

Aus der  
Universitäts-Hautklinik Tübingen

**Prädiktiver Wert einer Pricktestung mit der Sojabohne für das  
Vorliegen einer Birkenpollen-assoziierten-  
Nahrungsmittelallergie**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Möllerarnd, Thomas Julius  
2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. J. Fischer

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Becker

Tag der Disputation: 29.07.2024

Ich widme diese Dissertation meiner Familie,  
die mich immer unterstützt und motiviert.

# Inhaltsverzeichnis

|   |            |
|---|------------|
| <b>Abbildungsverzeichnis</b>  | <b>I</b>   |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b>  | <b>III</b> |
| <b>1 Einleitung</b>   | <b>1</b>   |
| 1.1 Nahrungsmittelallergien   | 2          |
| 1.1.1 Birkenpollen-assoziierte Kreuzreaktionen  | 3          |
| 1.1.2 Epidemiologie   | 5          |
| 1.1.3 Symptome, Diagnostik und Therapie der Typ-I-Allergie  | 6          |
| 1.2 Gesetzliche Situation der Diagnostikallergene in Deutschland  | 10         |
| 1.3 Fragestellung   | 12         |
| <b>2 Material und Methoden</b>  | <b>13</b>  |
| 2.1 Studiendesign, Studienpopulation, Einschluss- und Ausschlusskriterien, Datenerfassung   | 13         |
| 2.2 Untersuchungsparameter  | 14         |
| 2.2.1 Anamnese und Patientendaten   | 14         |
| 2.2.2 Pricktest   | 14         |
| 2.2.3 Serologische Allergiediagnostik   | 15         |
| 2.3 Profileinteilung des Pricktests und Beurteilung der Serologie   | 16         |
| 2.3.1 Profile und Monosensibilisierungen  | 16         |
| 2.3.2 Serologie   | 17         |
| 2.4 Dokumentation und Statistische Auswertung   | 17         |
| <b>3 Ergebnisse</b>   | <b>20</b>  |
| 3.1 Beschreibung der Studienpopulation, Demographie und Ergebnisse von Atopie-, Nahrungsmittel-Pricktest und serologischen Untersuchungen | 20         |
| 3.1.1 Erfassung der Studienpopulation   | 20         |
| 3.1.2 Geschlechter- und Altersverteilung  | 21         |
| 3.1.3 Atopie-Anamnese   | 21         |
| 3.1.4 Relative Häufigkeiten im Atopie- und Nahrungsmittel-Pricktest   | 22         |
| 3.1.5 Serologie   | 26         |
| 3.2 Korrelation der Pricktests mit der Serologie  | 28         |

|          |   |   |
|----------|---|---|
| 3.2.1    | Korrelation von Birke Pricktest und serologischer Gly m 4 Sensibilisierung mit den Nahrungsmittel-Pricktest | 28  |
| 3.2.2    | Subanalysen   | 34  |
| 3.2.3    | Serologische Sensibilisierung von PR-10 Homologen in Abhängigkeit von der Gly m 4 Sensibilisierung          | 37  |
| 3.3      | Monosensibilisierungen  | 39  |
| 3.3.1    | Prävalenzen von Monosensibilisierungen  | 39  |
| 3.3.2    | Analyse des Nahrungsmittel-Pricktest bei vorhandener Monosensibilisierung                                   | 40  |
| 3.3.3    | Venn-Diagramm für Nahrungsmittelallergene bei Monosensibilisierungen  | 42  |
| <b>4</b> | <b>Diskussion</b>   | <b>44</b>                                 |
| 4.1      | Der Weg zur individualisierten Diagnostik   | 44  |
| 4.2      | Möglichkeiten und Limitationen der serologischen Diagnostik   | 46  |
| 4.3      | Möglichkeiten und Limitationen des Hautpricktest  | 49  |
| <b>5</b> | <b>Zusammenfassung und Schlussfolgerung</b>   | <b>55</b>                                 |
| <b>6</b> | <b>Literaturverzeichnis</b>   | <b>59</b>                                 |
| <b>7</b> | <b>Anhang</b>   | <b>64</b>                                 |
| <b>8</b> | <b>Erklärung zum Eigenanteil</b>  | <b>69</b>                                 |
|          | <b>Danksagung</b>   | <b>70</b>                                 |
|          | <b>Lebenslauf</b>   | <b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b> |

## Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 1 Einteilung der Nahrungsmittelunverträglichkeiten nach Jäger (2008) basierend auf den Arbeiten von Bruijnzeel-Koomen et al. (1995) und Johansson et al. (2004).....  | 2  |
| Abbildung 2 Liste der Bet v 1 Homologen, Name der Allergenquelle in Klammern, aus (Kleine-Tebbe et al., 2015) [Lizenznummer: 5305340289371].....  | 4  |
| Abbildung 3 Klassifikation der Anaphylaxie, (nach Ring u. Memmer,1977) aus: J. FISCHER, T. B. 2016. Anaphylaxie. In: BIEDERMANN, T., HEPPT, W., RENZ, H. & RÖCKEN, M. (eds.) Allergologie. 2 ed.: Springer. [Lizenznummer: 5305340446836] ..... | 6  |
| Abbildung 4 Übersicht der Testallergene für die Pricktest im Atopie-Pricktest und Nahrungsmittel-Pricktest.....   | 14 |
| Abbildung 5 Liste der sIgE-Antikörper, die in dieser Studienarbeit aus der elektronischen Patientenakte erhoben wurden.....   | 15 |
| Abbildung 6 Profileinteilung der Allergene aus dem Pricktest .....  | 16 |
| Abbildung 7 Beispiel für eine Monosensibilisierung für Bäume .....  | 17 |
| Abbildung 8 Referenzwerte für sIgE nach dem CAP-Klassen-System.....   | 17 |
| Abbildung 9 Studienpopulation.....  | 20 |
| Abbildung 10 Geschlechterverteilung .....   | 21 |
| Abbildung 11 Atopie-Anamnese.....   | 22 |
| Abbildung 12 rel. Häufigkeiten positiver Reaktionen in den beiden Pricktests für Atopien und Nahrungsmittel (N=1380) .....  | 22 |
| Abbildung 13 rel. Häufigkeiten positiver Reaktionen in den beiden Pricktests, getrennt nach Geschlecht.....   | 23 |
| Abbildung 14 rel. Häufigkeiten positiver Reaktionen für perenniale Allergene im Atopie-Pricktest. (n=709) .....   | 24 |
| Abbildung 15 rel. Häufigkeiten positiver Reaktionen für saisonale Allergene im Atopie-Pricktest (n=837) .....   | 24 |
| Abbildung 16 rel. Häufigkeiten positiver Reaktionen für Nahrungsmittelallergene im Nahrungsmittel-Pricktest (n=591).....  | 25 |
| Abbildung 17 rel. Häufigkeiten für die Durchführung der serologischen Bestimmungen für die einzelnen sIgE und Anteil der Sensibilisierungen. ....   | 26 |
| Abbildung 18 rel. Häufigkeiten für Sensibilisierungen mit PR-10 Homologe bei positiven Pricktest für Birke.....   | 28 |
| Abbildung 19 Ranking und rel. Häufigkeiten positiver Reaktionen in den Nahrungsmittel-Profilen und Nahrungsmittel Allergene in Abhängigkeit vom Birke Pricktest und Gly m 4 Sensibilisierung.....   | 29 |

|   |    |
|---|----|
| Abbildung 20 Ranking und rel. Häufigkeiten positiver Reaktionen in den Nahrungsmittel-Profilen und Nahrungsmittel Allergene in Abhängigkeit vom Birke Pricktest und total Sojabohne Sensibilisierung.....   | 31 |
| Abbildung 21 Boxplot für Patienten mit Sensibilisierung für Gly m 4 (n=422) und Sojabohne (n=67) in [kU/l] .....  | 33 |
| Abbildung 22 rel. Häufigkeiten der Ergebnisse im Pricktest für die Sojabohne in Abhängigkeit des Sensibilisierungsstatus für die einzelnen Allergenkomponenten .....  | 34 |
| Abbildung 23 rel. Häufigkeiten der Ergebnisse im Pricktest für die Haselnuss in Abhängigkeit des Sensibilisierungsstatus für die einzelnen Allergenkomponenten .....  | 35 |
| Abbildung 24 rel. Häufigkeiten der Ergebnisse im Pricktest für die Erdnuss in Abhängigkeit des Sensibilisierungsstatus für die einzelnen Allergenkomponenten .....  | 36 |
| Abbildung 25 rel. Häufigkeiten der PR-10 Homologe in Abhängigkeit von Gly m 4 Sensibilisierungsstatus .....   | 37 |
| Abbildung 26 Boxplot für Patienten mit Sensibilisierung für PR-10 Homologe Ara h 8 (n=40), Cor a 1 (n=127), Bet v 1 (n=94) und Gly m 4 (n=422) in [kU/l] .....  | 38 |
| Abbildung 27 rel. Häufigkeiten der Patienten mit Monosensibilisierungen (n=204) .....   | 39 |
| Abbildung 28 rel. Häufigkeiten für Patienten mit mind. einer positiven Pricktest Reaktion im Nahrungsmittel-Pricktest in Abhängigkeit der Monosensibilisierung.....   | 40 |
| Abbildung 29 rel. Häufigkeiten für die Nahrungsmittel-Profile für Patienten mit mind. einer positiven Pricktest Reaktion im Nahrungsmittel-Pricktest in Abhängigkeit der Monosensibilisierung .....   | 40 |
| Abbildung 30 Ranking der Einzelallergene aus den Nahrungsmittel-Profile Gemüse, Mehle und Nüsse für Patienten mit mind. einer positiven Reaktion im Nahrungsmittel-Pricktest und Monosensibilisierung für Bäume (n=38), Gräser (n=19) und Kräuter (n=12)..... | 41 |
| Abbildung 31 Venn Diagramm für Sensibilisierungen im Nahrungsmittel-Pricktest bei vorhandener Monosensibilisierung .....  | 43 |
| Abbildung 32 Beispiel eines Pricktest-Auswertungsbogen, wie er in der Allergologie Ambulanz der Universitäts-Hautklinik Tübingen dokumentiert wird .....  | 64 |
| Abbildung 33 Allergopharma Bestellkatalog Pricktestlösungen (Stand:06/22 ; WM00134-25-DE ) .....  | 65 |
| Abbildung 34 Klinikbestellbogen für Alk-Pricktestlösungen .....   | 66 |
| Abbildung 35 Bestellkatalog Bencard (Stand: September 2022; D/5004/22-A/11_15 ) .....   | 67 |

## Abkürzungsverzeichnis

|                |   |
|----------------|---|
| AD             | Atopische Dermatitis  |
| AMG            | Arzneimittelgesetz  |
| AIT            | Allergenspezifische Immuntherapie   |
| AWMF           | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften |
| CAP            | Carrier Polymer   |
| DEGS1          | Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (1.Erhebungswelle)         |
| EAACI          | Europäische Akademie für Allergologie und klinische Immunologie             |
| EMA            | European Medicines Agency   |
| HSM            | Hausstaubmilben   |
| NM             | Nahrungsmittel  |
| NaCl           | Natriumchlorid  |
| Mono           | Monosensibilisierung  |
| OAS            | Orales Allergiesyndrom  |
| OIT            | orale Immuntherapie   |
| PEI            | Paul-Ehrlich-Institut   |
| PR-10 Homologe | pathogenesis related protein familiy 10                                     |
| RCA            | Rhinokunjunktivits allergica  |
| RKI            | Robert-Koch-Institut  |
| rel.           | relative  |
| SCIT           | subkutane Immuntherapie   |

|      |                            |
|------|----------------------------|
| slgE | spezifische IgE-Antikörper |
| SLIT | sublinguale Immuntherapie  |
| V.a. | Verdacht auf               |

## 1 Einleitung

„Allergie“ ist in der heutigen Gesellschaft ein sehr gebräuchlicher Begriff. Eine Allergie definiert Renz (2019) als „eine verstärkte, spezifische Abwehrreaktion gegenüber an sich harmlosen Substanzen im Sinne einer krank machenden Überempfindlichkeit“. Das Immunsystem vermittelt bei einer Allergie eine chronische Entzündungsreaktion, welche sich auf unterschiedlicher Weise präsentieren kann. Haut, Respirationstrakt oder Gastrointestinaltrakt können einzeln oder auch in Kombination die allergische Symptomatik präsentieren. Die Symptome einer Allergie können sehr vielfältig sein, sie reichen von leichtem Juckreiz der Haut bis hin zum gefürchteten Herz-Kreislauf-Stillstand. Die Allergische Rhinokonjunktivitis, Urtikaria, Asthma bronchiale, atopisches Ekzem sowie Nahrungsmittel- und Arzneimittelallergien sind Krankheitsbeispiele für eine immunologische vermittelte Reaktion des Körpers auf eine eigentlich unschädliche Substanz. (Renz, 2019)

Im Jahre 1921 erlangten Carl Prausnitz und sein Assistent Heinz Küstner durch ihren gefährlichen Selbstversuch hohe Aufmerksamkeit. Prausnitz forschte zu damaliger Zeit in Breslau an der Pathogenese allergischer Reaktionen. Für Prausnitz war Küstner, der seit seiner Kindheit an einer Fischallergie litt, der passende Spender für seine Forschung. In seinem Experiment injizierte Prausnitz das Serum seines Kollegen in seine eigene Haut und 24 Stunden später ein Fischextrakt in dieselbe Hautstelle. Daraufhin bildeten sich sofort Quaddeln, obwohl bei Prausnitz keine Fischallergie bestand.

Mit diesem gewagten Selbstversuch wurde erstmals die „passive Übertragung einer Soforttypallergie“ beschrieben. Erst 1967 wurden die „Reagine“, welche für die Prausnitz-Küstner-Reaktion verantwortlich gemacht wurden, als IgE-Antikörper klassifiziert. Jahrzehntlang war der Prausnitz-Küstner-Versuch in der Allergiediagnostik implementiert und ab 1967 wurden erst patientenschonendere Methoden zum Nachweis von IgE-Antikörpern bevorzugt.

Mit diesen Erkenntnissen setzte Prausnitz den Startpunkt für die moderne molekulare Allergiediagnostik. (Göring, 2007, Lommatzsch et al., 2017)

## 1.1 Nahrungsmittelallergien

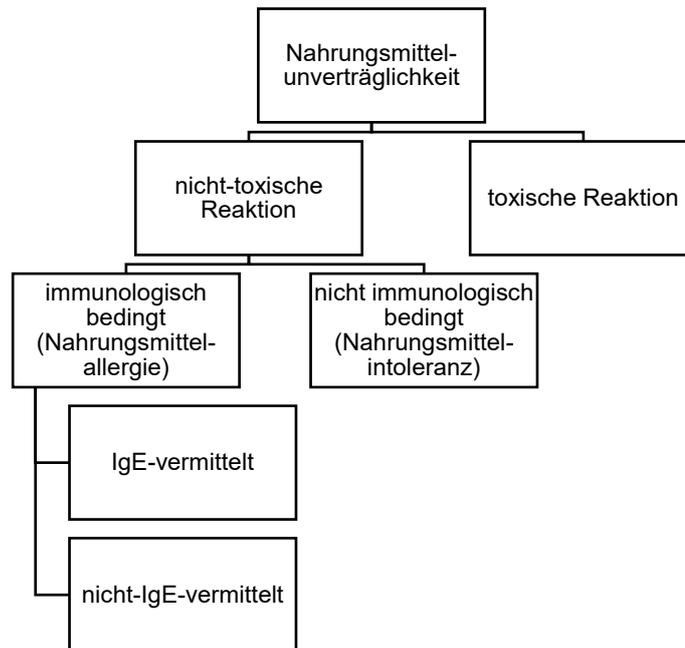


Abbildung 1 **Einteilung der Nahrungsmittelunverträglichkeiten** nach Jäger (2008) basierend auf den Arbeiten von Bruijnzeel-Koomen et al. (1995) und Johansson et al. (2004)

Wie Jäger (2008) die Arbeiten von Bruijnzeel-Koomen et al. (1995) und Johansson et al. (2004) zusammenfasst, werden Nahrungsmittelunverträglichkeiten in toxische und nicht-toxische Reaktionen aufgeteilt. Die nicht-toxischen Reaktionen (Hypersensitivität) werden in immunologisch bedingt (Nahrungsmittelallergie) und nicht immunologisch bedingt (Nahrungsmittelintoleranz) unterteilt. Zu den Nahrungsmittelallergien gehören die IgE-vermittelten und nicht-IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien, wie die Zöliakie.

Bei der Klassifizierung nach Coombs und Gell wird die IgE-vermittelte Allergie auch als Typ-I-Soforttyp Allergie bezeichnet. Die IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien können zusätzlich noch nach ihrem Sensibilisierungsweg unterteilt werden. Die primären, genuine Allergien entstehen häufig durch eine Sensibilisierung im Gastrointestinaltrakt mit stabilen Allergenen. Sekundäre Nahrungsmittelallergien entwickeln sich durch Kreuzreaktionen nach aerogener Sensibilisierung. (Worm et al., 2021)

Diese Studienarbeit beschäftigt sich mit den sekundären IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien, welche im nachfolgenden Text genauer erläutert werden.

### **1.1.1 Birkenpollen-assoziierte Kreuzreaktionen**

Die Pollen-assoziierten Nahrungsmittelallergien gehören zu den sekundären Nahrungsmittelallergien. Primäre und sekundäre Allergien können klinisch sehr unterschiedlich verlaufen. Die primäre Allergien richten sich häufig gegen stabile Allergene, wie zum Beispiel die Speicherproteine der Erdnuss, während nach einer Sensibilisierung mit inhalativen Allergenen sich die sekundären Nahrungsmittelallergien entwickeln. (Worm et al., 2020, Lange et al., 2015b)

Die Pollen-assoziierten Nahrungsmittelallergien entstehen durch kreuzreaktive Antikörper. Diese kreuzreaktiven Antikörper, die durch eine primäre Sensibilisierung gebildet wurden, reagieren im Sinne einer Kreuzreaktion mit einem anderen sekundären Allergen und lösen somit eine immunologische Reaktion beim Patienten aus. Bei dieser sekundären Sensibilisierung können auch Symptome einer IgE-vermittelten Allergie auftreten. (Kleine-Tebbe et al., 2019)

Es gibt verschiedene Ursachen für die Kreuzreaktivität der Antikörper. Die unterschiedlichen Allergene können partielle Aminosäuresquenzidentitäten, taxonomische Verwandtschaft der Allergenquelle und eine ähnliche / identische dreidimensionale Struktur aufweisen, sodass die Antikörper zwischen den verschiedenen Allergenstrukturen nicht mehr unterscheiden können und zur Kreuzreaktion führen. (Jäger et al., 2008)

Da eine sehr hohe Prävalenz der Birkenpollen-assoziierten Nahrungsmittelallergien besteht, ist die Kreuzreaktivität der Birkenpollen bereits sehr gut erforscht. Das Major-Allergen der Birke, welches Bet v 1 genannt wird, ist ein wichtiger Bestandteil bei der Entstehung dieser sekundären Nahrungsmittelallergien, da Allergene in zahlreichen Pflanzen existieren, die dem Bet v 1 sehr ähnlich sind. Bei Patienten, bei denen eine Birkenpollen-assoziierte Kreuzreaktivität besteht, sind im Serum spezifische IgE-Antikörper (sIgE) vorhanden, welche eigentlich gegen das Birkenprotein Bet v 1 gerichtet sind und nun „fälschlicherweise“ auch mit anderen Allergenen kreuzreagieren können. Diese Allergene werden als Bet v 1 Homologe bezeichnet. (Jäger et al., 2008, Kleine-Tebbe et al., 2015)

### 1.1.1.1 PR-10 Homologe

Die Bet v 1 Homologe werden auch pathogenesis related protein family 10 (PR-10 Homologe) oder Familie der stressinduzierbaren Pflanzenproteine genannt. Es bestehen neben der PR-10 Gruppe auch weitere Gruppen, welche für andere Kreuzreaktionen verantwortlich sein können. Die PR-10 Homologe sind jedoch am besten erforscht. Durch Strukturähnlichkeit des Major-Allergens Bet v 1 zu anderen Allergenen in Baumpollen wie zum Beispiel die Hasel, Erle oder Buche besteht die Möglichkeit, dass die gegen Bet v 1 gerichteten Antikörper nun auch mit anderen Baumallergenen reagieren können. Außerdem gibt es weitere Allergene in verschiedenen Lebensmitteln wie Apfel, Erdnuss oder Soja, welche ebenso fehlerhaft erkannt werden können. Hierzu haben Kleine-Tebbe et al. (2015) eine Liste aller bekannten Bet v 1 Homologe zusammengestellt:

|  |   |
|--|---|
| <b>Pollenallergene</b>   | Aln g 1 (Erle)<br>Bet v 1 (Birke)<br>Car b 1 (Hainbuche)<br>Cas s 1 (Esskastanie)<br>Cor a 1 (Hasel)<br>Fag s1 (Buche)<br>Que a1 (Eiche)  |
| <b>Nahrungsmittelallergene</b>   |   |
| <b>Kern- u. Steinobst, Nüsse</b>   | Act c 8 (Goldkiwi)<br>Act d 8 (Großfruchtige Kiwi)<br>Cas s 1 (Esskastanie)<br>Cor a 1.04 (Haselnuss <sup>a</sup> )<br>Fra a 1 (Erdbeere)<br>Mal d 1 (Apfel)<br>Pru av 1 (Aprikose)<br>Pru av 1 (Kirsche)<br>Pru p 1 (Pflirsich)<br>Pyr c 1 (Birne)<br>Rub l 1 (Himbeere) |
| <b>Gemüse, Hülsenfrüchte</b>   | Api g 1 (Sellerie <sup>a</sup> )<br>Ara h 8 (Erdnuss)<br>Dau c 1 (Karotte <sup>a</sup> )<br>Gly m 4 (Soja <sup>a</sup> )<br>Vig r 1 (Mungbohne)<br>Sola l 4 (Tomate)  |
| <b>Nahrungsmittel, deren Bet v 1 Homologe noch nicht identifiziert bzw. offiziell benannt wurden</b>                           | Spargel, Kartoffel, Petersilie, Pflaume, Nektarine, Feige, Mango, Kaki, Jackfrucht, Walnuss, Kichererbse  |
| <sup>a</sup> Nahrungsmittel, deren Bet v 1 Homologe potenziell häufiger systemische oder bedrohliche Lokalreaktionen auslösen. |   |

Abbildung 2 *Liste der Bet v 1 Homologen, Name der Allergenquelle in Klammern, aus (Kleine-Tebbe et al., 2015) [Lizenznummer: 5305340289371]*

### **1.1.2 Epidemiologie**

Zwischen 2008 und 2011 wurde die erste Erhebungswelle zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland des Gesundheitssurvey (DEGS1) im Rahmen des Gesundheitsmonitoring des Robert-Koch-Instituts durchgeführt. Dabei wurden, wie Bergmann et al. (2016) berichten, bei etwa 30% der Erwachsenen in Deutschland mindestens einmal in ihrem Leben eine Allergie diagnostiziert und fast 20% leiden aktuell an einer allergischen Erkrankung. Bei fast der Hälfte der gesamten Studienteilnehmer konnte dabei eine Sensibilisierung nachgewiesen werden.

Die Prävalenz von Allergien zu benennen ist aufgrund mehrerer Faktoren, wie zum Beispiel durch den Einfluss der Jahreszeiten oder Pollensaison, nicht immer eindeutig. Jedoch geben Langen et al. (2013) die Lebenszeitprävalenz für eine Nahrungsmittelallergie mit 4,7% an. Die Lebenszeitprävalenz für mindestens eine allergische Erkrankung ist bei Frauen (22,9%) signifikant höher als bei Männern (15,9%). Im DEGS1 gaben insgesamt 2,5% der Befragten an, dass bei ihnen in den letzten 12 Monaten vor der Befragung eine Nahrungsmittelallergie ärztlich diagnostiziert wurde. (Langen et al., 2013)

Haftenberger et al. (2013) fassten die Ergebnisse der DEGS1 zusammen, dabei wurde im Vergleich zu einem älteren Monitoring ein Anstieg der Sensibilisierung für Inhalationsallergene um etwa 4 Prozentpunkte auf 33,6% beobachtet. Bei 25,5% der Teilnehmer wurde eine Sensibilisierung gegen mindestens ein Nahrungsmittelallergen registriert. Insgesamt waren nur 1,7% ausschließlich gegen Nahrungsmittel sensibilisiert.

Bei den Nahrungsmittelsensibilisierungen waren die Pollen-assoziierten Allergene besonders häufig vertreten. Diese Beobachtungen lassen sich laut Haftenberger et al. (2013) durch die Kreuzreaktivität der IgE-Antikörper gegen Bäume- und Gräserpollen erklären.

