C. Cacheiro, R. Mösges, D. Calzada, B. Rojas, C. Osuna, **E. Quintero**, J. Carnés. “High polysensitization rate to House Dust Mites (HDM) and Storage Mites (SM) in a cohort of German allergic patients”. EAACI 2023. TP-C27 – Allergen immunotherapy 2.