### 1.1.3 Symptome, Diagnostik und Therapie der Typ-I-Allergie

Den ersten Verdacht für das Vorliegen einer Typ-I-Allergie liefert das kurze Zeitintervall zwischen Allergenkontakt bis zum Eintreten der ersten Symptome. Dabei sind die Degranulation von Mastzellen und Freisetzung von Mediatoren wie Histamin wichtige Elemente bei der Entstehung der Soforttypreaktion.

#### Klinische Symptome

Die Symptome der Soforttyp-Allergie betreffen häufig die Haut, den Gastrointestinaltrakt, die Atemwege und das Herz-Kreislauf-System und hängen von dem Ort der Exposition ab (Worm et al., 2021). Sie reichen vom Erythem mit Juckreiz bis zum anaphylaktischen Schock mit Herz-Kreislauf-Stillstand. Sie werden in 4 unterschiedliche Grade nach Ring und Messmer eingeteilt. (Ring and Messmer, 1977, Fischer and Biedermann, 2016)

| Schweregrad |                               | Symptome                              |                        |                                     |  |
|-------------|-------------------------------|---------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|--|
|             |                               | Haut                                  | Gastro-intestinaltrakt | Respirations-trakt                  | Herzkreislauf                            |
| Grad I      | Leichte Allgemeinreaktion     | Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem | -                      | -                                   | -  |
| Grad II     | Ausgeprägte Allgemeinreaktion | Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem | Übelkeit, Krämpfe      | Rhinorrhoe, Heiserkeit, Dyspnoe     | Tachykardie, Blutdruckabfall, Arrhythmie |
| Grad III    | Bedrohliche Allgemeinreaktion | Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem | Erbrechen, Defäkation  | Larynxödem, Bronchospasmus, Zyanose | Schock, Bewusstlosigkeit                 |
| Grad IV     | Vitales Organversagen         | Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem | Erbrechen, Defäkation  | Atemstillstand                      | Herzkreislauf-Stillstand                 |

Nicht alle Symptome müssen vorhanden sein. Die Klassifizierung erfolgt nach dem weitreichendstem Symptom.

Abbildung 3 **Klassifikation der Anaphylaxie**, (nach Ring u. Memmer, 1977) aus: J. FISCHER, T. B. 2016. Anaphylaxie. In: BIEDERMANN, T., HEPPT, W., RENZ, H. & RÖCKEN, M. (eds.) Allergologie. 2 ed.: Springer. [Lizenznummer: 5305340446836]

Meist sind die Augen (Tränenfluss, Rötung, Juckreiz) und der oberen Atemweg (Rhinorrhoe) bei eine Allergie gegen Inhalationsallergene, wie zum Beispiel Pollen, betroffen (Worm et al., 2021). Bei den Pollen-assozierten Nahrungsmittelallergien hingegen ist das Hauptsymptom das orale Allergiesyndrom, da bereits in der Mundhöhle der Erstkontakt zum Allergen stattfindet (Mari et al., 2005, Treudler and Simon, 2017). In seltenen Fällen kann es auch zur schweren Anaphylaxie kommen (Röseler et al., 2013, Kleine-Tebbe et al., 2015). Es gibt mehrere Erklärungsansätze für diese Beobachtungen. Ein Ansatz befasst sich mit der unterschiedlichen Säure- und Thermostabilität der Allergene, wodurch eine Resorption und somit systemische Reaktion ermöglicht wird (Treudler and Simon, 2017, Worm et al., 2021).

### **Diagnostik**

Besonders bei den IgE-vermittelten Allergien ist eine ausführliche Anamnese der Startpunkt einer weiterführenden Diagnostik. Hier gilt es sehr gründlich und gewissenhaft zu sein, um eine weitere überflüssige Diagnostik zu vermeiden. Meist kann schon mithilfe der Anamnese eine gute Verdachtsdiagnose gestellt werden, die sich durch anknüpfende Untersuchungen bestätigen lässt.

Die Anamnese ist bei der Abklärung einer Nahrungsmittelallergie sehr entscheidend. Folgende Punkte sollten in der Anamnese dringend erfragt werden: Auslöser, Zeitverlauf, Schweregrad, Reproduzierbarkeit, Risiko- und Augmentationsfaktoren (Worm et al., 2021). Falls der Patient bereits an einer Rhinokunjunktivits allergica (RCA) leidet, kann dies auf eine Pollen-assozierte Nahrungsmittelallergie hinweisen.

Nach der detaillierten Anamnese und klinischer Untersuchung wird üblicherweise eine weiterführende Allergiediagnostik durchgeführt. Es gibt mehrere Methoden zum Nachweis oder Ausschluss einer Sensibilisierung. Neben den In-Vivo-Tests, beispielsweise dem Pricktest, gibt es die In-Vitro-Testung zur Bestimmung von IgE-Titer und Nachweis von sIgE-Antikörper. Die Durchführung eines Hauttests sollte unter ärztlicher Aufsicht erfolgen, da der Patient mit dem Allergen exponiert wird und in seltenen Fällen Reaktionen bis

hin zur Anaphylaxie eintreten könnten. Hingegen findet bei der serologischen Blutuntersuchung zum Nachweis von sIgE keine Allergenexposition gegenüber dem Patienten statt. (Worm et al., 2021)

Der Hautpricktest gehört bereits seit Jahren als indirekter Nachweis von Antikörpern zur Routinediagnostik einer Nahrungsmittelallergie (Worm et al., 2015). Beim Pricktest wird ein kleiner Tropfen einer entsprechenden Allergen-Testlösungen auf den Unterarm aufgebracht. Zusätzlich gibt es eine Positiv-Kontrolllösung (Histamindihydrochlorid 0,1%) und eine Negativ-Kontrolllösung (Natriumchlorid 0,9%). Anschließend wird die Epidermis, auf der sich jeder Tropfen befindet mit einer einzelnen Lanzette angeprickt, damit ein Kontakt zwischen Testlösung und Organismus hergestellt wird. Üblicherweise wird mit mehreren Lösungen gleichzeitig getestet, dabei wird für jede Testlösungen eine eigene Lanzette verwendet, um eine Kontamination mit den anderen Testlösungen zu verhindern. (Heinzerling et al., 2013)

Falls nach der Anamnese nicht sofort ein konkretes Lebensmittel in Verdacht geraten ist, sollte ein Screeningtest mit mehreren Nahrungsmittelallergenen angestrebt werden. Bei Abklärung von Nahrungsmittelallergien soll zunächst auf kommerziell-hergestellte Testlösungen zurückgegriffen werden. Falls keine industriellen Lösungen verfügbar sind, kann auch ein Prick-zu-Pricktest mit dem nativen Lebensmittel durchgeführt werden. (Henzgen et al., 2008)

Die Ergebnisse des Pricktests können bereits nach 20 min abgelesen werden, dabei wird der größte Durchmesser der entstandenen Quaddel gemessen. Ein Durchmesser größer als drei Millimeter wird als positiv gewertet. Die Quaddeln sollen dabei nicht mit der Histamin-Positivkontrolle verglichen werden. (Heinzerling et al., 2013)

Neben dem Hautpricktest wird auch die serologische Titer-Bestimmung von IgE- oder sIgE-Antikörper als direkte Nachweismethode angewandt, welche auch in den S2k-Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) empfohlen wird (Worm et al., 2021). Der Nachweis von sIgE-Antikörper ist ein In-Vitro-Test, bei dem verschiedene

Methoden verfügbar sind, die teil- oder vollautomatisiert funktionieren. Sie beruhen alle auf demselben Prinzip der Sandwich-Methode, bei denen das Allergensubstrat entweder an eine Festphase gekoppelt oder in einer Flüssigphase gelöst ist. Neben den aus Nahrungsmitteln extrahierten Substraten werden auch rekombinant-hergestellte Allergensubstrate und ihre einzelnen Komponenten verwendet. Nach mehreren Schritten wird, je nach Versuchsaufbau, ein Signal der fluoreszenzmarkierten oder enzymgekoppelten Anti-IgE-Antikörper gemessen. Anhand dieses Signals können Rückschlüsse auf den sIgE-Titer geschlossen werden. (Ollert et al., 2016)

Im Gegensatz zum Pricktest sind die Ergebnisse nicht unmittelbar verfügbar, daher ist ein weiterer Termin zur Befundbesprechung mit dem Patienten notwendig (Wöhrl, 2016).

Diese beiden direkten und indirekten Tests lassen nur eine Aussage über den Sensibilisierungsstatus eines Patienten zu. Für die Beurteilung der klinischen Relevanz einer Allergie ist die umfassende Zusammenschau und Interpretation von Anamnese, klinischer Untersuchung und Sensibilisierungsstatus durch einen Allergologen erforderlich. Die Diagnosestellung einer Typ-I-Allergie soll nicht auf dem alleinigen Nachweis einer Sensibilisierung ohne klinischen Hinweis erfolgen. Bei unklaren Testergebnissen besteht die Möglichkeit der Provokationstestung, welche nur unter strenger Indikation durchgeführt werden soll. (Henzgen et al., 2008, Renz et al., 2010, Worm et al., 2021)

## **Therapie**

Bei der Therapie einer Nahrungsmittelallergie gibt es verschiedene Ansatzpunkte. Beispielsweise ist bei Kindern eine spontane Remission der Allergien auf Milch oder Hühnerei möglich. Hingegen müssen Patienten mit hohem Risiko für eine Anaphylaxie mit einem Notfallset ausgestattet werden, falls sie in eine akzidentelle Allergenexposition geraten. Bei einer Birkenpollen-assoziierten Nahrungsmittelallergie kann bereits das Erhitzen oder Abkochen des verursachenden Obstes oder Gemüses ausreichen, wobei die hitzeinstabilen Allergene denaturieren. Die beste und sicherste Therapie bleibt

die Allergenkarrenz, welche jedoch anspruchsvoll ist. (Ballmer-Weber and Wüthrich, 2008, Worm et al., 2021)

In den letzten Jahren gewinnt die Allergenspezifische Immuntherapie (AIT) als eine weitere Therapieform bei den Nahrungsmittelallergien an Aufmerksamkeit. Bei Pollen- oder Gräserallergien ist sie in Form der subcutanen Immuntherapie (SCIT) und sublingualen Immuntherapie (SLIT) bereits erfolgreich im Einsatz. Eine Wirksamkeit der orale Immuntherapie (OIT) wurde bei den primären Nahrungsmittelallergien bestätigt. Ende 2020 wurde für Kinder und Jugendliche mit einer Erdnussallergie das erste und bisher einzige Präparat zur oralen Immuntherapie in Deutschland zugelassen. Eine eindeutige Symptomlinderung durch die AIT ist bei den Birkenpollen-assoziierten Nahrungsmittelallergie in den Studien nicht zu erkennen. Bei der Birkenpollen-assoziierte Nahrungsmittelallergie sollte eine SCIT oder SLIT daher nur durchgeführt werden, wenn bei dem Patienten aufgrund der inhalativen Allergene auch Atemwegsbeschwerden bestehen. (Treadler and Simon, 2021, Worm et al., 2021)

## **1.2 Gesetzliche Situation der Diagnostikallergene in Deutschland**

Nach den Änderungen der europäischen Richtlinien 2001/83/EG durch die European Medicines Agency (EMA), werden nicht nur Allergene für die Therapie, sondern auch Diagnostikallergene wie Arzneimittel bewertet. Diese Richtlinien werden in Deutschland mit dem Arzneimittelgesetz (AMG) umgesetzt. (Mahler, 2018). Gemäß §2 Abs.1, Satz 2b (AMG) sind Arzneimittel also Stoffe oder Zubereitungen, die am Menschen angewendet werden, um eine medizinische Diagnose zu stellen.

Diese Gesetzesänderungen bedeuten, dass die Hersteller nun für ihre Diagnostikallergene auf nationaler oder europäischer Ebene eine Zulassung beantragen müssen. Die Hersteller erhalten eine Zulassung erst nachdem sie Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels dargelegt haben. Für die Erteilung der Zulassungen ist in Deutschland das Paul-Ehrlich-Institut als staatliche Behörde zuständig (Mahler, 2018).

Seit Inkrafttreten dieser neuen Bestimmungen sind nun mehrere Zulassungen für Diagnostikallergene erloschen oder wurden zurückgezogen, außerdem wurden zeitgleich weniger Neuzulassungen erteilt. Von den Herstellern werden dafür ökonomische Gründe vorgetragen, wobei diese Rückschritte zu einer Lücke im Bereich der Allergiediagnostik führen. Beispielsweise gibt es aktuell für seltene Allergene, wie Hölzer, keine Testlösungen mehr, obwohl laut dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) die Verfügbarkeit von Testallergenen ein allgemeines öffentliches Interesse darstellt. (Mahler, 2018)

In der jüngeren Vergangenheit hat sich die Verfügbarkeit von Testlösungen für den Hautpricktest deutlich reduziert. Wie Klimek et al. (2020) beschrieben haben, sind nach den Daten des PEI in Deutschland zwischen 2010 und Mai 2019 die Zulassungen für insgesamt 1014 Diagnostikallergene, was etwa 52% entspricht, nicht erneuert worden, darunter sind 744 Diagnostikallergene für IgE-vermittelte Soforttypallergie und 270 Epikutantestallergene.

Entwickelt sich der Trend weiter in diese Richtung, könnte die Pricktestdiagnostik gefährdet sein, da für Birkenpollen-assoziierte Nahrungsmittel demnächst keine Testlösungen mehr zur Verfügung stehen. Der Bereich der Allergiediagnostik sollte sich daher auf diese Situation vorbereiten.

### 1.3 Fragestellung

In den letzten Jahren ist die Prävalenz der Rhinokonjunktivitis und der Sensibilisierungen gegen Inhalationsallergene gestiegen (Haftenberger et al., 2013, Heppt and Heppt, 2016). Aufgrund von Kreuzreaktionen ist in den nächsten Jahren auch eine Zunahme der Pollen-assoziierten Nahrungsmittelallergie zu erwarten (Worm et al., 2014). In der Allergologie stehen momentan zwei Sensibilisierungstests, der Hautpricktest und der serologische Nachweis von sIgE-Antikörpern, bei der Diagnostik im Vordergrund. (Matricardi et al., 2016, Worm et al., 2021). Die Europäische Akademie für Allergologie und klinische Immunologie (EAACI) möchte gerne den Trend zur individualisierten Medizin auch in der Allergologie etablieren, welcher einen sinnvollen Einsatz dieser beiden Diagnostiktools impliziert. Aktuell werden jedoch rückläufige Zahlen an Zulassungen für Pricktestlösungen registriert (Mahler, 2018).

Da in Zukunft die Zahl der zugelassenen Pricktestlösungen für Nahrungsmittelallergene ungewiss ist und auch die Testlösungen für Birkenpollen-assoziierte Nahrungsmittelallergien betroffen sein können, sollten Alternativen für diese diagnostische Lücke überlegt und diskutiert werden. Eine Möglichkeit könnte die Einzeltestung mit Stellvertretern für die Gruppe der Pollen-assoziierten Nahrungsmittelallergien sein.

Diese Dissertation beschäftigt sich mit der Frage, ob die stellvertretende Einzeltestung mit der Pricktestlösung Sojabohne zur Diagnosesicherung einer Pollen-assoziierten Nahrungsmittelallergien eine Antwortmöglichkeit auf die immer weniger zugelassenen Testlösungen sein kann. Hierbei wird die Sojabohne mit anderen Testlösungen verglichen, welche auch mit den sekundären Nahrungsmittelallergie assoziiert sind. Es wird auch untersucht, ob die Testlösung Sojabohne zuverlässiger zur Diagnosesicherung einer sekundären Nahrungsmittelallergie ist.

## **2 Material und Methoden**

In diesem Kapitel werden die Einschluss- und Ausschlusskriterien dieser Studienarbeit erörtert. Das Vorgehen bei der Datenerhebung der verschiedenen Parameter sowie die Beurteilung der Testergebnisse sind Inhalt dieses Abschnittes. Hier wird beschrieben, wie die Zusammensetzung der verschiedenen Profile und Monosensibilisierungen konzipiert sind.

Die Ethikkommission der Universität Tübingen hat diese Studienarbeit geprüft und genehmigt unter folgendem Aktenzeichen: 783/2019B02.

### **2.1 Studiendesign, Studienpopulation, Einschluss- und Ausschlusskriterien, Datenerfassung**

Bei der hier vorgelegten Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, statistisch deskriptive Analyse. Es wurden alle Patienten der Allergologischen Ambulanz der Universitäts-Hautklinik der Eberhard-Karls-Universität Tübingen mit einer serologischen Diagnostik für den IgE Gly m 4 für den Zeitraum vom 1. Januar 2010 bis 31. Dezember 2019 erfasst. Die Erfassung dieser Patienten erfolgte mithilfe des Laborinformationssystem SwissLab® (Roche Deutschland Holding GmbH). Diese Daten wurden in das Statistikprogramm SPSS Statistics® zur Erstellung eines Datensatzes pseudoanonymisiert übernommen.

Bei der Allergiediagnostik von Inhalativ- oder Nahrungsmittelallergien wurde in der Allergologischen Ambulanz ein standardisierter Pricktest zum Screening durchgeführt. Zur Auswertung dieser Studienarbeit wurden ausschließlich Patienten zugelassen, bei denen ein standardisierter Pricktest mit Atopie-Screening und Nahrungsmittel-Screening in dem elektronischen Informationssystem i.s.h.med® (Cerner Health Services GmbH, Idstein, Deutschland) dokumentiert wurden.

Bei Patienten mit mehreren Gly m 4 Titer-Bestimmungen, wurde die Bestimmung berücksichtigt, deren Auftragsdatum näher am Durchführungsdatum des Pricktests lag.

## 2.2 Untersuchungsparameter

In der Allergologischen Ambulanz wird neben der Anamnese eine weiterführende Diagnostik zur Diagnosestellung einer Allergie durchgeführt. Die Diagnostik einer Allergie gegen Inhalationsallergene oder Nahrungsmittel umfasst standartmäßig einen Pricktest und eine serologische Blutuntersuchung.

### 2.2.1 Anamnese und Patientendaten

Folgende Basisparameter der vorliegenden Studienpopulation wurde aus der elektronischen Patientenakte mithilfe der Patientenstamnummer erhoben: Geburtsdatum, Geschlecht. Außerdem wurde die Atopie-Anamnese, welche bereits in der elektronischen Patientenakte dokumentiert wurde, mit in den anonymisierten Datensatz aufgenommen. Mögliche Atopische Erkrankungen wurden abgefragt und wie folgt eingeordnet: RCA, orales Allergiesyndrom (OAS), atopische Dermatitis oder Asthma bronchiale.

### 2.2.2 Pricktest

Der Pricktest in dieser Studienarbeit umfasst neben den Positiv- und Negativkontrollen folgende Allergenextrakt von verschiedenen Herstellern, unter anderem von dem Hersteller Allergopharma (Reinbek/Hamburg, Deutschland) (Konzentrationen von 5.000 BE/ml bis 50.000 BE/ml).

| Pricktest    | Atopie-Pricktest   | Nahrungsmittel-Pricktest  |
|--------------|--|---|
| Testlösungen | 1. Gräsermischung<br>2. Roggen<br>3. Beifuß<br>4. Birke<br>5. Hasel<br>6. Ragweed/Ambrosia<br>7. Alternaria Alternata<br>8. Penicillium notatum<br>9. Hausstaubmilbe (D. pteronyssinus)<br>10. Hausstaubmilbe (D. farinae)<br>11. Hundehaare/-schuppen<br>12. Katzenhaare/-schuppen<br>13. Esche | 1. Banane<br>2. Eigelb<br>3. Eiklar<br>4. Erdnuss<br>5. Haselnuss<br>6. Kabeljau<br>7. Kuhmilch<br>8. Rindfleisch<br>9. Roggenmehl<br>10. Schweinefleisch<br>11. Sellerie<br>12. Sojabohne<br>13. Tomate<br>14. Weizenmehl<br>15. Karotte |

Abbildung 4 Übersicht der Testallergene für die Pricktest im Atopie-Pricktest und Nahrungsmittel-Pricktest

### 2.2.3 Serologische Allergiediagnostik

Zur Allergiediagnostik gehört auch die Bestimmung von sIgE-Titern gegen bestimmte Antigene im Patientenserum, dabei wurde dem Patienten aus einer Armvene Blut entnommen und zur serologischen Untersuchung in das Labor der Universitäts-Hautklinik Tübingen eingeschickt. Für die Bestimmung nutzt das Labor das System ImmunoCAP® (Thermo Fisher Scientific).

Folgende sIgE-Titer wurden mithilfe des Laborinformationssystem SwissLab® in dieser Studienarbeit erhoben. Nicht alle Patienten erhielten eine umfassende serologische Untersuchung, sondern der Nachweis von sIgE wurde individuell angepasst. In Klammern sind die entsprechenden Codes für das System ImmunoCAP® angegeben.

|                                   |           |  |
|-----------------------------------|-----------|--|
| <b>Spezifische IgE-Antikörper</b> | Sojabohne | Total Sojabohne (f14)<br>Gly m 4 (f353)  |
|                                   | Birke     | Total Birke (t3)<br>Bet v 1 (t215)<br>Bet v 2 (t216)<br>Bet v 4 (t220)<br>Bet v 2 + Bet v 4 (t221) |
|                                   | Haselnuss | Total Haselnuss (f17)<br>Cor a 8 (f425)<br>Cor a 1 (f428)<br>Cor a 14 (f439)<br>Cor a 9 (f440)     |
|                                   | Erdnuss   | Total Erdnuss (f13)<br>Ara h 1 (f422)<br>Ara h 2 (f423)<br>Ara h 3 (f424)<br>Ara h 8 (f352)        |

Abbildung 5 **Liste der sIgE-Antikörper**, die in dieser Studienarbeit aus der elektronischen Patientenakte erhoben wurden

## 2.3 Profileinteilung des Pricktests und Beurteilung der Serologie

### 2.3.1 Profile und Monosensibilisierungen

Um eine strukturierte Übersicht über die verschiedenen Allergene zu erhalten, wurden verschiedene Profile erstellt. Im Atopie-Pricktest wurde zusätzlich noch zwischen den saisonalen und perennialen Allergenprofilen unterschieden. Folgende Tabelle zeigt die Übersicht der zusammengestellten Profile.

| Profil                          | Testallergen  |
|---------------------------------|---|
| <b>Atopie-Pricktest</b>         |   |
| Saisonale Profile               |   |
| <b>Bäume</b>                    | Hasel, Birke  |
| <b>Gräser</b>                   | Gräsermischung, Roggen                                      |
| <b>Kräuter</b>                  | Beifuß, Ragweed/Ambrosia                                    |
| <b>Esche</b>                    | Esche   |
| Perenniale Profile              |   |
| <b>Milben</b>                   | Dermatophagoides pteronyssinus,<br>Dermatophagoides farniae |
| <b>Pilze</b>                    | Alternaria Alternata,<br>Penicillium notatum                |
| <b>Tierhaare</b>                | Hundehaare/-schuppen,<br>Katzenhaare/-schuppen              |
| <b>Nahrungsmittel-Pricktest</b> |   |
| <b>Nüsse</b>                    | Erdnuss, Haselnuss  |
| <b>Gemüse</b>                   | Sellerie, Soja, Tomate, Karotte                             |
| <b>Früchte</b>                  | Banane  |
| <b>Ei</b>                       | Eigelb, Eiklar  |
| <b>Fisch</b>                    | Kabeljau  |
| <b>Milch</b>                    | Kuhmilch  |
| <b>Fleisch</b>                  | Rindfleisch, Schweinefleisch                                |
| <b>Mehle</b>                    | Roggenmehl, Weizenmehl                                      |

Abbildung 6 Profileinteilung der Allergene aus dem Pricktest

#### 2.3.1.1 Monosensibilisierungen

Anhand der Profile konnten nun Patienten ermittelt werden, die im Bereich der saisonalen Profile eine Monosensibilisierung für Bäume, Gräser oder Kräuter aufweisen. Eine Monosensibilisierung ist vorhanden, wenn der Patient im Pricktest genau für eins der oben genannten Profile positiv war und die anderen beiden Profile negativ waren. Das Profil Esche wurde nicht berücksichtigt.

Es folgt ein Beispiel für eine Monosensibilisierung für Bäume:

| Allergene           | Ergebnis |
|---------------------|----------|
| 1. Gräsermischung   | ∅        |
| 2. Roggen           | (+)      |
| 3. Beifuß           | ∅        |
| 4. Birke            | +++      |
| 5. Hasel            | +        |
| 6. Ragweed/Ambrosia | ∅        |

Abbildung 7 Beispiel für eine Monosensibilisierung für Bäume

### 2.3.2 Serologie

Die Titer der IgE werden nach der Carrier Polymer Klassen (CAP) beurteilt. Bei Testergebnissen größer als 0,35 kU/ml ist die Sensibilisierung für das entsprechende Antigen wahrscheinlich. Je höher die Titer desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Symptomen. Die Titer werden in 6 CAP-Klassen eingeteilt (Thermo Fisher Diagnostics):

| CAP Klasse | kU/ml       | Beurteilung           |
|------------|-------------|-----------------------|
| 0          | <0,1        | Nicht sensibilisiert  |
| 0          | 0,10-0,34   | Gering sensibilisiert |
| 1          | 0,35-0,69   | Gering sensibilisiert |
| 2          | 0,70-3,49   | Mäßig sensibilisiert  |
| 3          | 3,50-17,49  | Mäßig sensibilisiert  |
| 4          | 17,50-49,99 | Stark sensibilisiert  |
| 5          | 50,00-100   | Stark sensibilisiert  |
| 6          | >100        | Stark sensibilisiert  |

Abbildung 8 Referenzwerte für IgE nach dem CAP-Klassen-System

In dieser Studienarbeit gilt, dass bei einem Titer größer als 0,35kU/ml der Patienten für das entsprechende Allergen sensibilisiert ist.

Die IgE-Titer sind ordinalskalierte Untersuchungsparameter. Die serologischen Sensibilisierungsstatus sind wiederum nominal verteilt, denn es wurde zwischen Sensibilisierung und Nicht-Sensibilisierung differenziert, falls der Titer größer 0,35 kU/ml liegt eine serologische Sensibilisierung vor.

## 2.4 Dokumentation und Statistische Auswertung

Für die Dokumentation, die statistische Auswertung sowie das Erstellen von Graphiken wurde das Statistikprogramm SPSS Statistics® Versionen 26+27

(IBM Corporation, Armonk/USA) für das Betriebssystem Windows 10 verwendet.

Zur anonymisierten Datenerhebung wurden das Laborinformationssystem SwissLab® (Roche Deutschland Holding GmbH) und für die Patientenakte das elektronische Informationssystem i.s.h.med® (Cerner Health Services GmbH, Idstein, Deutschland) benutzt. Außerdem wurden Graphiken mit Microsoft Word und Microsoft PowerPoint für das Betriebssystem Windows 10 erstellt.

Die absoluten und relativen Häufigkeiten der einzelnen Untersuchungsparameter und Korrelationen wurden durch Balkendiagramme dargestellt. Zum Vergleich der serologischen Titer wurden Boxplots erstellt, welche eine maximale Whiskerslänge des 1,5-fachen Interquartilsabstand haben. Die Ausreißer, welche außerhalb dieses Wertebereichs liegen, wurden als Punkte markiert, extreme Ausreißer mit einem dreifachen Interquartilsabstand sind mit Sternen gekennzeichnet.

Um die Aussagekraft der verschiedenen Nahrungsmittel Pricktestlösungen zu vergleichen, wurde in dieser deskriptiven Datenanalyse die Studienpopulation in unterschiedliche Subpopulationen gegliedert und die Ergebnisse der Pricktests und serologischen Blutuntersuchung miteinander korreliert. Dabei wurde auf die absoluten und relativen Häufigkeiten geachtet und die Ergebnisse mithilfe von Balken- und Baumdiagramme sowie Rangtabellen präsentiert. Wie zum Beispiel in 3.2.1. wurde die Population in vier verschiedene Subpopulationen untergliedert, je nach Sensibilisierungsstatus im Pricktest für Birke und serologischer Sensibilisierungsstatus für das Sojaprotein Gly m 4. Um eine bessere Übersicht über diese Subpopulationen und ihre Sensibilisierungsmuster im Nahrungsmittel-Pricktest zur erlangen, wurde ein Baumdiagramm mit Angabe von absoluten und relativen Häufigkeiten erstellt und die Ergebnisse aus dem Nahrungsmittel-Pricktest mittels Rangtabelle dargestellt.

Zur Analyse von Mustern im Nahrungsmittel-Pricktest der Monosensibilisierung für Inhalativa wurde ein Venn-Diagramm angefertigt. Bei dem Entwurf des

Venn-Diagrammes wurden Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Sensibilisierung im Nahrungsmittel-Pricktest aufweisen. Es wurden nur die Allergene einbezogen, die absolut mehr als zwei positive Reaktion zeigten und bei mindestens 10% der Patienten positiv waren.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Beschreibung der Studienpopulation, Demographie und Ergebnisse von Atopie-, Nahrungsmittel-Pricktest und serologischen Untersuchungen

##### 3.1.1 Erfassung der Studienpopulation

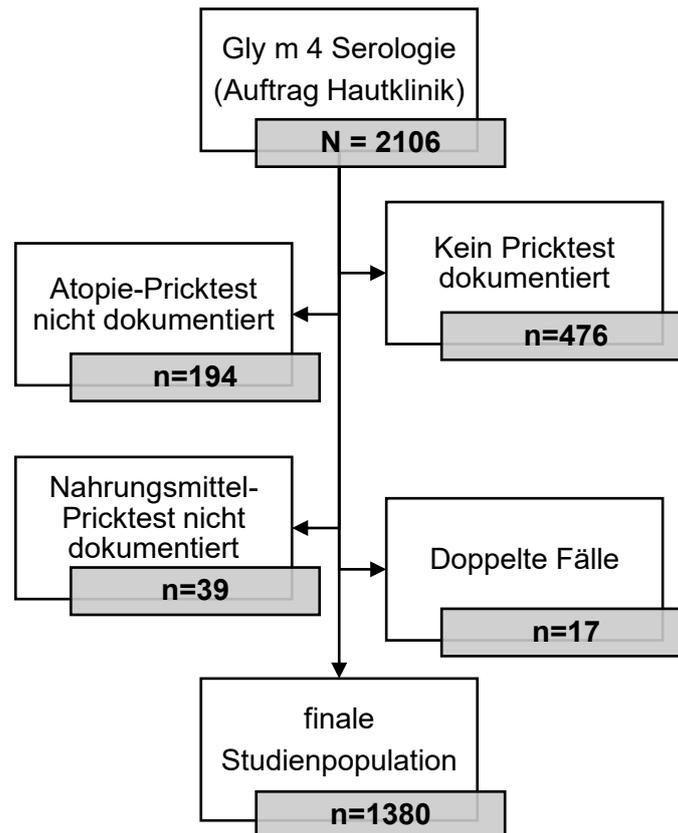


Abbildung 9 Studienpopulation

Zur Erstellung einer Studienpopulation wurde eine Systemabfrage mit dem Laborinformationssystem Swisslab® (Roche Deutschland Holding GmbH) für den serologischen Parameter Gly m 4, welcher für Patienten der Universitäts-Hautklinik Tübingen bestimmt wurde, durchgeführt. Hier wurden 2106 Einträgen gefunden. Es wurden 22,6% (476/2106) Einträge ausgeschlossen, weil bei diesen kein Pricktest in der Patientenakte dokumentiert wurde. Bei 9,2% (194/2106) war der Atopie-Pricktest nicht dokumentiert. Bei 1,9% (39/2106) war der Nahrungsmittel-Pricktest nicht dokumentiert. 0,8% (17/2106) der Einträge wurden ausgeschlossen, da es sich um Doppelbestimmungen des sIgE Gly m 4

für einen Patienten handelt. Bei diesen doppelten Bestimmungen wurde der Eintrag berücksichtigt, dessen Auftragsdatum näher am Durchführungsdatum des Pricktests lag.

Die finale Studienpopulation umfasst 1380 Patienten, welches 65,5% der Einträge sind, die anfangs durch das Laborinformationssystem Swisslab im Studienzeitraum erfasst wurden.

### **3.1.2 Geschlechter- und Altersverteilung**

Diese Studie umfasst 1380 Patienten, die sich aus 67,8% Frauen (935/1380) und 32,2% Männern (445/1380) zusammensetzt. Daraus ergibt sich ein Verhältnis von Frauen: Männer 2,1: 1.

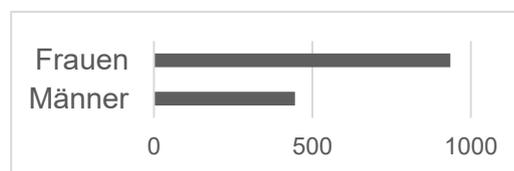


Abbildung 10 Geschlechterverteilung

Das Durchschnittsalter aller Patienten lag bei 39 Jahren (Standardabweichung: 16,3 Jahre). Während das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Blutentnahme bei den Frauen 40 Jahre (Standardabweichung: 15,9 Jahre) war, betrug das mittlere Alter bei Männern 39 Jahre (Standardabweichung: 17,1 Jahre).

In der Studienpopulation sind 7,4% (102/1380) Minderjährige unter 18 Jahren und entsprechend 92,6% (1278/1380) Erwachsene repräsentiert. Der jüngste Patient war 5 Jahre, der älteste Patient war 83 Jahre alt.

### **3.1.3 Atopie-Anamnese**

Aus der Atopie-Anamnese ist erkennbar, dass bei dem Hauptteil der Population eine RCA 47,6% (597/1255) oder OAS 20,8% (262/1261) bereits bekannt war. Bei 16,7% (208/1249) war die Anamnese positiv für Asthma bronchiale und bei 12,9% (162/1251) positiv für die atopische Dermatitis. Bei 636 Patienten waren entweder eine RCA oder OAS dokumentiert.

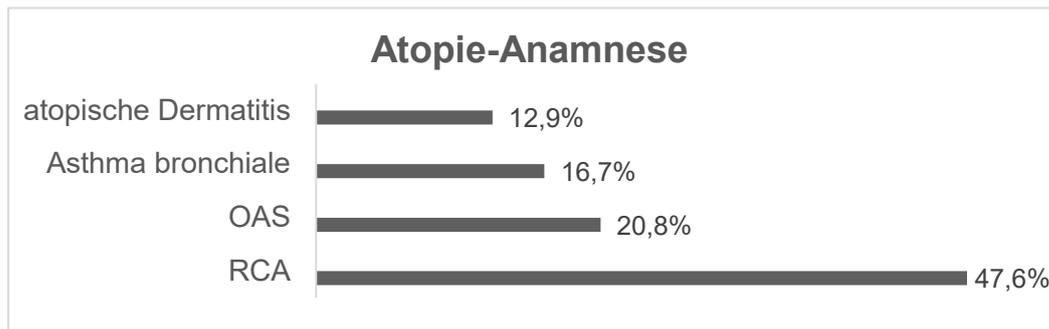


Abbildung 11 Atopie-Anamnese

Die Atopie-Anamnese wurde nicht bei der gesamten Studienpopulation in der elektronischen Patientenakte dokumentiert. Insgesamt wurde bei 1251 Patienten eine Dokumentation für die atopische Dermatitis, 1249 Patienten für Asthma Bronchiale, 1261 für OAS und 1255 Patienten für RCA durchgeführt.

### 3.1.4 Relative Häufigkeiten im Atopie- und Nahrungsmittel-Pricktest

Von den 1380 Patienten in dieser Studie war mindestens ein Testallergen im Atopie- oder Nahrungsmittel-Pricktest bei 70,6% (974/1380) reaktiv. Bei 29,4% (406/1380) der Probanden waren beide Pricktests negativ. 27,8% (383/1380) reagierten ausschließlich nur im Atopie-Pricktest bzw. 2,2% (31/1380) ausschließlich nur im Nahrungsmittel-Pricktest. 40,6% (560/1380), der Hauptteil dieser Studienpopulation, zeigten mindestens eine Reaktion sowohl im Atopie- als auch im Nahrungsmittel-Pricktest.

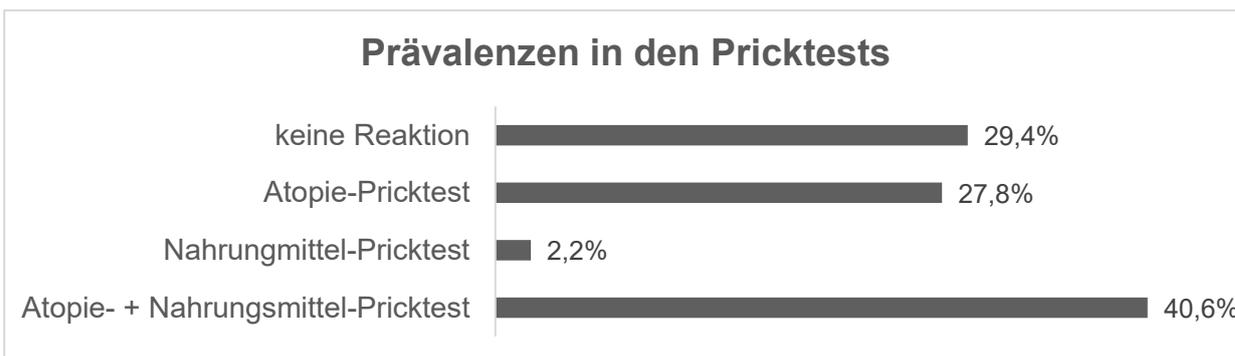


Abbildung 12 rel. Häufigkeiten positiver Reaktionen in den beiden Pricktests für Atopien und Nahrungsmittel (N=1380)

Im Hinblick auf die Geschlechterverteilung unterscheiden sich die Prävalenzen in den verschiedenen Pricktests. Bei den Männern (n=445) war bei 75,1% (334/445) mindestens ein Testallergen reaktiv. 32,1% (143/445) reagierten ausschließlich im Atopie-Pricktest bzw. 1,6% der Patienten (7/445)

ausschließlich im Nahrungsmittel-Pricktest. 41,3% (184/445) der männlichen Studienpopulation zeigte eine Reaktion sowohl im Atopie- als auch im Nahrungsmittel-Pricktest.

Bei den Frauen (n=935) war in 68,4% (640/935) der Fälle mindestens ein Testallergen reaktiv. 25,7% (240/935) reagierten ausschließlich im Atopie-Pricktest bzw. 2,6% Patienten (24/935) ausschließlich im Nahrungsmittel-Pricktest. 40,2% (376/935) der weiblichen Studienpopulation zeigten eine Reaktion sowohl im Atopie- als auch im Nahrungsmittel-Pricktest.

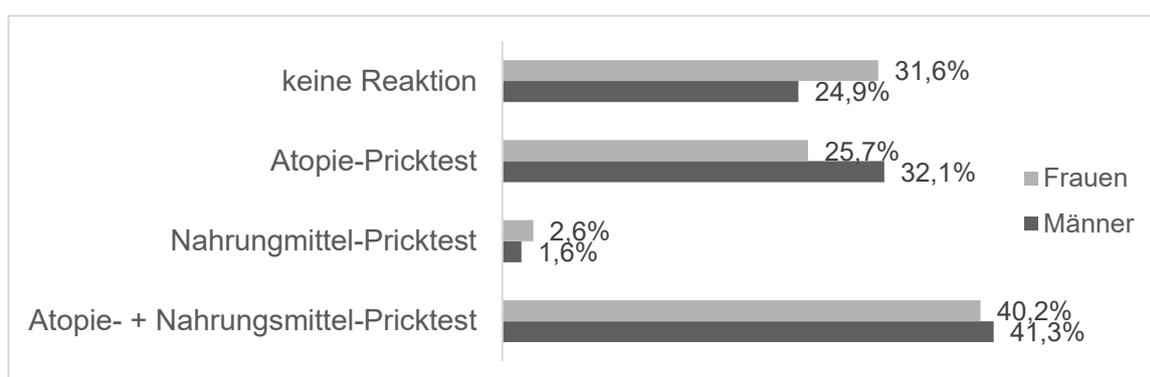


Abbildung 13 rel. Häufigkeiten positiver Reaktionen in den beiden Pricktests, getrennt nach Geschlecht

#### 3.1.4.1 Atopie-Pricktest

Bei 68,3% (943/1380) der Patienten zeigte sich im Atopie-Pricktest eine positive Reaktion. Bei diesen 943 Patienten reagierten 88,8% (837/943) auf die saisonalen Profile und 75,2% (709/943) auf die perennialen Profile.

Bei den 709 Patienten, mit positivem Nachweis für perennialen Allergene, waren 52,3% (371/709) für genau ein Profil, 38,2% (271/709) für zwei Profile und 9,4% (67/709) für alle drei perennialen Profile reaktiv. Mit 68,8% (488/709) war bei den perennialen Profilen das Profil Tierhaare reaktiv, gefolgt von dem Profil Milben mit 68,1% (483/709). Am wenigsten reaktiv zeigte sich das Profil Pilze mit 20,2% (143/709).

Bei den einzelnen Allergenen waren die Hausstaubmilben *Dermatophagoides pteronyssinus* mit 63,0% (447/709) und *Dermatophagoides farinae* mit 62,1% (440/709) am häufigsten reaktiv. Die Katzenhaare/-schuppen und Hundehaare/-schuppen waren zu 49,2% (349/709) bzw. 53,5% (379/709) reaktiv. Die Pilze *Penicillium notatum* und *Alternaria alternata* waren zu 8,6% (61/709) bzw. 14,5% (103/709) reaktiv.

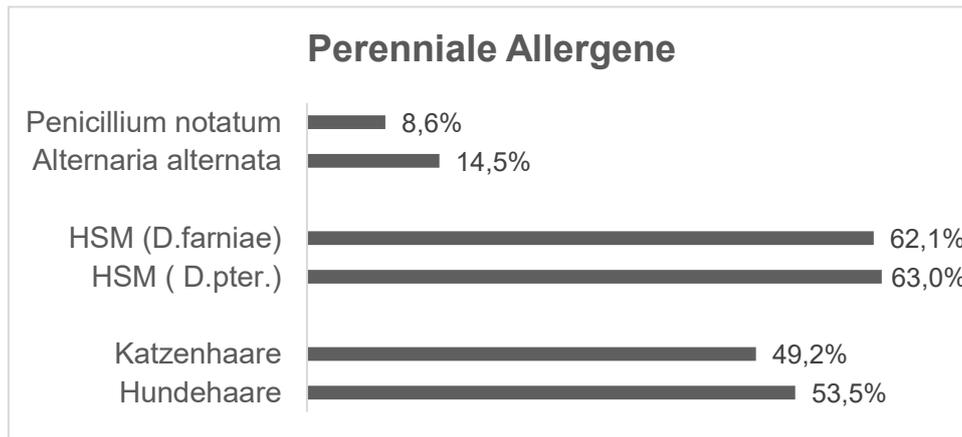


Abbildung 14 rel. Häufigkeiten positiver Reaktionen für perenniale Allergene im Atopie-Pricktest. (n=709)

Bei den 837 Patienten, mit positivem Nachweis für saisonale Allergene, waren 26,9% (225/837) für genau ein Profil, 23,7% (198/837) für genau zwei Profile, 27,5% (230/837) für genau drei Profile und 22,0% (184/837) für alle vier saisonale Profile reaktiv.

Am häufigsten waren hier die Profile Gräser mit 77,9% (652/837) und Bäume mit 72,6% (608/837) reaktiv, gefolgt von dem Profil Esche mit 47,3% (396/837) und dem Profil Kräuter mit 46,7% (391/837).

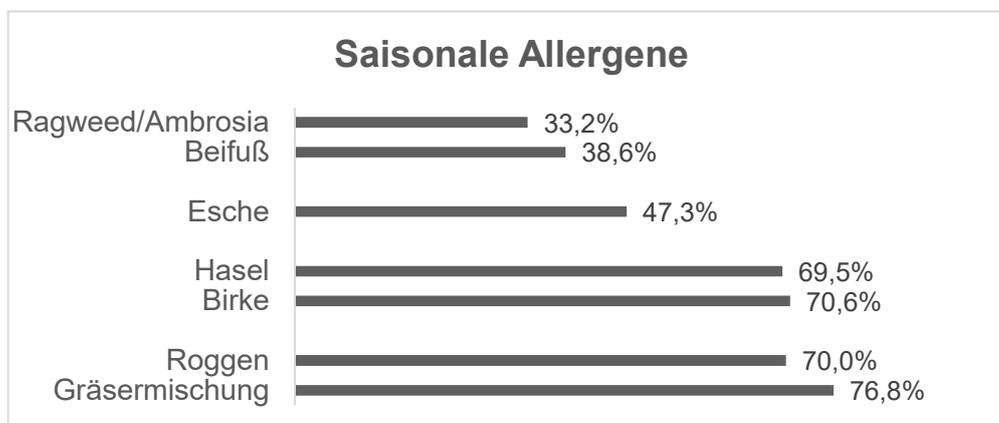


Abbildung 15 rel. Häufigkeiten positiver Reaktionen für saisonale Allergene im Atopie-Pricktest (n=837)

Bei den einzelnen Allergenen waren die Gräsermischung bei 76,8% (643/837) und Roggen bei 70,0% (586/837) der Getesteten reaktiv. Die beiden Bäume Birke und Hasel waren bei 70,6% (591/837) bzw. bei 69,5% (582/837) positiv. Die Esche hatte 47,3% (396/837) positive Reaktionen. Die beiden Kräuter Beifuß und Ambrosia waren bei 38,6% (323/837) und 33,2% (278/837) positiv.

### 3.1.4.2 Nahrungsmittel-Pricktest

Bei 42,8% (591/1380) der Patienten der Studienpopulation zeigte sich im Nahrungsmittel-Pricktest mindestens eine positive Reaktion.

Bei diesen Patienten präsentierten sich die Profile Gemüse mit 82,9% (490/591), Nüsse mit 49,6% (293/591) und Mehle mit 18,8% (111/591) als die drei häufigsten. Deutlich weniger reaktiv waren die Profile Milch mit 6,4% (38/591), Früchte mit 4,7% (28/591), Fisch mit 4,6% (27/591), Fleisch mit 4,2% (25/591) und Eier mit 3,9% (23/591).

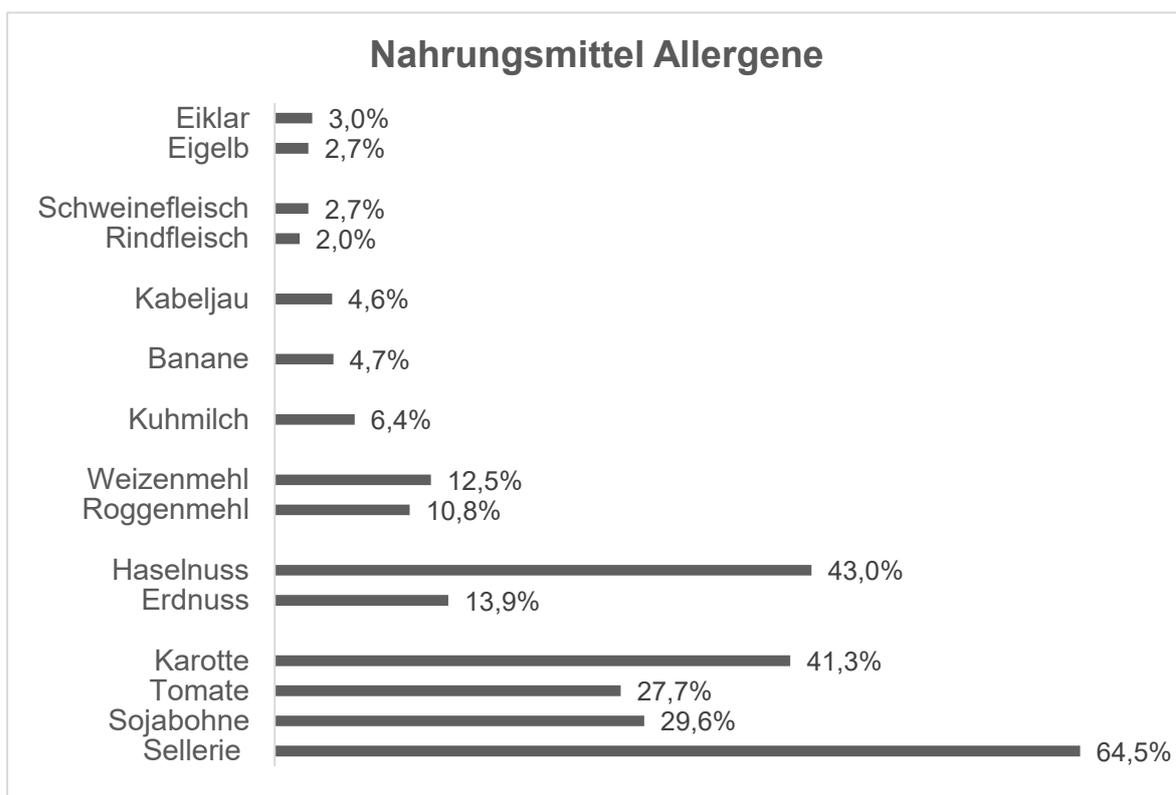


Abbildung 16 rel. Häufigkeiten positiver Reaktionen für Nahrungsmittelallergene im Nahrungsmittel-Pricktest (n=591)

Bei den einzelnen Allergenen war Sellerie mit 64,5% (381/591) am häufigsten reaktiv. Karotte war bei 41,3% (244/591), Sojabohne bei 29,6% (175/591) und

Tomate bei 27,7% (164/591) der Getesteten reaktiv. Die beiden Nusssorten Haselnuss und Erdnuss waren bei 43,0% (254/591) und 13,9% (82/591) reaktiv. Die beiden Mehle Weizenmehl und Roggenmehl waren bei 12,5% (74/591) und 10,8% (64/591) reaktiv. Kuhmilch war bei 6,4 % (38/591), Banane bei 4,7% (28/591) und Kabeljau bei 4,6% (27/591) reaktiv. Die beiden Fleischarten Schweinefleisch und Rindfleisch waren bei 2,7% (16/591) und 2,0% (12/591) reaktiv. Eiklar und Eigelb waren bei 3,0% (18/591) und 2,7% (16/591) positiv.

### 3.1.5 Serologie

Die folgende Tabelle präsentiert, wie häufig die unterschiedlichen sIgE-Antikörper in der Studienpopulation bestimmt wurden und in welchem Prozentsatz eine Sensibilisierung gegen das entsprechende Antigen vorlag.

| <b>slgE</b>                                  | <b>Durchgeführte Serologie</b> | <b>Positive Serologie</b>     |
|--|--------------------------------|-------------------------------|
| Total Sojabohne<br><b>Gly m 4</b>            | 24,8%<br><b>100%</b>           | 19,6%<br><b>30,6%</b>         |
| Total Birke<br><b>Bet v 1</b>                | 12,6%<br><b>10,2%</b>          | 76,4%<br><b>66,7%</b>         |
| Bet v 2                                      | 5,9%                           | 15,9%                         |
| Bet v 4                                      | 2,2%                           | 6,7%                          |
| Bet v 2 + Bet v 4                            | 3,1%                           | 20,9%                         |
| Total Haselnuss<br>Cor a 8<br><b>Cor a 1</b> | 15,7%<br>22,2%<br><b>12,5%</b> | 76,9%<br>6,2%<br><b>73,4%</b> |
| Cor a 14                                     | 10,7%                          | 8,2%                          |
| Cor a 9                                      | 10,5%                          | 13,8%                         |
| Total Erdnuss<br>Ara h 1                     | 9,4%<br>10,3%                  | 62,3%<br>12,0%                |
| Ara h 2                                      | 93,3%                          | 3,2%                          |
| Ara h 3                                      | 5,9%                           | 15,9%                         |
| <b>Ara h 8</b>                               | <b>4,9%</b>                    | <b>58,8%</b>                  |

Abbildung 17 rel. Häufigkeiten für die Durchführung der serologischen Bestimmungen für die einzelnen sIgE und Anteil der Sensibilisierungen.

Alle 1380 Patienten erhielten eine serologische Untersuchung für die sIgE gegen Sojabohne oder Gly m 4, da dies zu den Einschlusskriterien dieser Untersuchung gehörte. Bei bis zu 30,6% (422/1380) lag eine Sensibilisierung gegen Sojabohne oder Gly m 4 vor. Der Nachweis für die weiteren sIgE erfolgte

für jeden Patienten individuell angepasst, somit wurden nicht alle oben genannten sIgE für jeden einzelnen Patienten bestimmt.

Bis zu 12,6% (174/1380) der Patienten erhielten eine serologische Untersuchung für die sIgE gegen Birke oder ihre einzelnen Komponenten (Bet v 1, Bet v 2, Bet v 4, Bet v 2 + Bet v 4). Bei bis zu 76,4% (133/174) lag eine Sensibilisierung gegen Birke oder ihrer Allergenkomponenten vor.

Bis zu 22,2% (307/1380) der Patienten erhielten eine serologische Untersuchung für die sIgE gegen Haselnuss oder ihre einzelnen Komponenten (Cor a 8, Cor a 1, Cor a 14, Cor a 9). Bei bis zu 76,9% (166/216) lag eine Sensibilisierung gegen Haselnuss oder ihrer Allergenkomponenten vor.

Bis zu 10,3% (142/1380) der Patienten erhielten eine serologische Untersuchung für die sIgE gegen Erdnuss oder ihre einzelnen Allergenkomponenten (Ara h 1, Ara h 3, Ara h 8). Ara h 2 wurde bei 93,3% (1288/1380) der Patienten bestimmt, da dies routinemäßig für weitere Forschungen im Labor der Universitäts-Hautklinik Tübingen bestimmt wurde und war bei 3,2% (41/1288) positiv. Bei bis zu 62,3% (81/130) lag eine Sensibilisierung gegen Erdnuss oder ihrer Allergenkomponenten vor.

Die vier PR-10 Homologe wurden wie folgt bestimmt: Bet v 1 wurde bei 10,2% (141/1380) der Patienten bestimmt und war bei 66,7% (94/141) positiv. Cor a 1 wurde bei 12,5% (173/1380) der Patienten bestimmt und war bei 73,4% (127/173) positiv. Ara h 8 wurde bei 4,9% (68/1380) der Patienten bestimmt und war bei 58,8% (40/68) positiv. Gly m 4 wurde bei allen 1380 Patienten bestimmt und war bei 30,6% (422/1380) positiv.

### 3.2 Korrelation der Pricktests mit der Serologie

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der serologischen Untersuchung und die Ergebnisse aus den Pricktests miteinander korreliert.

Insgesamt wurden bei 591 Patienten ein positiver Pricktest für Birke erfasst. Unter diesen Patienten wurde bei 69,4% (410/591) eine Sensibilisierung für Gly m 4, bei 78,0% (39/50) eine Sensibilisierung für Ara h 8, bei 92,0% (127/138) eine Sensibilisierung für Cor a 1 und bei 89,4% (93/104) eine Sensibilisierung für Bet v 1 nachgewiesen.

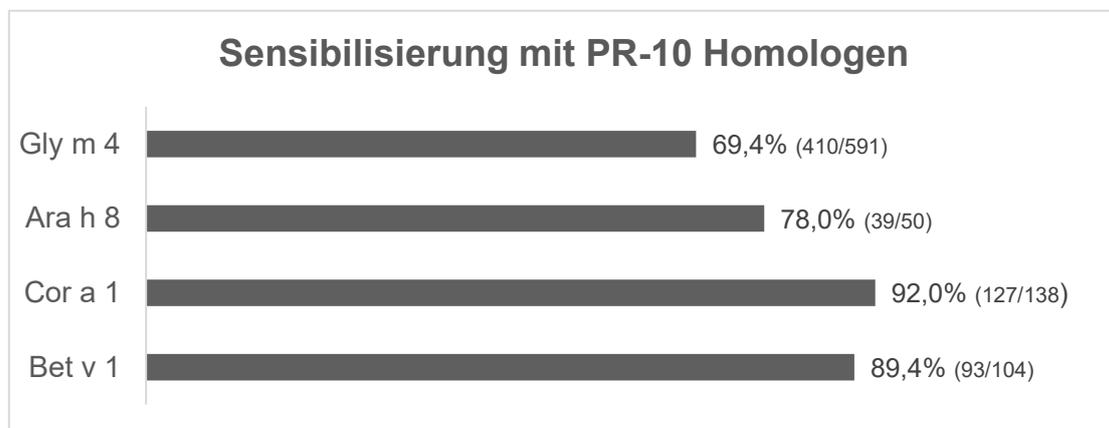


Abbildung 18 rel. Häufigkeiten für Sensibilisierungen mit PR-10 Homologe bei positiven Pricktest für Birke

#### 3.2.1 Korrelation von Birke Pricktest und serologischer Gly m 4

##### Sensibilisierung mit den Nahrungsmittel-Pricktest

In dieser Analyse wird die Studienpopulation auf die Prävalenzen positiver Reaktionen der Nahrungsmittelprofile und Einzelallergene im Bezug zu den Ergebnissen im Pricktest für Birke und der serologischen Sensibilisierung für Gly m 4 untersucht.

Für die entsprechenden 4 Gruppen wurde ein Ranking für die Nahrungsmittelprofile und Nahrungsmiteleinzelallergene erstellt.

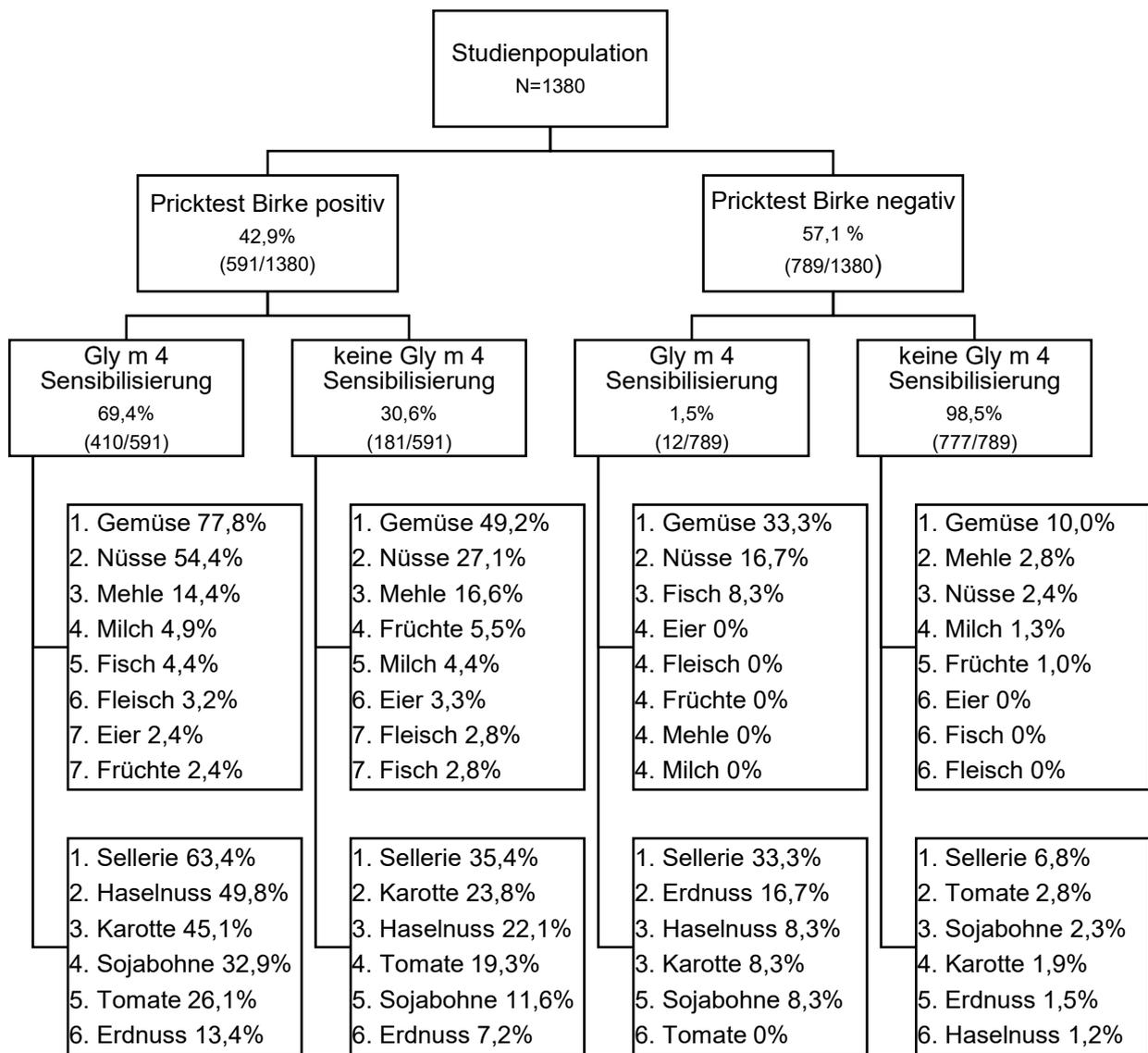


Abbildung 19 Ranking und rel. Häufigkeiten positiver Reaktionen in den Nahrungsmittel-Profilen und Nahrungsmittel Allergene in Abhängigkeit vom Birke Pricktest und Gly m 4 Sensibilisierung

In der Studienpopulation (N=1380) ist der Pricktest für Birke bei 42,9% der Patienten (591/1380) positiv, bzw. bei 57,1% der Patienten (789/1380) negativ ausgefallen. Bei den positiv für Birke getesteten Patienten lag bei 69,4% der Patienten (410/591) in der serologischen Untersuchung eine Gly m 4 Sensibilisierung vor (Gruppe 1), entsprechend war bei 30,6% (181/591) keine Sensibilisierung für Gly m 4 vorhanden (Gruppe 2).

Bei den negativ für Birke getesteten Patienten lag bei 1,5% der Patienten (12/789) in der serologischen Untersuchung eine Gly m 4 Sensibilisierung vor (Gruppe 3), entsprechend war bei 98,5% (777/789) keine Sensibilisierung für Gly m 4 vorhanden (Gruppe 4).

Nun wurde für diese vier verschiedenen Gruppen ein Ranking für die sieben verschiedenen Nahrungsmittelprofile und für die häufigsten Allergene erstellt.

Bei Gruppe 1, Patienten mit positiven Pricktest für Birke und Gly m 4 Sensibilisierung, war das Profil Gemüse bei 77,8% der Patienten am häufigsten reaktiv, gefolgt von dem Profil Nüsse mit 54,4% und Mehle mit 14,4%. Im Hinblick auf die einzelnen Allergene war Sellerie bei 63,4% der Patienten am häufigsten positiv, gefolgt von Haselnuss mit 49,8% und Karotte mit 45,1%.

Bei Gruppe 2, Patienten mit positiven Pricktest für Birke und ohne Gly m 4 Sensibilisierung, war das Profil Gemüse bei 49,2% der Patienten am häufigsten reaktiv, gefolgt von dem Profil Nüsse mit 27,1% und Mehle mit 16,6%. Bei den einzelnen Allergenen war Sellerie bei 35,4% der Patienten am häufigsten positiv, gefolgt von Karotte mit 23,8% und Haselnuss mit 22,1%.

Bei Gruppe 3, Patienten mit negativen Pricktest für Birke und Gly m 4 Sensibilisierung, war das Profil Gemüse bei 33,3% der Patienten am häufigsten reaktiv, gefolgt von dem Profil Nüsse mit 16,7% und Fisch mit 8,3%. Im Hinblick auf die einzelnen Allergene war Sellerie bei 33,3% am häufigsten positiv, gefolgt von Erdnuss mit 16,7% und Haselnuss mit 8,3%.

Bei Gruppe 4, Patienten mit negativen Pricktest für Birke und ohne Gly m 4 Sensibilisierung, war das Profil Gemüse mit 10,0% am häufigsten reaktiv, gefolgt von dem Profil Mehle mit 2,8% und Nüsse mit 2,4%. Bei den einzelnen Allergenen war Sellerie bei 6,8% der Patienten am häufigsten positiv, gefolgt von Tomate mit 2,8% und Sojabohne mit 2,3%.

### 3.2.1.1 Korrelation von Birke Pricktest und serologischer total Sojabohne Sensibilisierung mit dem Nahrungsmittel-Pricktest

Ergänzend zu dem Punkt 3.2.1 wurde nun die relativen Häufigkeiten positiver

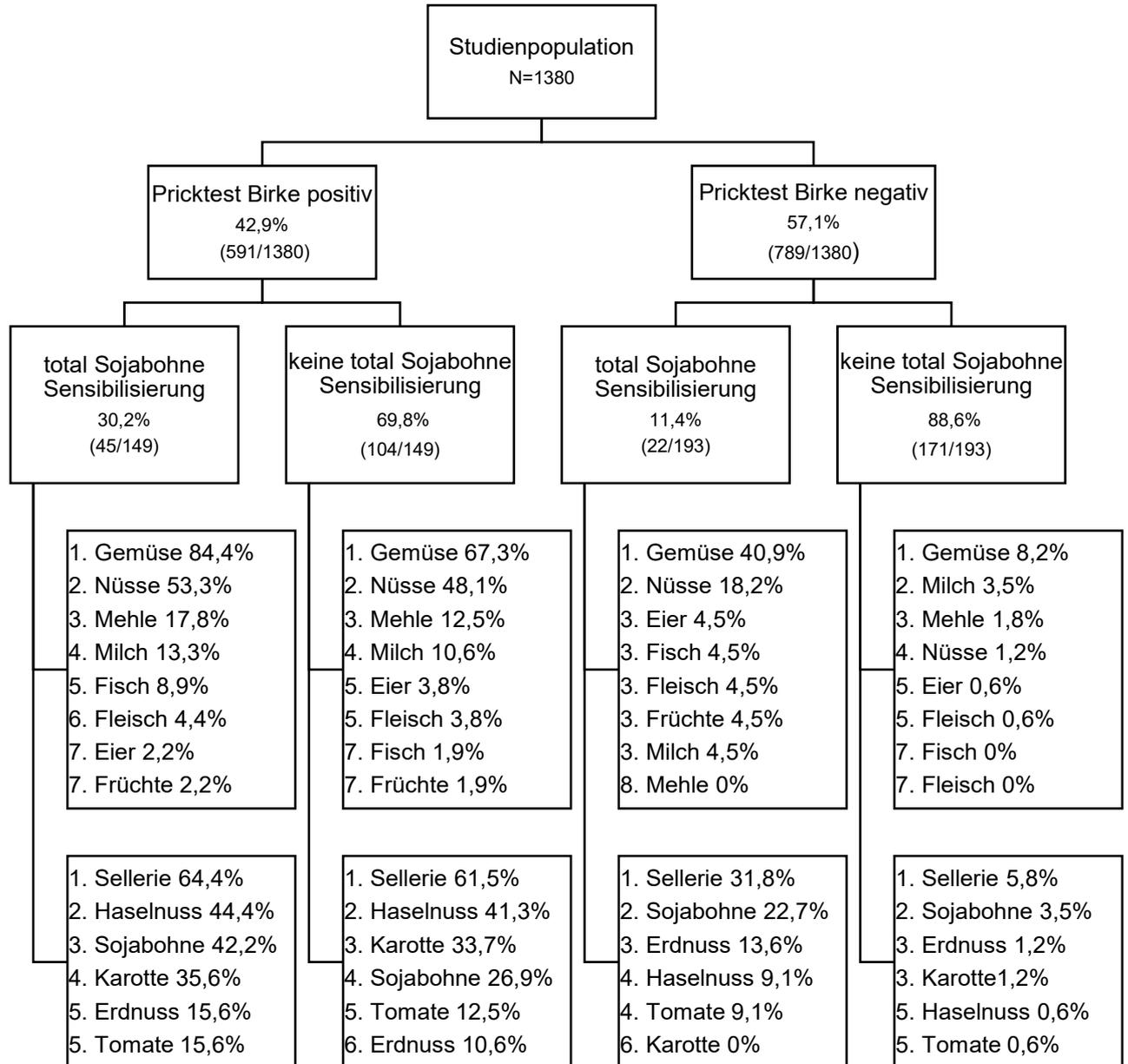


Abbildung 20 Ranking und rel. Häufigkeiten positiver Reaktionen in den Nahrungsmittel-Profilen und Nahrungsmittel Allergene in Abhängigkeit vom Birke Pricktest und total Sojabohne Sensibilisierung

Reaktionen in den Nahrungsmittelprofilen und Einzelallergen im Zusammenhang mit dem Ergebnis aus dem Pricktest für Birke und Sensibilisierung für total Sojabohne anstelle einer Gly m 4 Sensibilisierung untersucht.

In der Studienpopulation (N=1380) ist der Pricktest für Birke bei 42,9% Patienten (591/1380) positiv, bzw. bei 57,1% Patienten (789/1380) negativ ausgefallen. Bei den positiv für Birke getesteten Patienten lag bei 30,2% der Patienten (45/149) in der serologischen Untersuchung eine total Sojabohne Sensibilisierung vor (Gruppe 1), entsprechend war bei 69,8% (104/149) keine Sensibilisierung für total Sojabohne vorhanden (Gruppe 2).

Bei den negativ für Birke getesteten Patienten lag bei 11,4% der Patienten (22/193) in der serologischen Untersuchung eine total Sojabohne Sensibilisierung vor (Gruppe 3), entsprechend war bei 88,6% (171/193) keine Sensibilisierung für total Sojabohne vorhanden (Gruppe 4).

Nun wurde für diese vier verschiedenen Gruppen ein Ranking für die sieben verschiedenen Nahrungsmittelprofile und für die häufigsten Allergene erstellt.

Bei Gruppe 1, Patienten mit positiven Pricktest für Birke und total Sojabohne Sensibilisierung, war das Profil Gemüse bei 84,4% der Patienten am häufigsten reaktiv, gefolgt von dem Profil Nüsse mit 53,3% und Mehle mit 17,8%. Im Hinblick auf die einzelnen Allergene war Sellerie bei 64,4% am häufigsten positiv, gefolgt von Haselnuss mit 44,4% und Sojabohne mit 42,2%.

Bei Gruppe 2, Patienten mit positiven Pricktest für Birke und ohne total Sojabohne Sensibilisierung, war das Profil Gemüse bei 67,3% der Patienten am häufigsten reaktiv, gefolgt von dem Profil Nüsse mit 48,1% und Mehle mit 12,5%. Bei den einzelnen Allergenen war Sellerie bei 61,5% der Patienten am häufigsten positiv, gefolgt von Haselnuss mit 41,3% und Karotte mit 33,7%.

Bei Gruppe 3, Patienten mit negativen Pricktest für Birke und total Sojabohne Sensibilisierung, war das Profil Gemüse bei 40,9% der Patienten am häufigsten reaktiv, gefolgt von dem Profil Nüsse mit 18,2%. Die Profile Eier, Fisch, Fleisch, Früchte und Milch sind auf Rang 3 mit je 4,5%. Im Hinblick auf die einzelnen Allergene war Sellerie bei 31,8% am häufigsten positiv, gefolgt von Soja mit 22,7% und Erdnuss mit 13,6%.

Bei Gruppe 4, Patienten mit negativen Pricktest für Birke und ohne total Sojabohne Sensibilisierung, war das Profil Gemüse mit 8,2% am häufigsten reaktiv, gefolgt von dem Profil Milch mit 3,5% und Mehle mit 1,8%. Bei den einzelnen Allergenen war Sellerie bei 5,8% der Patienten am häufigsten positiv, gefolgt von Soja mit 3,5% und Karotte mit 1,2%.

### 3.2.1.2 Boxplot für alle Gly m 4- und Total Sojabohne-Sensibilisierung

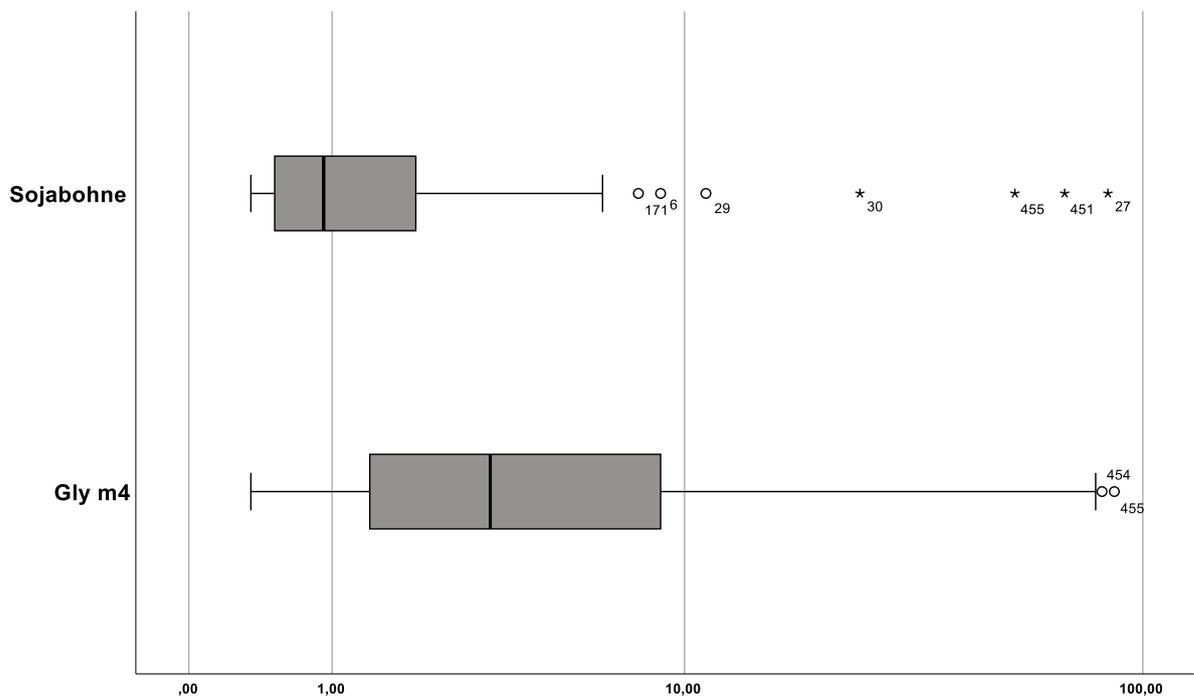


Abbildung 21 Boxplot für Patienten mit Sensibilisierung für Gly m 4 (n=422) und Sojabohne (n=67) in [kU/l]

In diesem Kapitel werden nun abschließend alle Patienten mit Sensibilisierung für Gly m 4 (n=422) und total Sojabohne (n=67) betrachtet. Ein Boxplot wurde für die anschauliche Darstellung ausgewählt. Die beiden IgE-Titer wurden auf der x-Achse in logarithmische Skala in kU/l aufgetragen.

Die Patienten mit Gly m 4 Sensibilisierung hatten im Median einen Titer von 3,3 kU/l, Minimum war 0,35 kU/l und Maximum 87,0 kU/l. Die 25. Perzentile lag bei 1,4 kU/l, die 75. Perzentile lag bei 8,8 kU/l.

Die Patienten mit total Sojabohne Sensibilisierung hatten im Median einen Titer von 0,92 kU/l, Minimum war 0,35 kU/l und Maximum 84,3 kU/l. Die 25. Perzentile lag bei 0,51 kU/l, die 75. Perzentile lag bei 2,1 kU/l.

### 3.2.2 Subanalysen

In diesem Kapitel werden die jeweiligen Pricktest-Ergebnisse für Sojabohne, Haselnuss und Erdnuss mit ihren entsprechenden Komponenten aus der Serologie korreliert.

#### 3.2.2.1 Korrelation der Sojabohnen Serologie mit dem Sojabohnen Pricktest

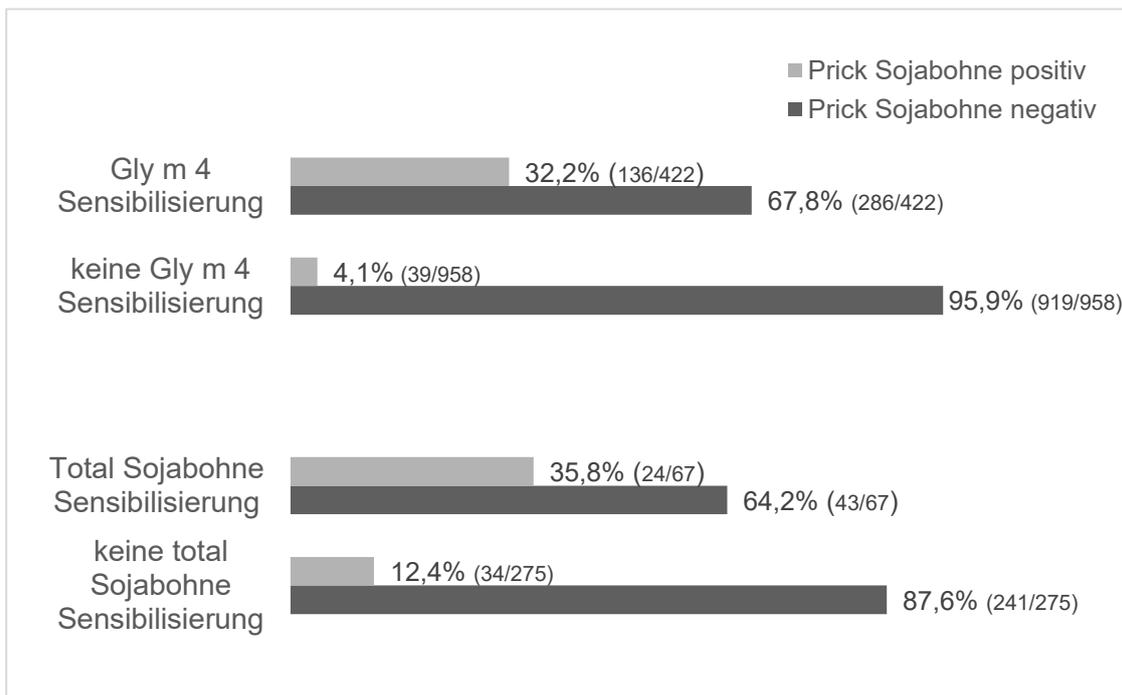


Abbildung 22 rel. Häufigkeiten der Ergebnisse im Pricktest für die Sojabohne in Abhängigkeit des Sensibilisierungsstatus für die einzelnen Allergenkomponenten

Bei den Patienten mit Gly m 4 Sensibilisierung war der Pricktest mit Sojabohne bei 32,2% (136/422) positiv und entsprechend bei 67,8% (286/422) negativ.

Bei den Patienten ohne Gly m 4 Sensibilisierung war der Pricktest mit Sojabohne bei 4,1% (39/958) positiv und entsprechend bei 95,9% (919/958) negativ.

Bei den Patienten mit total Sojabohne Sensibilisierung war der Pricktest mit Sojabohne bei 35,8% (24/67) positiv und entsprechend bei 64,2% (43/67) negativ.

Bei den Patienten ohne total Sojabohne Sensibilisierung war der Pricktest mit Sojabohne bei 12,4% (34/275) positiv und entsprechend bei 87,6% (241/275) negativ.

### 3.2.2.2 Korrelation der Haselnuss Serologie mit dem Haselnuss Pricktest

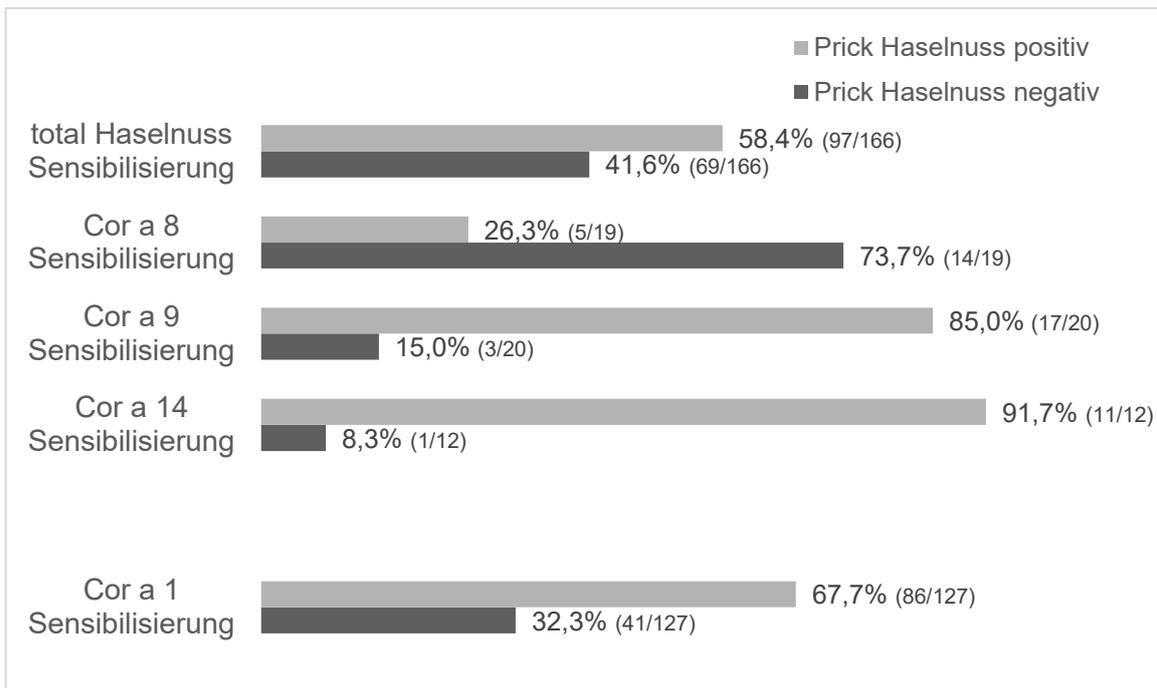


Abbildung 23 rel. Häufigkeiten der Ergebnisse im Pricktest für die Haselnuss in Abhängigkeit des Sensibilisierungsstatus für die einzelnen Allergenkomponenten

Bei den Patienten mit total Haselnuss Sensibilisierung war der Pricktest mit Haselnuss bei 58,4% (97/166) positiv und entsprechend bei 41,6% (69/166) negativ.

Bei den Patienten mit Cor a 8 Sensibilisierung war der Pricktest mit Haselnuss bei 26,3% (5/19) positiv und entsprechend bei 73,7% (14/19) negativ.

Bei den Patienten mit Cor a 9 Sensibilisierung war der Pricktest mit Haselnuss bei 85,0% (17/20) positiv und entsprechend bei 15,0% (3/20) negativ.

Bei den Patienten mit Cor a 14 Sensibilisierung war der Pricktest mit Haselnuss bei 91,7% (11/12) positiv und entsprechend bei 8,3% (1/12) negativ.

Bei den Patienten mit Cor a 1 Sensibilisierung war der Pricktest mit Haselnuss bei 67,7% (86/127) positiv und entsprechend bei 32,3% (41/127) negativ.

### 3.2.2.3 Korrelation der Erdnuss Serologie mit dem Erdnuss Pricktest

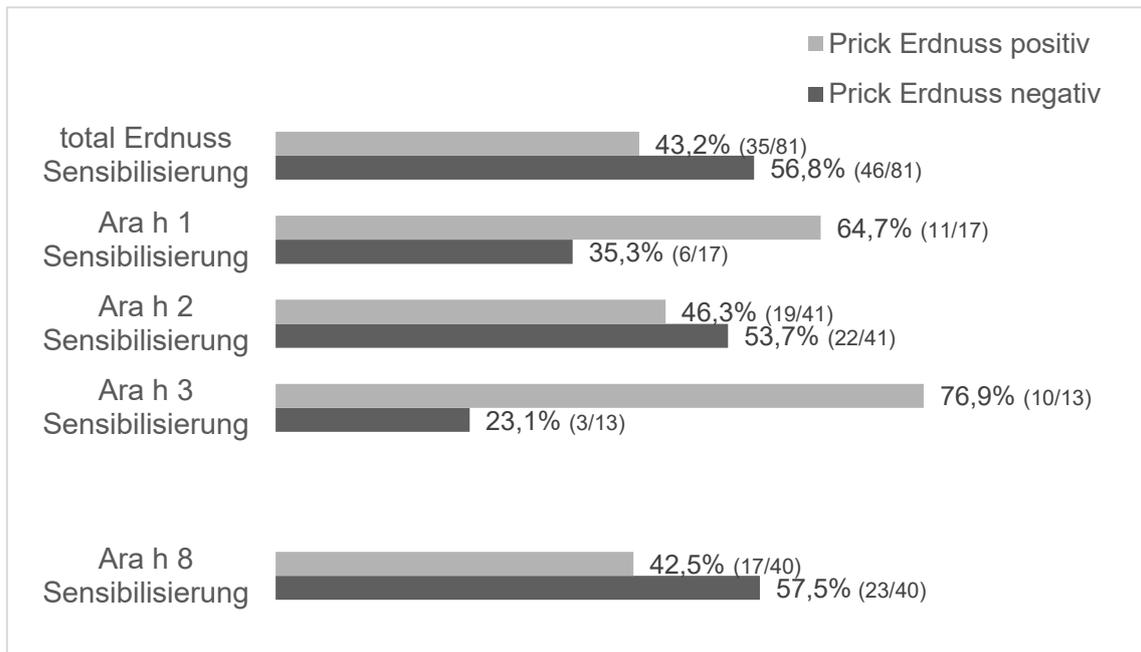


Abbildung 24 rel. Häufigkeiten der Ergebnisse im Pricktest für die Erdnuss in Abhängigkeit des Sensibilisierungsstatus für die einzelnen Allergenkomponenten

Bei den Patienten mit total Erdnuss Sensibilisierung war der Pricktest mit Erdnuss bei 43,2% (35/81) positiv und entsprechend bei 56,8% (46/81) negativ.

Bei den Patienten mit Ara h 1 Sensibilisierung war der Pricktest mit Erdnuss bei 64,7% (11/17) positiv und entsprechend bei 35,3% (6/17) negativ.

Bei den Patienten mit Ara h 2 Sensibilisierung war der Pricktest mit Erdnuss bei 46,3% (19/41) positiv und entsprechend bei 53,7% (22/41) negativ.

Bei den Patienten mit Ara h 3 Sensibilisierung war der Pricktest mit Erdnuss bei 76,9% (10/13) positiv und entsprechend bei 23,1% (3/13) negativ.

Bei den Patienten mit Ara h 8 Sensibilisierung war der Pricktest mit Erdnuss bei 42,5% (17/40) positiv und entsprechend bei 57,5% (22/40) negativ.

### 3.2.3 Serologische Sensibilisierung von PR-10 Homologen in Abhängigkeit von der Gly m 4 Sensibilisierung

In diesem Abschnitt wird auf die Patienten eingegangen, bei denen zusätzlich zu ihrer sIgE-Titer Bestimmung für Gly m 4 auch noch andere sIgE-Antikörper gegen weitere PR-10 Homologe, wie Bet v 1, Cor a 8 oder Ara h 1, bestimmt wurden.

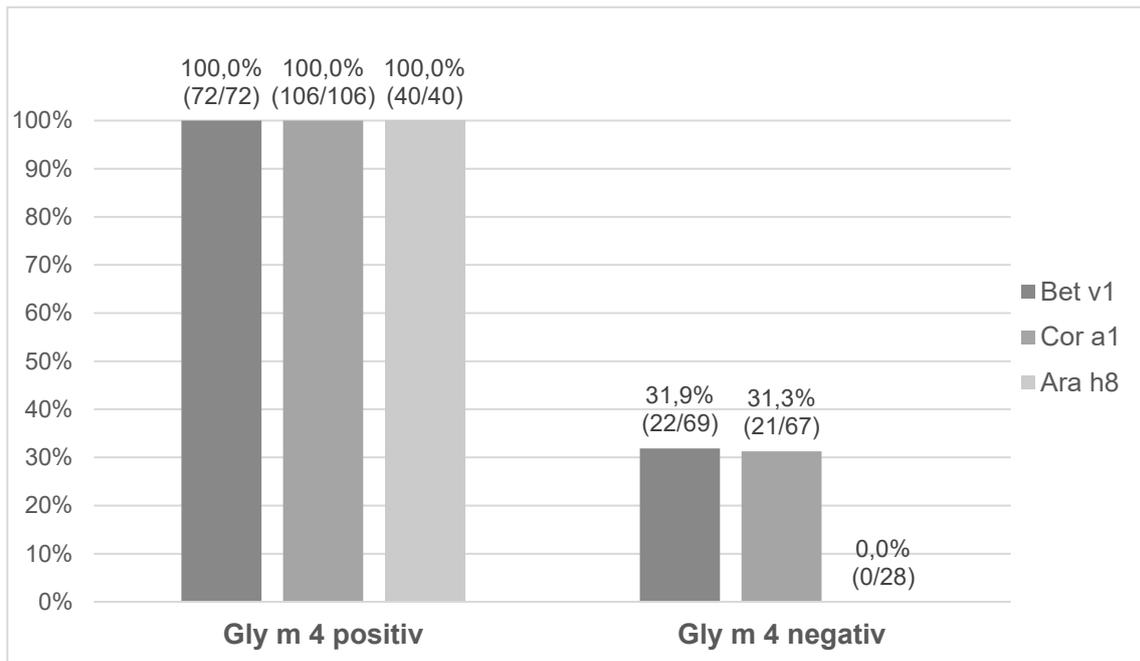


Abbildung 25 rel. Häufigkeiten der PR-10 Homologe in Abhängigkeit von Gly m 4 Sensibilisierungsstatus

Bei den 1380 Patienten waren 30,6% (422/1380) der Patienten gegen Gly m 4 sensibilisiert. Bei jedem dieser Patienten (100%) mit Gly m 4 Sensibilisierung lag gleichzeitig auch eine Sensibilisierung für Bet v 1 (72/72), Cor a 1 (106/106) und Ara h 8 (40/40) vor, falls diese bestimmt wurden.

Bei den Patienten ohne Gly m 4 Sensibilisierung, 69,4% (958/1380) der Population, lag nur bei 31,9% (22/69) eine Sensibilisierung für Bet v 1, 31,3% (21/67) für Cor a 1 und keine Sensibilisierung (0/28) für Ara h 8 vor, falls diese bestimmt wurden.

### 3.2.3.1 Boxplot für alle Patienten mit der Sensibilisierung für PR-10 Homologe

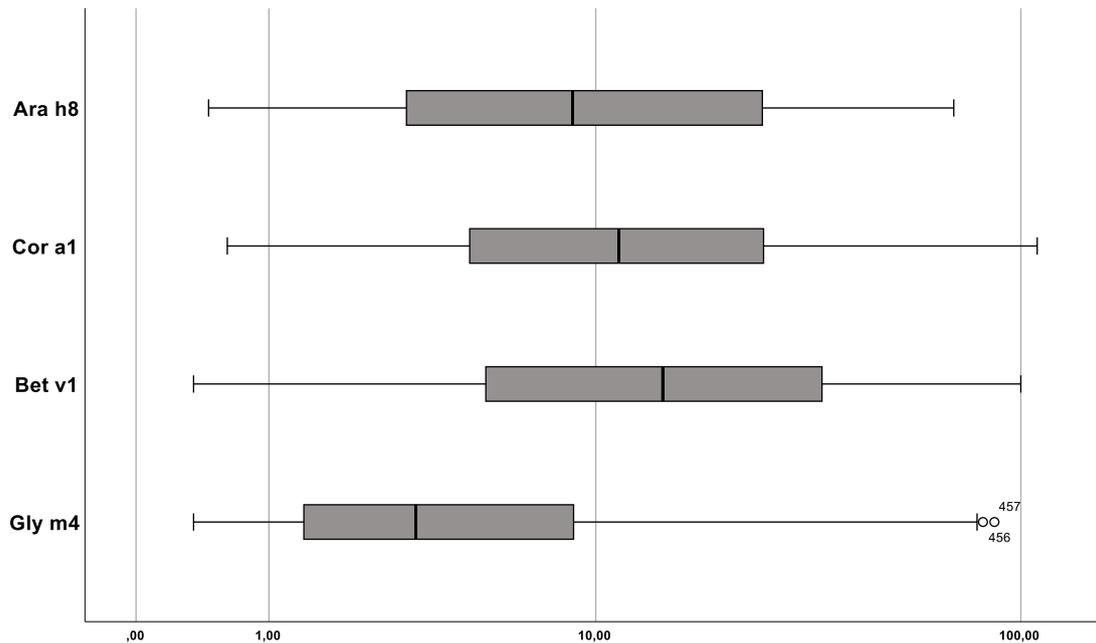


Abbildung 26 Boxplot für Patienten mit Sensibilisierung für PR-10 Homologe Ara h 8 (n=40), Cor a 1 (n=127), Bet v 1 (n=94) und Gly m 4 (n=422) in [kU/l]

Abschließend wurden die Titer der sIgE-Antikörper der PR-10 Homologe in einem Boxplot mit logarithmischer Skala in kU/l dargestellt. Es wurden nur die Patienten berücksichtigt, die auch eine Sensibilisierung für die entsprechende Allergenkomponente vorweisen.

Die Patienten mit Gly m 4 Sensibilisierung (n=422) hatten im Median einen Titer von 3,3 kU/l, Minimum war 0,35 kU/l und Maximum 87,0 kU/l. Die 25. Perzentile lag bei 1,4 kU/l, die 75. Perzentile lag bei 8,8 kU/l.

Patienten mit Bet v 1 Sensibilisierung (n=94) hatten im Median einen Titer von 14,6 kU/l, Minimum war 0,35 kU/l und Maximum 100 kU/l. Die 25. Perzentile lag bei 5,2 kU/l, die 75. Perzentile lag bei 34,9 kU/l.

Patienten mit Cor a 1 Sensibilisierung (n=127) hatten im Median einen Titer von 11,4 kU/l, Minimum war 0,61 kU/l und Maximum 109,0 kU/l. Die 25. Perzentile lag bei 4,7 kU/l, die 75. Perzentile lag bei 25,7 kU/l.

Patienten mit Ara h 8 Sensibilisierung (n=40) hatten im Median einen Titer von 8,8 kU/l, Minimum war 0,46 kU/l und Maximum 70,2 kU/l. Die 25. Perzentile lag bei 3,1 kU/l, die 75. Perzentile lag bei 26,3 kU/l.

### 3.3 Monosensibilisierungen

#### 3.3.1 Prävalenzen von Monosensibilisierungen

In dieser Studienpopulation waren von den 837 Patienten, die im Atopie-Pricktest positiv auf die saisonalen Allergene waren, insgesamt 24,4% (204/837) für genau ein Profil monosensibilisiert. Das sind 14,8% (204/1380) der gesamten Studienpopulation. Berücksichtigt wurden dabei Monosensibilisierungen für die Profile Bäume, Gräser und Kräuter, das Profil Esche wurde nicht berücksichtigt.

Eine Monosensibilisierung für Kräuter liegt vor, falls der Pricktest des Patienten positiv für Beifuß und/oder Ambrosia/Ragweed und gleichzeitig negativ für die Profile Bäume (Birke/Hasel) und Gräser (Gras/Roggen) war.

Entsprechend liegt eine Monosensibilisierung für Gräser vor, wenn der Patient im Pricktest positiv für Gras und/oder Roggen war und gleichzeitig negativ für die Profile Kräuter (Beifuß /Ambrosia) und Bäume (Birke/Hasel) war.

Eine Monosensibilisierung für Bäume liegt vor, wenn der Patient im Pricktest positiv für Birke und/oder Hasel war und gleichzeitig negativ für die Profile Kräuter (Beifuß /Ambrosia) und Gräser (Gras/Roggen) war.

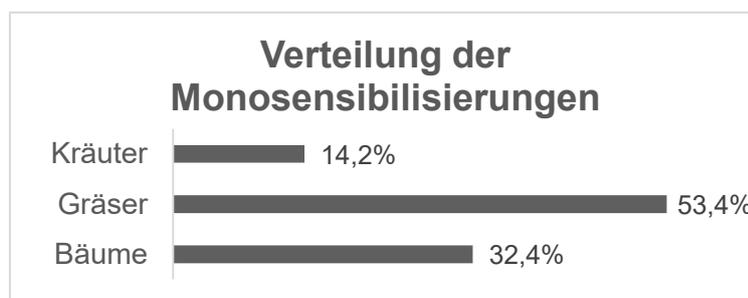


Abbildung 27 rel. Häufigkeiten der Patienten mit Monosensibilisierungen (n=204)

Die Gesamtheit der 204 Monosensibilisierten verteilt sich auf 32,4% (66/204) Monosensibilisierungen für Bäume, 53,4% (109/204) für Gräser und 14,2% (29/204) für Kräuter.

Bei den Monosensibilisierten für Bäume sind 63,6% (42/66) der Patienten gegen Gly m 4 sensibilisiert, für Gräser waren es 3,7% (4/109) und für Kräuter gibt es 0% (0/29) Sensibilisierung gegen Gly m 4.

### 3.3.2 Analyse des Nahrungsmittel-Pricktest bei vorhandener Monosensibilisierung

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse des Nahrungsmittel-Pricktest für Patienten mit Monosensibilisierung untersucht. Dabei wurden nur Patienten berücksichtigt, die neben der Monosensibilisierung auch mindestens eine positive Reaktion im Nahrungsmittel-Pricktest aufweisen.

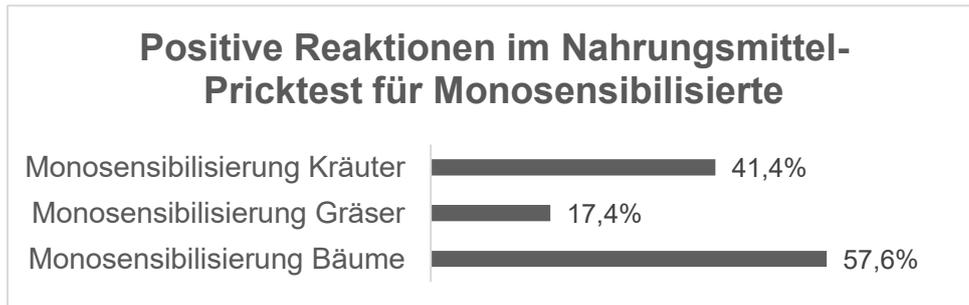


Abbildung 28 rel. Häufigkeiten für Patienten mit mind. einer positiven Pricktest Reaktion im Nahrungsmittel-Pricktest in Abhängigkeit der Monosensibilisierung

Bei den 66 Patienten mit Monosensibilisierungen für Bäume waren bei 57,6% (38/66) der Nahrungsmittel-Pricktest reaktiv. Bei 109 Monosensibilisierungen für Gräser waren bei 17,4% (19/109) Patienten der Nahrungsmittel-Pricktest reaktiv. Bei den 29 Monosensibilisierungen für Kräuter waren 41,4% (12/29) Patienten der Nahrungsmittel-Pricktest reaktiv.

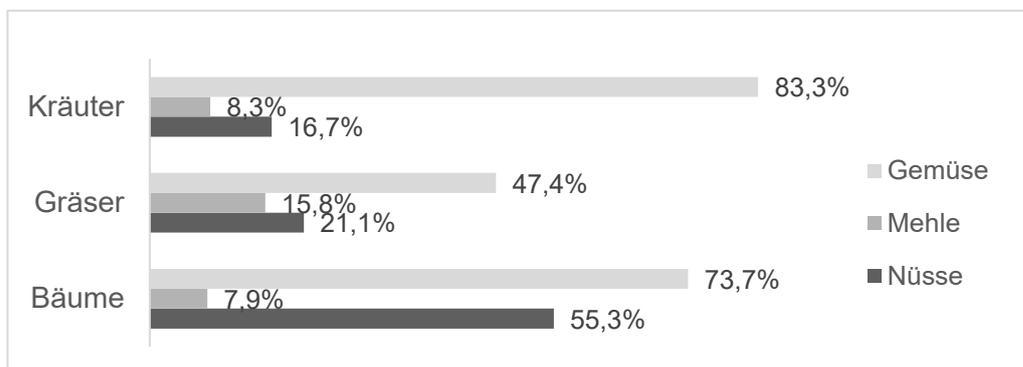


Abbildung 29 rel. Häufigkeiten für die Nahrungsmittel-Profile für Patienten mit mind. einer positiven Pricktest Reaktion im Nahrungsmittel-Pricktest in Abhängigkeit der Monosensibilisierung

Bei den Monosensibilisierten für Kräuter war das Profil Gemüse bei 83,3% (10/12) reaktiv, das Profil Mehle bei 8,3% (1/12) und das Profil Nüsse bei 16,7% (2/12) reaktiv.

Bei den Monosensibilisierten für Gräser war das Profil Gemüse bei 47,4% (9/19) reaktiv, das Profil Mehle bei 15,8% (3/19) und das Profil Nüsse bei 21,1% (4/19) reaktiv.

Bei den Monosensibilisierten für Bäume war das Profil Gemüse bei 73,7% (28/38) reaktiv, das Profil Mehle bei 7,9% (3/38) und das Profil Nüsse bei 55,3% (21/38) reaktiv.

| <b>Mono Bäume</b> | <b>Mono Gräser</b> | <b>Mono Kräuter</b> |
|-------------------|--------------------|---------------------|
| 1. Sellerie       | 1. Sellerie        | 1. Sellerie         |
| 2. Haselnuss      | 2. Erdnuss         | 2. Tomate           |
| 3. Karotte        | 2. Roggenmehl      | 3. Haselnuss        |
| 4. Soja           | 4. Haselnuss       | 3. Soja             |
| 5. Tomate         | 4. Tomate          | 5. Erdnuss          |
| 6. Erdnuss        | 6. Soja            | 5. Karotte          |
| 7. Weizenmehl     | 6. Weizenmehl      | 5. Weizenmehl       |
| 8. Roggenmehl     | 8. Karotte         | 8. Roggenmehl       |

Abbildung 30 Ranking der Einzelallergene aus den Nahrungsmittel-Profile Gemüse, Mehle und Nüsse für Patienten mit mind. einer positiven Reaktion im Nahrungsmittel-Pricktest und Monosensibilisierung für Bäume (n=38), Gräser (n=19) und Kräuter (n=12)

Bei den Monosensibilisierten für Bäume war der Nahrungsmittel-Pricktest bei 57,6% (38/66) der Patienten reaktiv. Unter den Einzelallergenen war Sellerie mit 63,2% (24/38) am häufigsten positiv, gefolgt von Haselnuss 50,0% (19/38) und Karotte 39,5% (15/38). Weniger reaktiv waren Sojabohne 15,8% (6/38), Tomate 13,2% (5/38) und Erdnuss 7,9% (3/38), Weizenmehl 5,3% (2/38) und Roggenmehl 2,6% (1/38).

Bei den Monosensibilisierten für Gräser war der Nahrungsmittel-Pricktest bei 17,4% (19/109) der Patienten reaktiv. Unter den Einzelallergenen war Sellerie mit 42,1% (8/19) am häufigsten positiv, gefolgt von Erdnuss und Roggenmehl mit je 15,8% (3/19). Weniger reaktiv waren Haselnuss und Tomate bei je 10,5% (2/19), Soja und Weizenmehl bei je 5,3% (1/19), Karotte bei 0,0% (0/19).

Bei den Monosensibilisierten für Kräuter war der Nahrungsmittel-Pricktest bei 41,4% (12/29) der Patienten reaktiv. Bei den Einzelallergenen war Sellerie mit 66,7% (8/12) am häufigsten positiv, gefolgt von Tomate 33,3% (4/12). Weniger reaktiv waren Haselnuss und Soja je 16,7% (2/12) und Karotte, Weizenmehl und Erdnuss je 8,3% (1/12). Roggenmehl waren bei 0% (0/12) reaktiv.

### **3.3.3 Venn-Diagramm für Nahrungsmittelallergene bei Monosensibilisierungen**

Um ein Venn-Diagramm für die Monosensibilisierten entwerfen zu können, wurden wie in Punkt 3.3.2 nur die Patienten berücksichtigt, die mindestens eine positive Reaktion im Nahrungsmittel-Pricktest zeigten.

Außerdem wurden zur Erstellung des folgenden Venn-Diagramms nur die Allergene berücksichtigt, die bei den absoluten Häufigkeiten mehr als zwei positive Reaktion zeigten und bei mindestens 10% der Patienten positiv waren.

Bei Patienten mit einer Monosensibilisierung und einem positiven Pricktest im Profil Nüsse (Haselnuss und Erdnuss) wurde zusätzlich auf die unterschiedlichen sIgE-Antikörper geachtet. Falls Antikörper gegen die Speicherproteine (Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3 / Cor a 8, Cor a 9, Cor a 14) in der serologischen Untersuchung positiv war, spricht dies für eine primäre Nussallergie und nicht für eine Pollen-assoziierte Nahrungsmittelallergie. Daher wurden auch diese Patienten mit primärer Allergie in der Erstellung des Schemas nicht berücksichtigt.

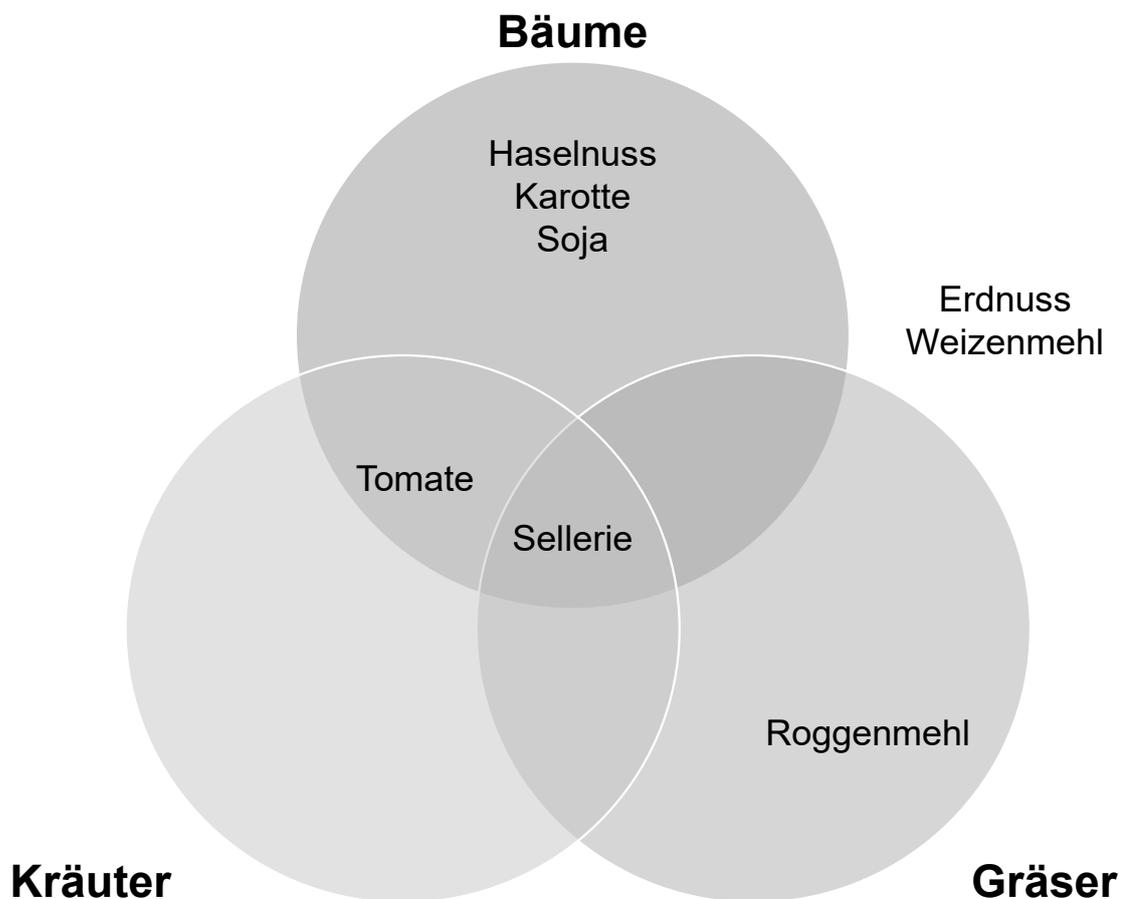


Abbildung 31 Venn Diagramm für Sensibilisierungen im Nahrungsmittel-Pricktest bei vorhandener Monosensibilisierung.

Aus dem Venn-Diagramm lässt sich ablesen, dass Patienten mit einer Monosensibilisierung für Bäume häufig im Nahrungsmittel-Pricktest eine positive Reaktion für Haselnuss, Karotte oder Soja aufweisen. Patienten mit einer Monosensibilisierung für Gräser waren häufig für Roggenmehl sensibilisiert.

Positive Reaktionen im Nahrungsmittel-Pricktest für Tomate kommen häufig bei Monosensibilisierten für Kräuter oder Bäume vor. Positive Reaktionen mit Sellerie sind bei jeder der drei Monosensibilisierungen zu finden. Die Erdnuss und das Weizenmehl können keiner Gruppe im Diagramm zugeordnet werden.

## 4 Diskussion

Ziel dieser Dissertation ist es, den Stellenwert der Hautpricktestung mit dem Sojabohnen-Extrakt für die Diagnostik einer Birkenpollen-assoziierten Nahrungsmittelallergie zu ermitteln und zu klären, ob die stellvertretende Einzeltestung mit der Pricktestlösung Sojabohne zur Diagnosesicherung einer Pollen-assoziierten Nahrungsmittelallergien eine Antwortmöglichkeit auf die immer weniger zugelassenen Testlösungen sein kann. Anschließend werden die Anwendungen des konventionellen Hautpricktests und der Molekulardiagnostik in der Allergologie diskutiert.

### 4.1 Der Weg zur individualisierten Diagnostik

Bergmann et al. (2016) haben beobachtet, dass die Anzahl der Allergien in Deutschland in den letzten Jahrzehnten gleichbleibend auf hohem Niveau liegt. Mit der hohen Prävalenz der Allergien steigt auch die Bedeutung und Relevanz für das Gesundheitssystem. Daher sollte das „Allergieproblem“, laut Bergmann et al. (2016), erkannt und im Fokus bleiben. Eine frühzeitige Diagnostik und ausreichende Versorgung sind dafür notwendig (Schmitz et al., 2017).

Viele Jahre waren Hauttestungen (Prick-, Epikutan- und Intrakutantestung), Gesamt-IgE und der Provokationstest die einzig vorhandenen Diagnostiktools in der Allergologie. Mit der Einführung der serologischen und molekularen Diagnostik gibt es zusätzliche Methoden im Feld der Allergiediagnostik, die zu einer individualisierten Medizin führen können. Mit der molekularen Diagnostik besteht nun die Möglichkeit einer genauen Differenzierung der einzelnen Komponenten einer Allergenquelle. Dieser Fortschritt hilft dem Allergologen bei der Abklärung von Allergien und möglichen Kreuzreaktionen. (Ollert et al., 2016). Jedoch ist ein unkontrollierter breiter Einsatz dieser neuen Methoden weder sinnvoll noch erstrebenswert.

Die Studienpopulation in dieser retrospektiven Studienarbeit beinhaltet Patienten, die sich in der Allergologischen Ambulanz der Universitäts-Hautklinik Tübingen vorgestellt haben. Aufgrund ihrer Einschlusskriterien ist diese Stichprobe nicht repräsentativ und somit sind nur eingeschränkte Rückschlüsse auf die Gesamtpopulation möglich. Bezüglich des Alters und der

Geschlechterverteilung bei den Sensibilisierten zeigt die Studienpopulation in dieser Arbeit jedoch annähernd die gleichen Tendenzen wie die DEGS1-Studie, dem Gesundheitssurvey des RKI, dessen Ergebnisse Haftenberger et al. (2013) präsentierten. In dieser Studienpopulation waren etwas mehr als zwei Drittel der Patienten weiblich (67,8%). Dabei war bei den Frauen seltener eine Reaktion im Pricktest zu verzeichnen (68,4%) als bei den Männern (75,1%). Diese Tendenz konnte auch im Gesundheitssurvey DEGS1 beobachtet werden, welcher nur die Serologie als Grundlage nutzte. Die Studienpopulation im Survey, bei denen IgE-Antikörper bestimmt wurden, bestand zu 52% aus Frauen und zu 48% aus Männern. Der Survey zeigte bei 51,8% der Männer und bei 45,3% der Frauen mindestens eine Sensibilisierung. Beim Vergleich beider Populationen erkennt man, dass bei 42,8% der Patienten im Pricktest in dieser Studienpopulation und bei 25,5% der Patienten im Survey mindestens eine Sensibilisierung gegen ein Nahrungsmittel nachweisbar war. Im Survey waren 1,7% und in dieser Studienarbeit 2,2% ausschließlich gegen Nahrungsmittel sensibilisiert.

Nicht nur die steigenden Prävalenzen an Allergien, sondern auch die individuellen Ernährungsgewohnheiten können in Zukunft die Allergologen vor eine große Herausforderung stellen. Jede Mahlzeit ist eine komplexe Zusammensetzung aus potenziellen Allergenen, die je nach Ernährungsstil, ethischer Überzeugung oder kultureller Herkunft ein sehr breites Spektrum annehmen kann. Hier wird eine gewisse Expertise in der Abklärung einer Allergie benötigt, die sich an den einzelnen Patienten anpassen kann.

Um die voraussichtlich steigende Patientenzahl demnächst adäquat versorgen zu können, schlägt die EAACI neben der Anamnese und klinischen Untersuchung, eine individualisierte Diagnostik und Therapie der Allergien vor, einhergehend mit einem sinnvollen Einsatz der vorhandenen Diagnostiktools (Matricardi et al., 2016).

Es gibt Vor- und Nachteile, welche der serologischen Diagnostik und der Hautpricktestung anhaften und auch gewisse Situationen, in denen ein Einsatz angebracht oder aber überflüssig ist. In den folgenden Abschnitten sollen nun

beide Tools miteinander verglichen werden und der Einsatz bei den Birkenpollen-assoziierten Nahrungsmittelallergien im Rahmen einer individualisierten Medizin diskutiert werden.

#### **4.2 Möglichkeiten und Limitationen der serologischen Diagnostik**

Die Einführung der serologischen Diagnostik hat das Portfolio des Allergologen um ein Ex-vivo Diagnostiktool erweitert. Das Unternehmen Thermo Fisher Scientific bietet in Deutschland molekulare und serologische Diagnostiktests an. Auch die Universitäts-Hautklinik benutzt in ihrem Allergielabor für den Nachweis von IgE das Diagnostik-System ImmunoCAP dieses Herstellers. Aktuell gibt es für 591 Allergene die Möglichkeit, IgE-Antikörper zu bestimmen. Darunter 252 Nahrungsmittelallergene, von denen 66 zu den tierischen Produkten, 141 zu den pflanzlichen Produkten und 45 Sonstige gezählt werden. Nach dem aktuellen Katalog des Herstellers können zurzeit bei 16 Nahrungsmitteln die Einzelkomponenten differenziert werden. (Thermo-Fisher-Scientific, 2021)

Zu der aktuellen Innovation in der Allergiediagnostik gehört auch die Micro-Array Chipdiagnostik, hier können bis zu 100 Allergene gleichzeitig getestet werden (Renz et al., 2010). Dies kann als breites Screening-Verfahren gesehen werden, führt jedoch zu einer ausgesprochen großen Anzahl an Ergebnissen, die in ihrer Gesamtheit durch eine allergologische Expertise richtig eingeordnet und interpretiert werden müssen, da es sonst zu Fehlinterpretationen kommt. Diese Chipdiagnostik kommt aufgrund von Kosten und fehlender Zulassung nicht standardmäßig zum Einsatz. (Bird et al., 2015, Biedermann, 2018)

Die molekulare Diagnostik kann den Allergologen in der Diagnosestellung, zum Beispiel bei der Bewertung der Erdnussallergie, unterstützen. Hier liefert das Resultat der molekulare Differenzierung, neben der Anamnese und Pricktestung, einen hohen Beitrag zur individualisierten Medizin (Treadler and Simon, 2017). Wie Treadler and Simon (2017) berichten, wurden in der Erdnuss die Komponenten Ara h 1, Ara h 2 und Ara h 3 als High-Risk Proteine identifiziert, die beim Patienten häufig zu schweren Symptomen bis hin zu Anaphylaxie führen können. Dem gegenüber steht das Low-Risk Protein Ara h 8, welches zur PR-10 Gruppe gehört. Mittels molekularer Differenzierung kann

nun aufgeschlüsselt werden, gegen welche der oben genannten Erdnusskomponenten Antikörper im Blut vorliegen oder aber auch fehlen. Falls nur Antikörper gegen Ara h 8 vorliegen und Antikörper gegen die High-Risk Proteine fehlen, kann dies ein Hinweis sein, dass bei Exposition mit der Erdnuss es zu mildereren Symptomen führen kann (Asarnoj et al., 2010). Anhand dieser genauen molekularen Aufschlüsselung kann nun der Sensibilisierungsweg einer Erdnussallergie demaskiert werden. Es lässt sich nun die Frage beantworten, ob die Allergie aufgrund einer Kreuzreaktion mit Birkenpollen entstanden ist oder eine genuine Erdnussallergie gegen die stabilen Speicherproteine Ara h 1, Ara h 2 oder Ara h 3 vorliegt (Lange et al., 2015b). Nach Beantwortung dieser Fragestellung kann der Allergologe dem Patienten nun eine zielgerichtete Beratung und auch Prävention anbieten. Er kann nun unterscheiden, ob ein geringes oder hohes Risiko für eine Anaphylaxie besteht und die Therapie, auch hinsichtlich der Notwendigkeit von Notfallmedikamenten, individuell anpassen.

Im Blick auf die Erdnussdiagnostik, konnte in dieser Studienpopulation gezeigt werden, dass hauptsächlich Sensibilisierungen gegen Low-Risk Ara h 8 mit 58,8% vorliegen. Sensibilisierungen gegen die High-Risk Speicherproteine (Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3) wurden nur bis maximal 15,9%, im diesem Fall Ara h 3, nachgewiesen. Dies lässt vermuten, dass die meisten Erdnussallergien hauptsächlich aufgrund einer Kreuzreaktionen mit Birkenpollen entstehen.

Ähnlich wie bei der Erdnuss können auch die einzelnen Komponenten bei der Haselnuss bestimmt werden. In der hier geprüften Studienpopulation waren Sensibilisierungen gegen das PR-10 Homolog Cor a 1 mit 73,4% führend, im Vergleich zu 13,8% bei Cor a 9 und 8,2% bei Cor a 14. Cor a 9 und Cor a 14 sind Marker für eine primäre Sensibilisierung und assoziiert mit einem erhöhtem Risiko für schwerere allergische Reaktionen (Lange et al., 2015a).

Zusätzlich konnten in dieser Studienpopulation hauptsächlich IgE-Antikörper gegen die PR-10 Gruppe gefunden werden (vgl. Abb.19), Bet v 1: 66,7%; Cor a 1: 73,4%; Ara h 8: 58,8% und Gly m 4: 30,6%. Dies gibt einen starken Hinweis auf die Bedeutung der Birkenpollen-assoziierte Kreuzreaktionen und

zeigt auch, dass in der Gruppe der PR-10 Homologe Sensibilisierungen mit dem Sojabohnenallergen Gly m 4 in dieser Studienpopulation am seltensten auftreten.

Weiterhin konnte beobachtet werden, dass häufiger Antikörper gegen die Gesamt-Extrakte der Birkenpollen, Erdnuss und Haselnuss im Vergleich zu ihren einzelnen Komponenten vorhanden waren (vgl. Abb.19). Dem gegenüber steht interessanterweise, dass in der Studienpopulation bei der Testung der Sojabohne und ihrer Komponente häufiger eine Gly m 4 Sensibilisierung (30,6%) als eine Sensibilisierung gegen den Gesamtextrakt der Sojabohne (19,6%) zu finden war. Auch die sIgE-Titer bei Gly m 4 waren höher als bei dem Gesamtextrakt (vgl. Abb. 23). Dieses Ergebnis war auch in der DEGS1-Studie zu verzeichnen, hier waren mehr Sensibilisierung gegen Gly m 4 (10,3%) als gegen die Sojabohne (3,7%) vorhanden (Haftenberger et al., 2013). Es muss jedoch bedacht werden, dass eine Sensibilisierung, welche In-Vitro nachgewiesen wurde, nicht zwangsläufig eine klinische Relevanz hat. Patienten bei denen laborchemisch eine Sensibilisierung vorliegt, können bei Exposition mit dem Allergen komplett asymptomatisch bleiben. (Renz et al., 2010)

Auch die Vielfalt der Lebensmittel und Ernährungstypen zeigt der molekularen Diagnostik ihre Grenzen auf. So kann zum Beispiel nicht jedes erdenkliche Allergen getestet werden. In dem Katalog für sIgE der Firma Thermo Fisher gibt es nur eine geringe Anzahl verfügbarer Allergene. Diese bilden natürlich nicht die gesamte Bandbreite aller Lebensmittel ab, welche weltweit konsumiert werden. Im Bereich der Nahrungsmittel gibt es nur 252 Allergene, worunter 141 Allergene pflanzlichen Ursprungs sind. Von diesen 141 pflanzlichen Allergenen können aktuell nur für 12 pflanzliche Allergenequellen die einzelnen Komponenten getestet und differenziert werden: Sesamsamen, Weizen, Sellerie, Soja, Apfel, Kiwi, Pfirsich, Cashewnuss, Erdnuss, Haselnuss, Paranuss und Walnuss. (Thermo-Fisher-Scientific, 2021)

Ein weiteres Manko der serologischen Allergiediagnostik ist, dass es erhebliche quantitative Abweichungen zwischen den 4 Hauptanbietern für sIgE-Tests gibt. Wie Wojtalewicz et al. (2017) herausgefunden haben, weichen die Ergebnisse

im Rahmen von Ringversuchen zwischen den Jahren 2010 und 2015 stark voneinander ab und waren teilweise ohne Korrektur gleichbleibend enttäuschend. Durch diese Beobachtungen wird natürlich die Beurteilung der Ergebnisse der Molekulardiagnostik erschwert. Die Ergebnisse müssen daher immer hinterfragt und auch auf eine klinische Relevanz geprüft werden.

Ein weiterer Nachteil sind Störfaktoren wie zum Beispiel die Kohlenhydratepitope, oder kurz CCD, welche in den Seitenketten von Glykoproteinen vieler verschiedener Gemüsearten vorkommen. Einige Testsubstrate der In-Vitro-Diagnostik beinhalten auch diese CCDs (Renz et al., 2010). Bei der sIgE-Bestimmung kann es zu falsch-positiven Ergebnissen, infolge von Antikörpern gegen diese Seitenketten, kommen (Altmann, 2016). Diese Anti-CCD-IgE-Antikörper können laborchemisch bestimmt werden, haben jedoch häufig keine klinische Relevanz (Altmann, 2016). Bei bis zu 20% der Patienten mit einer Pollenallergie konnten Anti-CCD-IgE-Antikörper nachgewiesen werden (Worm et al., 2014). Wie Altmann (2016) beschreibt, kann der Einsatz anderer Hauttests, wie zum Beispiel des Pricktests, eine Lösung des CCDs-Problems sein.

### **4.3 Möglichkeiten und Limitationen des Hautpricktest**

Der Einsatz des Hautpricktests ist schon sehr lange Bestandteil der Medizin. Die Erstbeschreibung im Jahr 1924 durch Lewis und Grant wurde durch H. Ebruster 1959 modifiziert und entspricht der heutigen Anwendung (Wüthrich, 2019, Heinzerling et al., 2013). Aufgrund dieser langjährigen Erfahrungen hat sich der Pricktest in Deutschland als ein etabliertes Diagnostiktool manifestiert. Bundesweit ist der Pricktest flächendeckend sehr gut verfügbar und auch in der Durchführung unkompliziert und schnell, wie Hoffmann et al. (2017) Cardona et al. zitiert.

Seit der Einführung neuer gesetzlichen Regelungen werden die industriell hergestellten Diagnostikallergene für den Hautpricktest wie Medikamente eingestuft und benötigen daher nun ein Zulassungsverfahren, welches zuvor nicht notwendig war. In Deutschland ist das PEI, als eine Bundesoberbehörde,

für die Sicherheit und Qualität zuständig und listete die zugelassenen Testlösungen. (Mahler, 2018)

Mit dem Stand am 02.05.2022 sind auf der Internetseite des PEI folgende Testlösungen für die Hautpricktestung gelistet: für 47 Baumpollenallergene, 76 Gräser-/ Getreide-/ Kräuterpollenallergene, 19 Hausstaub- und Vorratsmilbenallergene, 8 Insektengiftallergene, 118 Nahrungsmittelallergene, 26 Schimmel- und Hefepilzallergene, 34 für Tierhaar-/ Tierepithelienallergene und 4 sonstige Testlösungen (Paul-Ehrlich-Institut, 2021). Bei den 118 Nahrungsmittelallergene gibt es mehrere Zulassungen für eine Allergenquelle von unterschiedlichen Herstellern. Aufgrund dieser Doppelungen an Zulassungen gibt es derzeit tatsächlich nur für 83 verschiedene Nahrungsmittel eine Testlösung für den Pricktest. Nicht nur die Quantität der vorhandenen Testlösungen ist begrenzt, sondern auch das Spektrum ist sehr schmal. Gerade im Bereich der Nahrungsmittel (83 Allergenquellen) sind hauptsächlich nur pflanzliche Allergene (50 Allergenquellen) repräsentiert. Fisch, Fleisch und tierische Produkte (33 Allergenquellen) sind hingegen unterrepräsentiert. (Paul-Ehrlich-Institut, 2021)

Leider deutet der Trend darauf hin, dass demnächst weitere Testlösungen nicht mehr zur Verfügung stehen werden (Klimek, 2013). Falls es zu dieser Situation kommt, dass keine Testlösungen für eine vermutete Allergenquelle auf dem Markt verfügbar sind, muss in der allergologischen Routinediagnostik vom bisherigen Vorgehen abgewichen werden. Wenn der Allergologe trotzdem eine In-Vivo-Testung durchführen möchte, dann kann er noch zwischen dem Prick-zu-Prick-Test oder dem Pricktest mit Individualrezepturen abwägen. (Ruëff et al., 2010). Eine Individualrezeptur herzustellen und einzusetzen, benötigt jedoch eine entsprechende Indikation und ist sehr zeit- und kostenaufwendig (Ruëff et al., 2010, Klimek et al., 2020). Für diese selbst produzierten Testlösungen gibt es keine Herstellungsprotokolle, sondern basieren auf eigenen Erfahrungen und werden in Eigenverantwortung eingesetzt. Diese Lösungen werden auch nicht auf Qualität, Wirksamkeit und Verträglichkeit geprüft (Klimek et al., 2020). Daher sollten kommerzielle Testlösungen, falls

diese verfügbar sind, aufgrund von Sicherheit und Präzision immer den Individualrezepturen vorgezogen werden (Ruëff et al., 2010). Leider kann nicht aus jeder Allergenquelle eine sinnvolle und qualitative Pricktestlösung industriell hergestellt werden.

Bei den Pollen-assoziierten Nahrungsmittelallergien gehören Parästhesien gerade nach dem Verzehr von Apfel zu den Hauptsymptomen. (Wüthrich B. and Ballmer-Weber B., 2008, Bergmann et al., 2020). Es wird angenommen, dass ca. 2,5 Mio. Menschen in Deutschland unter einer Apfelallergie leiden (Becker et al., 2021). Eine wichtige Rolle spielt hier das Allergen Mal d1, das Majorallergen des Apfels, welches zu der Gruppe der PR-10 Homologe gehört und dem Bet v 1 Allergen besonders ähnlich ist, da es zu 63% die gleichen Aminosäuresequenzen besitzt (Jäger et al., 2008, Kleine-Tebbe et al., 2015). Obwohl eine Apfelallergie sehr häufig ist, existiert bedauerlicherweise aktuell keine Zulassung für eine Pricktestlösung für Apfel, weil die Apfelallergene sehr instabil sind (Jäger et al., 2008, Paul-Ehrlich-Institut, 2021). Mit dem Prick-zu-Prick-Test besteht wenigstens noch eine Option der in-vivo-Testung, welcher jedoch auch unspezifisch ist (Becker et al., 2021, Worm et al., 2021).

In der vorgelegten retrospektiven Arbeit konnte beobachtet werden, dass 40,6% der Patienten im Pricktest Sensibilisierungen, sowohl im Bereich der Inhalativa als auch bei den Nahrungsmitteln aufwiesen. Bis zu 47,6% der Patienten schilderten zudem auch Symptome einer RCA oder OAS. Die Symptome und die Atopie-Anamnese wurde jedoch lückenhaft in der Patientenakte dokumentiert, sodass die tatsächliche Zahl deutlich höher liegen könnte. Diese Aspekte demonstrieren weiterhin, dass unter den Nahrungsmittelallergien die Birkenpollen-assoziierten Kreuzreaktionen, welche mit den Symptomen einer RCA oder OAS verknüpft sind, einen hohen Stellwert einnehmen.

Im Portfolio des Nahrungsmittel-Pricktests, der in dieser Studie genutzt wurde, gibt es einige Pricktestlösungen, die in ihrer Spezifität eingeschränkt sind. Der Pricktest mit Sellerie war in dieser retrospektiven Arbeit häufig positiv, bei insgesamt 64,5% der Studienpopulation. Dies kann mit den verschiedenen Sensibilisierungswegen zusammenhängen. Ein Weg der Sensibilisierung geht

über die Pollen der Birke (häufig) oder des Beifußes (seltener) (Jäger et al., 2008, Ballmer-Weber and Hoffmann-Sommergruber, 2011, Worm et al., 2021). Bisher wurde noch keine pollenunabhängige Sensibilisierungsweg für Sellerie beschrieben (Ballmer-Weber and Hoffmann-Sommergruber, 2011). Außerdem sind weitere Kreuzreaktionen für die Sellerie mit Gewürzen wie Anis oder Kümmel, mehreren Gemüsesorten und auch Obstsorten, besonders Apfel, beschrieben worden (Jäger et al., 2008). Die Testung mit Sellerie gibt aufgrund vieler möglichen Kreuzreaktionen nur eine sehr unspezifische Aussage und eine positive Reaktion sollte immer mithilfe der Anamnese auf eine klinische Relevanz kontrolliert werden (Worm et al., 2021).

Ein weiterer Teilaspekt dieser Dissertationsarbeit ist es, bei Monosensibilisierungen mit den inhalativen Allergengruppen Bäume, Kräuter und Gräser ein Muster im Nahrungsmittel-Pricktest zu finden. 14,8% der Patienten (n=204) dieser Studie wiesen eine Monosensibilisierung auf, dabei waren es zu 53,4% Monosensibilisierung mit Gräser und zu 32,4% mit Bäumen. Erstaunlicherweise zeigten 57,6% der Monosensibilisierten für Bäume und nur 17,4% der Monosensibilisierten für Gräser eine weitere simultane Reaktion im Nahrungsmittel-Prick (vgl. Abb.30). Am häufigsten waren dies Reaktionen in den Profilen Gemüse und Nüsse. Auch hieraus lässt sich ableiten, dass die Birkenpollen-assoziierten Kreuzreaktionen häufig auftreten und dadurch auch eine hohe klinische Bedeutung zukommt. Weiterhin ist bei den Monosensibilisierten wieder auffällig, dass Sellerie sehr unspezifisch reagiert und bei allen drei Gruppen im Ranking an der ersten Stelle steht (vgl. Abb.32). Bei der Erstellung des Venn-Diagramm (vgl. Abb.33) wurden Haselnuss, Karotte und auch Soja den Monosensibilisierten für Bäumen zugeordnet, welches sich mit der Kreuzreaktivität der PR-10-Gruppe erklären lässt, Haselnuss mit Cor a 1, Soja mit Gly m 4 und Karotte mit Dau c1. Das Roggenmehl konnte den Monosensibilisierten für Gräser zugeordnet werden, welches sich mit der Kreuzreaktivität der Pollen vom Roggen, welcher im Profil Gräser zu finden ist, interpretieren lässt.

Aus den Ergebnissen der Monosensibilisierung lassen sich auch einige Konsequenzen für den klinischen Alltag ableiten. Bei Monosensibilisierten mit bestimmten Inhalativa sollte eine weitere zielgerichtete Anamnese oder auch ein Sensibilisierungsnachweis für bestimmte Nahrungsmittel, welche zum Beispiel oben genannt wurden, geprüft und diskutiert werden, da häufig Ko-Sensibilisierungen im Nahrungsmittelbereich bestehen.

Das Weizenmehl und erstaunlicherweise auch die Erdnuss konnte in der Erstellung des Venn-Diagramm keiner Monosensibilisierungsgruppe zugeordnet werden. Dies könnte sehr wahrscheinlich mit der geringen Größe dieser Subpopulationen zusammenhängen oder aber auch darauf hinweisen, dass eine Erdnussallergie nicht häufig aufgrund von Kreuzreaktionen entsteht.

Klimek hat bereits 2013 vor der zurückgehende Anzahl der zugelassenen Pricktestlösungen gewarnt, daher wurde nun ein Blick darauf gerichtet, welche Testlösungen aktuell noch erwerblich sind. Laut PEI sind neben Allergopharma mit 51 Zulassungen im Bereich der Pricktestlösungen für Nahrungsmittel, Bencard mit 36 und ALK mit 19 die beiden nächstgrößeren Hersteller. Wenn man nun in die Bestellformular dieser drei Hersteller blickt, fällt einem auf, dass das breite Spektrum an zugelassenen Pricktestlösungen nicht bestellt werden kann. Der größte Produzenten Allergopharma und auch Bencard bietet aktuell überhaupt keine Testlösungen für Nahrungsmittel in ihrem Bestellformular an. Lediglich ALK-Abelló bietet noch 8 Pricktestlösungen für Nahrungsmittel an, wovon nur die Erdnuss und Sojabohne zu den Birkenpollen-assoziierten Nahrungsmittel gehören. (vgl Abb 33,34,35). Die anderen kleineren Hersteller wie Leti-Pharma, HAL Allergie und Roxal besitzen laut dem PEI neben der Haselnuss und Erdnuss nur Zulassungen für Nahrungsmittel-Testlösungen an, die nicht zu den Birkenpollen-assoziierte Nahrungsmittel zählen. Somit ist aktuell neben der Sojabohne und den beiden Baumüssen keine andere Testlösung für die Birkenpollen-assoziierte Nahrungsmittel auf dem Markt verfügbar. Die Testlösungen der Baumüsse werden zur Abklärung der häufig bedrohlichen primären Nahrungsmittelallergie genutzt, somit ist die Sojabohne

der einzige Stellvertreter der sekundären Nahrungsmittelallergie in den Augen der Pharmabranche.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde daher untersucht, inwiefern die Testlösungen der Sojabohne zur Diagnostik der sekundären Nahrungsmittel sichere Ergebnisse liefert. Bei Betrachtung der Ergebnisse dieser Doktorarbeit fällt auf, dass die Sojabohnen Pricktestlösung eine geringe Reaktivität besitzt. Bei allen 422 Patienten, bei denen die eine Gly m 4 Sensibilisierung vorlag, hatten nur 32,2% auch eine positive Reaktion im Pricktest auf die Sojabohne. Bei den 67 Patienten mit total Sojabohne-Sensibilisierung waren es hingegen 35,8%. Entsprechend konnten Beyer et al. (2012) zeigen, dass die kommerzielle Sojabohnen Pricktestlösungen zum Nachweis einer Sojaallergie schwächer als der Prick-zu-Prick-Test mit einem Sojadrink ist.

Auch bei der Betrachtung der Subpopulation in dieser Arbeit, genauer gesagt Patienten mit positiven Pricktest für Birke und einer Gly m 4 Sensibilisierung, welches für eine Birkenpollen-assoziierte Nahrungsmittelallergie spricht, konnte im Nahrungsmittel-Pricktest ein sehr heterogenes Sensibilisierungsmuster beobachtet werden. Am häufigsten waren positive Reaktionen in den Profilen Gemüse (77,8%) und Nüsse (54,4%) erfasst. Trotz Gly m 4 Sensibilisierung war die Sojabohne im Ranking der Einzelallergene in dieser Subpopulation nur auf Rang 4 mit 32,9% anzutreffen, hinter Sellerie, Haselnuss und Karotte, die bekanntlich auch PR-10 Homologe besitzen. Die Sojabohne wurde im Venn-Diagramm den Monosensibilisierung für Bäume zugeordnet werden, jedoch war auch hier die Haselnuss oder Karotte häufiger positiv.

Zusammenfassend sollte man dem Einsatz der Pricktestlösung Sojabohne zur Detektion einer Birkenpollen-assoziierten Nahrungsmittelallergie einen nicht zu hohen Stellenwert zuordnen. Abschließend kann festgestellt werden, dass die alleinige Pricktestung mit der Sojabohne für die Diagnostik der Birkenpollen-assoziierte Nahrungsmittelallergie eher ungeeignet ist, da diese Testlösung eine geringe Reaktivität als andere Testlösungen, wie Karotte, Sellerie oder Haselnuss aufweist.

## 5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Zur Diagnosesicherung einer Birkenpollen-assoziierten Nahrungsmittelallergie werden im klinischen Alltag zwei Sensibilisierungstests verwendet, der Hautpricktest und der serologische Nachweis von Antikörpern. Aufgrund möglicher Kreuzreaktionen sollte bei der Anamnese gezielt auf bestimmte Lebensmittel wie Soja oder Apfel eingegangen werden. Bei der individualisierten Diagnostik von Allergien ist für die Europäische Akademie für Allergologie und klinische Immunologie der Pricktest neben der Patientenanamnese und körperlichen Untersuchung essenziell. Die Akademie empfiehlt keinen ausgedehnten, umfangreichen Einsatz der molekularen Diagnostik, sondern eher eine zielgerichtete, auf den Patienten angepasste Anwendung. Dabei soll die molekulare Untersuchung im Rahmen eines ‚U-shaped‘ Algorithmus erst nach Anamnese, körperliche Untersuchung und Hauttestung erfolgen. (Matricardi et al., 2016) Der Pricktest hingegen liefert schnelle Ergebnisse, die auch in Screeningtests genutzt werden können.

Nach Gesetzesänderungen auf europäischer und nationaler Ebene werden Diagnostikallergene für Pricktests gegenwärtig als Arzneimittel deklariert und erfordern nach dem Arzneimittelgesetz in Deutschland eine Zulassung. Seither verringert sich das Angebot an Diagnostikallergenen, wie Klimek et al. bereits 2020 berichtet haben. Unter anderem führen die Hersteller hierfür betriebswirtschaftliche Gründe an.

Erschreckenderweise sind aktuell lediglich die Sojabohne und die Baumnüssen Haselnuss und Erdnuss auf dem Deutschen Markt für Diagnostikallergene erwerblich. Die Allergologen verwenden aktuell die letzten Restbestände der übrigen Pricktestlösungen, welche aktuell nicht mehr verfügbar sind.

Diese schlechte Versorgungslage ist sowohl für den Arzt als auch für den Patienten eine zutiefst unbefriedigende Gesamtsituation. Dem Allergologen sind in der Zukunft daher die Hände im Bereich der Diagnostik und Therapie gebunden. Mit dem Prick-zu-Prick-Test und dem Einsatz von Individualrezepturen bleiben letzte aufwendige und nicht standardisierte Alternativen zur Diagnostik bestehen. Die Versorgung und Beratung der

Patienten mit Allergien wird darunter leiden. Falls sich ein Patient zur Abklärung einer Pollen-assoziierten Nahrungsmittelallergie vorstellt und die Möglichkeit der ausführlichen Pricktestdiagnostik nicht mehr gegeben ist, so bleibt dem Allergologen keine andere Chance, als den Patienten zur Durchführung einer ausgedehnte hypoallergene Diät zu beraten. Bei dieser wird die komplette Breite an assoziierten Nahrungsmitteln gemieden und der Speiseplan nur schrittweise um potenzielle Allergenquellen erweitert, bis ein allergieauslösendes Lebensmittel gefunden wird. Die Herstellung und Verwendung von Individualrezepturen zur Diagnostik für alle verdächtigen Nahrungsmittel würde das Arbeitspensum und den Aufwand in der Allergologischen Ambulanz weitaus übersteigen. Die Bestimmung von Antikörpern sollte als ergänzendes Diagnostiktool eingesetzt werden. Eine Studie konnte nämlich zeigen, dass die diagnostische Genauigkeit durch den Einsatz der molekularen Diagnostik bei Birkenpollen-assoziierten Nahrungsmittelallergien nicht erhöht werden konnte (Tolkki et al., 2013).

In dieser retrospektiven, deskriptiven Dissertation wurden Daten aus der elektronischen Patientenakte von 1380 Patienten erhoben und analysiert, die sich in der allergologischen Ambulanz der Universitäts-Hautklinik Tübingen zwischen 2010 und 2019 vorgestellt haben. Dabei wurden verschiedene Subpopulationen mit bestimmten Merkmalen in Pricktest und Serologie ausgewählt, die Testergebnisse in Korrelation gesetzt und relative Häufigkeiten verglichen. Auf Grundlage dieser Daten wurde die Einzeltestung mit der Sojabohnen Pricktestlösung diskutiert und beurteilt.

Wie dem Ergebnis teil dieser Dissertation zu entnehmen ist, reagiert der Nahrungsmittel-Pricktest bei Patienten mit positiven Birke Pricktest und Gly m 4 Sensibilisierung sehr heterogen. In dieser Subpopulation waren nur 32,9 % der durchgeführten Pricktests mit Sojabohne positiv. Gleichzeitig reagieren die Pricktests mit anderen Lebensmitteln wie Sellerie (63,4%), Haselnuss (49,8%) und Karotte (45,1%) deutlich häufiger. Dieselbe Tendenz konnte auch bei Patienten mit positivem Birke Pricktest und total Sojabohne Sensibilisierung beobachtet werden, bei denen auch Sellerie und Haselnuss häufiger reagierten.

In einer anderen Subanalyse für Erdnuss, Haselnuss und deren Allergenkomponenten wurde gezeigt, dass der korrespondierende Pricktest häufiger bei Patienten mit Sensibilisierung für die Speicherproteinen Ara 1 (64,7%), Ara h 2 (46,3%), Ara h 3 (76,9%) und Cor a 9 (85,0%), Cor a 14 (91,7%) positiv ausfiel als bei Patienten mit Sensibilisierungen für die PR-10 Homologe Ara h 8 (42,5%) und Cor a 1 (67,7%). Ebenso war der Pricktest mit Sojabohne nur bei 32,2% der Patienten mit Sensibilisierung für Gly m 4 positiv und nur bei 35,8% der Patienten mit total Sojabohne Sensibilisierung. Die Betrachtung des Nahrungsmittel-Pricktest von Monosensibilisierten für Bäume, Kräuter und Gräser zeigt eine Unspezifität der Pricktestung mit Sellerie, welche bei allen drei Gruppen der Monosensibilisierung häufig vorkommt. Häufig positive Reaktionen mit Haselnuss, Karotte und Sojabohne waren im Nahrungsmittel-Pricktest von Monosensibilisierten für Bäume zu finden.

In der Zusammenschau aller Ergebnisse erkennt man, dass die Testlösung der Sojabohne trotz serologischer Sensibilisierung für Gly m 4 oder total Sojabohne häufig keine positive Reaktion hervorruft. Gleichzeitig sind andere Testlösungen, welche auch PR-10 Homologe enthalten, deutlich reaktiver. Zusammenfassend kann vermutet werden, dass die alleinige Testung mit der Pricktestlösung Sojabohne zum Nachweis einer Birkenpollen-assoziierten Nahrungsmittelallergie ungeeignet ist. Der Schwerpunkt in der Diagnostik sollte daher nicht allein auf die Testung mit der Sojabohne gelegt werden. Ein breites Spektrum an Pricktestlösungen ist neben der molekularen Diagnostik für die Beratung, Behandlung und Begleitung der Patienten im allergologischen Setting essenziell.

Die Frage, ob die molekulare Diagnostik den bisher gut bewährten Pricktest ablösen kann, ist klar abzulehnen. Die Vorteile der Anwendung eines Pricktests überwiegen und die Präzision der molekularen Diagnostik ist eingeschränkt. Es ist jedoch wichtig zu erwähnen, dass beide Tests lediglich eine Aussage über den Sensibilisierungsstatus erlauben. Die klinische Relevanz positiver Testergebnisse lässt sich nur durch die Anamnese oder weitere Provokationstests bestätigen. (Worm et al., 2021)

Diese Dissertation hat gezeigt, dass die Birkenpollen-assoziierten Nahrungsmittelallergien im Pricktest sehr heterogen und unspezifisch reagieren. Die alleinige Pricktestung mit Sojabohne, als Stellvertreter für die Gruppe der PR-10 Homologe, ist zur Abklärung einer Birkenpollen-assoziierten Nahrungsmittelallergie ungeeignet und nicht patientenfreundlich. Außerdem sind die Sensibilisierungsstatus andere Nahrungsmittel ebenso interessant und die dazugehörigen Testlösungen deutlich reaktiver als die Sojabohne. Daher sollten alle bereits zugelassenen Testlösungen weiterhin verfügbar bleiben und die Erwerblichkeit der übrigen Testlösungen ermöglicht werden, um ein breites Spektrum an Pricktestlösungen aufrecht zu erhalten, wie auch Cardona et al. (2018) fordern. Nur so kann in Zukunft eine gut angepasste Diagnostik und Therapie für Patienten mit Nahrungsmittelallergien gewährleistet werden.

## 6 Literaturverzeichnis

- ALTMANN, F. 2016. Coping with cross-reactive carbohydrate determinants in allergy diagnosis. *Allergo Journal International*, 25, 98-105.
- ASARNOJ, A., MOVERARE, R., OSTBLOM, E., POORAFSHAR, M., LILJA, G., HEDLIN, G., VAN HAGE, M., AHLSTEDT, S. & WICKMAN, M. 2010. IgE to peanut allergen components: relation to peanut symptoms and pollen sensitization in 8-year-olds. *Allergy*, 65, 1189-95.
- BALLMER-WEBER, B. K. & HOFFMANN-SOMMERGRUBER, K. 2011. Molecular diagnosis of fruit and vegetable allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 11, 229-35.
- BALLMER-WEBER, B. K. & WÜTHRICH, B. 2008. Therapie und Prävention. In: JÄGER L., WÜTHRICH B., BALLMER-WEBER B. & VIETHS S. (eds.) *Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen*. 3 ed. Urban & Fischer Verlag
- BECKER, S., BECKER, S., CHEBIB, S., SCHWAB, W., DIEREND, W., ZUBERBIER, T. & BERGMANN, K.-C. 2021. Die Testung von Äpfeln auf ihre Allergenität. *Erwerbs-Obstbau*, 63, 409-415.
- BERGMANN, K.-C., HEINRICH, J. & NIEMANN, H. 2016. Current status of allergy prevalence in Germany: Position paper of the Environmental Medicine Commission of the Robert Koch Institute. *Allergo J Int*, 25, 6-10.
- BERGMANN, K.-C., ZUBERBIER, J., ZUBERBIER, T., ZAPP, J. & HENNEBRÜDER, W. 2020. Apfelallergie – Toleranzentwicklung durch regelmäßigen Konsum allergenarmer Äpfel. Eine Beobachtungsstudie. *Erwerbs-Obstbau*, 62, 267-273.
- BEYER, S., SACK, U. & TREUDLER, R. 2012. Birkenpollenassoziierte Sojaallergie: diagnostische Möglichkeiten und klinische Relevanz/Birch pollen associated soy allergy: possibilities in diagnostic and clinical relevance. *Laboratoriumsmedizin*, 36.
- BIEDERMANN, T. 2018. Grundprinzipien von Allergie- und Intoleranzreaktionen. In: PLEWIG, G., RUZICKA, T., KAUFMANN, R. & HERTL, M. (eds.) *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- BIRD, J. A., CRAIN, M. & VARSHNEY, P. 2015. Food Allergen Panel Testing Often Results in Misdiagnosis of Food Allergy. *The Journal of Pediatrics*, 166, 97-100.e1.
- BRUIJNZEEL-KOOMEN, C., ORTOLANI, C., AAS, K., BINDSLEV-JENSEN, C., BJORKSTEN, B., MONERET-VAUTRIN, D. & WÜTHRICH, B. 1995. Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy*, 50, 623-35.
- CARDONA, V., DEMOLY, P., DREBORG, S., KALPAKLIOGLU, A. F., KLIMEK, L., MURARO, A., PFAAR, O., POPOV, T. A. & HOFFMANN, H. J. 2018. Current practice of allergy diagnosis and the potential impact of regulation in Europe. *Allergy*, 73, 323-327.
- FISCHER, J. & BIEDERMANN, T. 2016. Anaphylaxie. In: BIEDERMANN, T., HEPPT, W., RENZ, H. & RÖCKEN, M. (eds.) *Allergologie*. 2 ed.: Springer.

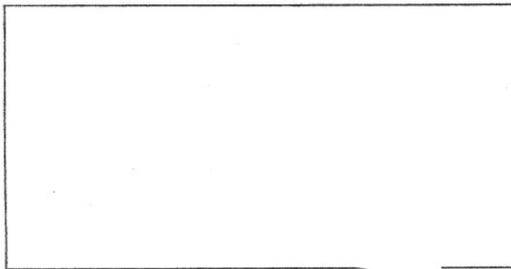
- GÖRING, H. D. 2007. Die passive Übertragung der Soforttyp-Allergie im Selbstversuch durch Carl Prausnitz und Heinz Küstner - ein Meilenstein in der Allergieforschung. *Aktuelle Dermatologie*, 33, 87-91.
- HAFTENBERGER, M., LAUSSMANN, D., ELLERT, U., KALCKLOSCH, M., LANGEN, U., SCHLAUD, M., SCHMITZ, R. & THAMM, M. 2013. Prevalence of sensitisation to aeroallergens and food allergens: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56, 687-97.
- HEINZERLING, L., MARI, A., BERGMANN, K. C., BRESCIANI, M., BURBACH, G., DARSOW, U., DURHAM, S., FOKKENS, W., GJOMARAJ, M., HAAHTELA, T., BOM, A. T., WOHL, S., MAIBACH, H. & LOCKEY, R. 2013. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy*, 3, 3.
- HENZGEN, M., BALLMER-WEBER, B. K., ERDMANN, S., FUCHS, T., KLEINE-TEBBE, J., LEPP, U., NIGGEMANN, B., RAITHEL, M., REESE, I. & SALOGA, J. 2008. Hauttestungen mit Nahrungsmittelallergenen. *Allergo Journal*, 17, 401-406.
- HEPPT, W. & HEPPT, M. 2016. Allergische Erkrankungen in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. In: BIEDERMANN, T., HEPPT, W., RENZ, H. & RÖCKEN, M. (eds.) *Allergologie*. 2 ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag
- HOFFMANN, H. J., DARSOW, U., HOFMAIER, S., KLEINE-TEBBE, J., MATRICARDI, P. M., WEDI, B. & EBERLEIN, B. 2017. Molekulare und Zelluläre Möglichkeiten in der Allergiediagnostik. *LaboratoriumsMedizin*, 41, 159-166.
- JÄGER, L. 2008. Pathogenese. In: JÄGER, L., WÜTHRICH, B., BALLMER-WEBER, B. & VIETHS, S. (eds.) *Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen*. 3. ed.: Urban & Fischer Verlag
- JÄGER, L., VIETHS, S. & REESE, G. 2008. Nahrungsmittelallergene. In: JÄGER, L., WÜTHRICH, B., BALLMER-WEBER, B. & VIETHS, S. (eds.) *Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen*. 3. ed.: Urban & Fischer Verlag
- JOHANSSON, S. G., BIEBER, T., DAHL, R., FRIEDMANN, P. S., LANIER, B. Q., LOCKEY, R. F., MOTALA, C., ORTEGA MARTELL, J. A., PLATTS-MILLS, T. A., RING, J., THIEN, F., VAN CAUWENBERGE, P. & WILLIAMS, H. C. 2004. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol*, 113, 832-6.
- KLEINE-TEBBE, J., BALLMER-WEBER, B., BREITENEDER, H. & VIETHS, S. 2015. Bet v 1 und Homologe: Verursacher der Baumpollenallergie und Birkenpollen-assoziiierter Kreuzreaktionen. In: KLEINE-TEBBE, J. & JAKOB, T. (eds.) *Molekulare Allergiediagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- KLEINE-TEBBE, J., JAPPE, U. & BRANS, R. 2019. Allergene In: KLIMEK, L., VOGELBERG, C. & WERFEL, T. (eds.) *Weißbuch Allergie in Deutschland*. 4 ed.: Springer Medizin.
- KLIMEK, L. 2013. Diagnostika in Not. *Allergo Journal*, 22, 522-522.

- KLIMEK, L., HOFFMANN, H. J., KALPAKLIOGLU, A. F., DEMOLY, P., AGACHE, I., POPOV, T. A., MURARO, A., SCHMID-GRENDELMEIER, P., BONINI, S., BONERTZ, A., MAHLER, V., VIETHS, S., PFAAR, O., ZUBERBIER, T., JUTEL, M., SCHMIDT-WEBER, C., HELLINGS, P. W., DREBORG, S., BONINI, M., BROUGH, H. A., BOUSQUET, J., HOFFMANN-SOMMERGRUBER, K., PALOMARES, O., OLLERT, M., SHAMJI, M. H. & CARDONA, V. 2020. In-vivo diagnostic test allergens in Europe: A call to action and proposal for recovery plan-An EAACI position paper. *Allergy*, 75, 2161-2169.
- LANGE, L., BEYER, K. & KLEINE-TEBBE, J. 2015a. Molekulare Diagnostik bei Allergie gegen Schalenfrüchte. *In: KLEINE-TEBBE, J. & THILO, J. (eds.) Molekulare Allergiediagnostik* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- LANGE, L., BEYER, K. & KLEINE-TEBBE, J. 2015b. Molekulare Diagnostik bei Erdnussallergie. *In: KLEINE-TEBBE, J. & THILO, J. (eds.) Molekulare Allergiediagnostik*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- LANGEN, U., SCHMITZ, R. & STEPPUHN, H. 2013. Prevalence of allergic diseases in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56, 698-706.
- LOMMATZSCH, M., GEIßLER, K., BERGMANN, K. C. & VIRCHOW, J. C. 2017. IgE und Anti-IgE bei Asthma: eine wechselvolle Geschichte. *Pneumologie*, 71, 398-405.
- MAHLER, V. 2018. Testallergene: Aktueller Stand der Verfügbarkeit aus regulatorischer Sicht. *Dermatologie in Beruf und Umwelt*, 66, 140-144.
- MARI, A., BALLMER-WEBER, B. K. & VIETHS, S. 2005. The oral allergy syndrome: improved diagnostic and treatment methods. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 5, 267-273.
- MATRICARDI, P. M., KLEINE-TEBBE, J., HOFFMANN, H. J., VALENTA, R., HILGER, C., HOFMAIER, S., AALBERSE, R. C., AGACHE, I., ASERO, R., BALLMER-WEBER, B., BARBER, D., BEYER, K., BIEDERMANN, T., BILO, M. B., BLANK, S., BOHLE, B., BOSSHARD, P. P., BREITENEDER, H., BROUGH, H. A., CARABALLO, L., CAUBET, J. C., CRAMERI, R., DAVIES, J. M., DOULADIRIS, N., EBISAWA, M., PA, E. I., FERNANDEZ-RIVAS, M., FERREIRA, F., GADERMAIER, G., GLATZ, M., HAMILTON, R. G., HAWRANEK, T., HELLINGS, P., HOFFMANN-SOMMERGRUBER, K., JAKOB, T., JAPPE, U., JUTEL, M., KAMATH, S. D., KNOL, E. F., KOROSEC, P., KUEHN, A., LACK, G., LOPATA, A. L., MAKELA, M., MORISSET, M., NIEDERBERGER, V., NOWAK-WEGRZYN, A. H., PAPADOPOULOS, N. G., PASTORELLO, E. A., PAULI, G., PLATTS-MILLS, T., POSA, D., POULSEN, L. K., RAULF, M., SASTRE, J., SCALA, E., SCHMID, J. M., SCHMID-GRENDELMEIER, P., VAN HAGE, M., VAN REE, R., VIETHS, S., WEBER, R., WICKMAN, M., MURARO, A. & OLLERT, M. 2016. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*, 27 Suppl 23, 1-250.
- OLLERT, M., JAKOB, T. & RENZ, H. 2016. In-vitro-Serumdiagnostik. *In: BIEDERMANN, T., HEPPT, W., RENZ, H. & RÖCKEN, M. (eds.) Allergologie*. 2 ed.: Springer.

- PAUL-EHRLICH-INSTITUT. 2021. *Test-Allergene für Pricktests* [Online]. Available: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/allergene/pricktest/pricktest-node.html;jsessionid=BF60E7D2AD3DDE5810BEFA0368D9FAA9.intranet242> [Accessed 02 May 2022].
- RENZ, H. 2019. Immunologische Grundlagen. In: KLIMEK, L., VOGELBERG, C. & WERFEL, T. (eds.) *Weißbuch Allergie in Deutschland*. 4 ed.: Springer Medizin.
- RENZ, H., BIEDERMANN, T., BUFE, A., EBERLEIN, B., JAPPE, U., OLLERT, M., PETERSEN, A., KLEINE-TEBBE, J., RAULF-HEIMSOTH, M. & SALOGA, J. 2010. In-vitro -Allergiediagnostik. *Allergo J* 19, 110–28.
- RING, J. & MESSMER, K. 1977. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitute. *Lancet*, 1, 466–469.
- RÖSELER, S., BALAKIRSKI, G., PLANGE, J., WURPTS, G., BARON, J. M., MEGAHED, M. & MERK, H. F. 2013. Anaphylaxie auf PR-10-Proteine (Bet v 1-Homologe). *Der Hautarzt*, 64, 890-892.
- RUËFF, F., BERGMANN, K.-C., BROCKOW, K., FUCHS, T., GRÜBL, A., JUNG, K., KLIMEK, L., MÜSKEN, H., PFAAR, O., PRZYBILLA, B., SITTER, H. & WEHRMANN, W. 2010. Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen. *Allergo Journal*, 19, 402-415.
- SCHMITZ, R., KUHNERT, R. & THAMM, M. 2017. 12-Monats-Prävalenz von Allergien in Deutschland. Robert Koch-Institut.
- THERMO-FISHER-SCIENTIFIC 2021. Katalog für ImmunoCAP™ Allergene. THERMO FISHER DIAGNOSTICS. *Beurteilung der Testergebnisse* [Online]. Available: <http://www.immunocapexplorer.com/de/tests-testsysteme/spezifisches-ige> [Accessed 2 May 2022].
- TOLKKI, L., ALANKO, K., PETMAN, L., SKYDTSGAARD, M. B., MILVANG, P. G., SEPPÄLÄ, U. & RANKI, A. 2013. Clinical characterization and IgE profiling of birch (*Betula verrucosa*)--allergic individuals suffering from allergic reactions to raw fruits and vegetables. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 1, 623-31.e1.
- TREUDLER, R. & SIMON, J.-C. 2017. Pollen-related food allergy: an update. *Allergo Journal International*, 26, 273-282.
- TREUDLER, R. & SIMON, J.-C. 2021. Welche Rolle spielt die Allergenimmuntherapie bei Immunglobulin-E-vermittelter Nahrungsmittelallergie? *Der Hautarzt*, 72, 770-775.
- WÖHRL, S. 2016. Die Zukunft der Allergologie: In vivo oder in vitro? *hautnah*, 15, 52-56.
- WOJTALEWICZ, N., GOSEBERG, S., KABRODT, K. & SCHELLENBERG, I. 2017. Six years of INSTAND e. V. sIgE proficiency testing. *Allergo Journal International*, 26, 43-52.
- WORM, M., BEYER, K. & LANGE, L. 2020. Nahrungsmittelallergien - ein Überblick. *Allergo Journal*, 29, 66-71.
- WORM, M., JAPPE, U., KLEINE-TEBBE, J., SCHÄFER, C., REESE, I., SALOGA, J., TREUDLER, R., ZUBERBIER, T., WAßMANN, A., FUCHS, T., DÖLLE, S., RAITHEL, M., BALLMER-WEBER, B., NIGGEMANN, B. & WERFEL, T. 2014. Nahrungsmittelallergie infolge immunologischer Kreuzreaktivitäten mit Inhalationsallergenen. *Allergo Journal*, 23, 16-31.

- WORM, M., REESE, I., BALLMER-WEBER, B., BEYER, K., BISCHOFF, S., BOHLE, B., BROCKOW, K., CLAßEN, M., FISCHER, P., HAMELMANN, E., JAPPE, U., KLEINE-TEBBE, J., KLIMEK, L., KOLETZKO, B., LANGE, L., LAU, S., LEPP, U., MAHLER, V., NEMAT, K., RAITHEL, M., SALOGA, J., SCHÄFER, C., SCHNADT, S., SCHREIBER, J., SZÉPFALUSI, Z., TREUDLER, R., WAGENMANN, M., WERFEL, T. & ZUBERBIER, T. 2021. Update Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien S2k-Leitlinie der DGAKI. 44. Available: <http://dx.doi.org/10.5414/ALX02257>.
- WORM, M., REESE, I., BALLMER-WEBER, B., BEYER, K., BISCHOFF, S. C., CLASSEN, M., FISCHER, P. J., FUCHS, T., HUTTEGGER, I., JAPPE, U., KLIMEK, L., KOLETZKO, B., LANGE, L., LEPP, U., MAHLER, V., NIGGEMANN, B., RABE, U., RAITHEL, M., SALOGA, J., SCHÄFER, C., SCHNADT, S., SCHREIBER, J., SZÉPFALUSI, Z., TREUDLER, R., WAGENMANN, M., WATZL, B., WERFEL, T., ZUBERBIER, T. & KLEINE-TEBBE, J. 2015. Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies. *Allergo Journal International*, 24, 256-293.
- WÜTHRICH, B. 2019. Die Einführung der diagnostischen Hautteste. *Allergologie*, 42, 137-142.
- WÜTHRICH B. & BALLMER-WEBER B. 2008. Klinik der Nahrungsmittelallergien. In: JÄGER, L., WÜTHRICH, B., BALLMER-WEBER, B. & VIETHS, S. (eds.) *Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen*. 3 ed.: Urban & Fischer Verlag

# 7 Anhang



Universitäts-  
Hautklinik

Ärztlicher Direktor  
Prof. Dr. med. M. Röcken

## Allergologie

Leiter: PD Dr. med. Amir Yazdi  
Telefon 07071 29-83471  
Telefax 07071 29-5708

| Atopie-Screening   |                  |                                |                  |                           |    |
|--|------------------|--------------------------------|------------------|---------------------------|----|
| <b>Pricktest</b>   |                  |                                |                  |                           |    |
| <b>Kontrollen</b>  | <b>Prick 20'</b> |                                |                  |                           |    |
| 1. NaCl 0,9%   | Ø                |                                |                  |                           |    |
| 2. Histamindihydrochlorid 0,1%   | ++               |                                |                  |                           |    |
| <b>Pollen, Pilze, Milben, Tierhaare, Latex</b>   |                  |                                |                  |                           |    |
|  | <b>Prick 20'</b> |                                | <b>Prick 20'</b> | <b>Prick 20'</b>          |    |
| 1. Gräsermischung  | +++              | 6. Ragweed/Ambrosia            | Ø                | 11. Hundehaare/-schuppen  | +  |
| 2. Roggen  | +++              | 7. Alternaria alternata        | ++               | 12. Katzenhaare/-schuppen | Ø  |
| 3. Beifuß  | Ø                | 8. Penicillium notatum         | Ø                | 13. Esche                 | Ø  |
| 4. Birke   | +++              | 9. Hausstaubmilbe (D.pter)     | ++               | 14.                       |    |
| 5. Hasel   | +++              | 10. Hausstaubmilbe (D.farinae) | ++               | 15.                       |    |
| <b>Nahrungsmittel-Screening</b>  |                  |                                |                  |                           |    |
| <b>Pricktest</b>   |                  |                                |                  |                           |    |
| <b>Kontrollen</b>  | <b>Prick 20'</b> |                                |                  |                           |    |
| 1. NaCl 0,9%   |                  |                                |                  |                           |    |
| 2. Histamindihydrochlorid 0,1%   |                  |                                |                  |                           |    |
| <b>Nahrungsmittel</b>  |                  |                                |                  |                           |    |
|  | <b>Prick 20'</b> |                                | <b>Prick 20'</b> | <b>Prick 20'</b>          |    |
| 1. Banane  | Ø                | 6. Kabeljau                    | +++              | 11. Sellerie              | ++ |
| 2. Eigelb  | +                | 7. Kuhmilch                    | Ø                | 12. Sojabohne             | Ø  |
| 3. Eiklar  | Ø                | 8. Rindfleisch                 | +                | 13. Tomate                | +  |
| 4. Erdnuss   | Ø                | 9. Roggenmehl                  | +                | 14. Weizenmehl            | Ø  |
| 5. Haselnuss   | +                | 10. Schweinefleisch            | Ø                | 15. Karotte               | Ø  |
| <b>Beurteilung</b> <input type="checkbox"/> Kein Nachweis von Typ I-Sensibilisierungen<br><input type="checkbox"/> Nachweis von Typ I-Sensibilisierungen im Bereich<br><input type="checkbox"/> Baumpollen <input type="checkbox"/> Gräserpollen <input type="checkbox"/> Kräuterpollen <input type="checkbox"/> Pilze <input type="checkbox"/> Milben <input type="checkbox"/> Tierhaare <input type="checkbox"/> Latex <input type="checkbox"/> Bet v1-assoziierte NM<br><input type="checkbox"/> Ei <input type="checkbox"/> Fleisch <input type="checkbox"/> Getreide <input type="checkbox"/> Milch <input type="checkbox"/> Erdnuss <input type="checkbox"/> Fisch<br><input type="checkbox"/> Es besteht Anhalt für atopische Diathese<br><input type="checkbox"/> Es besteht Anhalt für <i>relevante Sensibilisierung</i> auf Nahrungsmittel |                  |                                |                  |                           |    |

FBS/238 - 01/2016 - UDO

Abbildung 32 Beispiel eines Pricktest-Auswertungsbogen, wie er in der Allergologie Ambulanz der Universitäts-Hautklinik Tübingen dokumentiert wird



Formular zurücksetzen

Formular drucken

Formular speichern

### Bestellung von Testpräparaten

Allergopharma GmbH & Co. KG  
21462 Reinbek  
Telefon: 034954 247-155  
Faxbestellungen: 0800 4848500024  
kundenservice.br@dermapharm.com

Kunden-Nr.

Stempel des Bestellers

| Nr.                    | Je Diagnostik-Lösung<br>6,00 o. MwSt. | Prick<br>3 ml | Prov.<br>5 ml |
|------------------------|---------------------------------------|---------------|---------------|
| <b>Kontrollen</b>      |                                       |               |               |
| 901                    | Phys. Kochsalzlösung                  |               |               |
| 902                    | Histamin                              |               |               |
| <b>Bäume</b>           |                                       |               |               |
| 108                    | Birke                                 |               |               |
| 115                    | Erlé                                  |               |               |
| 129                    | Hasel                                 |               |               |
| 110                    | Rotbuche                              |               |               |
| 114                    | Eiche                                 |               |               |
| 116                    | Esche                                 |               |               |
| 152                    | Pappel                                |               |               |
| 168                    | Ulme                                  |               |               |
| 142                    | Linde                                 |               |               |
| 101                    | Robinie                               |               |               |
| 170                    | Weide                                 |               |               |
| <b>Gräser/Getreide</b> |                                       |               |               |
| 006                    | Gräser                                |               |               |
| 015                    | Gräser/Getreide                       |               |               |
| 158                    | Roggen                                |               |               |
| 121                    | Gerste                                |               |               |
| 126                    | Hafer                                 |               |               |
| 173                    | Weizen                                |               |               |

| Nr.            | Je Diagnostik-Lösung<br>6,00 o. MwSt. | Prick<br>3 ml | Prov.<br>5 ml |
|----------------|---------------------------------------|---------------|---------------|
| <b>Kräuter</b> |                                       |               |               |
| 106            | Beifuß, gemeiner                      |               |               |
| 123            | Glaskraut                             |               |               |
| 154            | Short Ragweed                         |               |               |
| 169            | Wegerich                              |               |               |
| 143            | Löwenzahn                             |               |               |
| <b>Milben</b>  |                                       |               |               |
| 708            | Dermatophagoides farinae              |               |               |
| 725            | Dermatophagoides pteronyssinus        |               |               |

| Nr.                  | Je Diagnostik-Lösung<br>12,00 o. MwSt. | Prick<br>3 ml | Prov.<br>5 ml |
|----------------------|--|---------------|---------------|
| <b>Schimmelpilze</b> |  |               |               |
| 400                  | Alternaria tenuis                      |               |               |
| 401                  | Aspergillus fumigatus                  |               |               |
| 412                  | Penicillium notatum                    |               |               |
| <b>Epithelien</b>    |  |               |               |
| 306                  | Hundeepithelien                        |               |               |
| 309                  | Katzenepithelien                       |               |               |
| 314                  | Pferdeepithelien                       |               |               |

Bitte bei Bestellungen die gewünschte Anzahl hinter den einzelnen Allergenen in die weißen Felder eintragen. Für die unterschiedlichen Testlösungen sind gesonderte Spalten angelegt: Prick = Prick-Testlösung, Prov. = Provokationstestlösung mit Pumpdosieraufsatz und 5 Nasenadaptern zur nasalen oder bronchialen Provokation. Bitte tragen Sie in jede Bestellung die Kundennummer ein.  
Ab einem Wert von netto 30,00 € pro Lieferung übernimmt Allergopharma die Versandkosten in Höhe von 7,50 € (netto) bzw. 4,19 € (netto) für ungekühlte Ware. Die aktuellen allgemeinen Verkaufs- und Lieferbedingungen finden Sie auf [www.allergopharma.de/AVL](http://www.allergopharma.de/AVL).

WM00134-25-DE 06/22

Bestellung nur gültig mit Unterschrift des Bestellers.

Lieferung:  sofort  zum: Datum  Unterschrift des Arztes/Bestellers \_\_\_\_\_

002

Abbildung 33 Allergopharma Bestellkatalog Pricktestlösungen (Stand:06/22 : WM00134-25-DE )

# KLINIK-BESTELLBOGEN für ALK-Pricktestlösungen



Bestell-Tel.: 040 703 845-500  
 Bestell-Fax: 040 703 845-558 50  
 Bestell-E-Mail: kliniken-bestellungen@alk.net  
 Bei medizinischen Rückfragen: 040 703845-300

Packung enthält 2 ml

| ALK-prickAllergene   |        |                                |       |
|----------------------|--------|--------------------------------|-------|
| PZN                  |        | Allergenbezeichnung            | Stück |
| <b>KONTROLLEN</b>    |        |                                |       |
| 02507587             | 001    | Positiv-Kontrolle              |       |
| 04705535             | 002    | Negativ-Kontrolle              |       |
| <b>BÄUME</b>         |        |                                |       |
| 02529153             | SQ 108 | Birke                          |       |
| 02516274             | N 132  | Platan                         |       |
| <b>GRÄSER</b>        |        |                                |       |
| 02529182             | SQ 225 | Wiesenschilgras                |       |
| <b>KRÄUTER</b>       |        |                                |       |
| 02530162             | SQ 512 | Beifuß                         |       |
| 02516505             | N 502  | Ragweed (Ambrosia)             |       |
| 02517902             | N 522  | Gänsefuß                       |       |
| 02517925             | N 542  | Spitzweigerich                 |       |
| <b>MILBEN</b>        |        |                                |       |
| 02530595             | SQ 503 | Dermatophagoides pteronyssinus |       |
| 02530742             | SQ 504 | Dermatophagoides farinae       |       |
| <b>SCHIMMELPILZE</b> |        |                                |       |
| 02518152             | N 402  | Alternaria alternata (tenax)   |       |
| 02519479             | N 405  | Aspergillus fumigatus          |       |
| 02519752             | N 417  | Cladosporium herbarum          |       |
| <b>TIERHAARE</b>     |        |                                |       |
| 02530765             | SQ 553 | Hundehaare                     |       |
| 02530989             | SQ 555 | Katzenhaare                    |       |

| ALK-prick Allergene  |        |                       |       |
|--|--------|-----------------------|-------|
| PZN  |        | Allergenbezeichnung   | Stück |
| <b>NAHRUNGSMITTEL</b>  |        |                       |       |
| 02526278   | N 613  | Pflersich             |       |
| 02526858   | N 701  | Hühnersei (ganz)      |       |
| 02526982   | N 713  | Kuhmilch (roh)        |       |
| 02527065   | N 725  | Eierprotein           |       |
| 02527549   | N 729  | Katzenbiss            |       |
| 02527473   | N 762  | Erdnuss               |       |
| 02527817   | N 778  | Sojabohne             |       |
| 02528171   | N 779  | Weizenmehl            |       |
| <b>INSEKTEN</b>  |        |                       |       |
| <b>SET - bestehend aus: Positiv- und Negativkontrolle &amp; Pricktestlösungen in den Konzentration 1, 10, 100, 300 µg/ml</b> |        |                       |       |
|  | SQ 801 | Bienenstich Prick Set |       |
|  | SQ 802 | Wespenstich Prick Set |       |
| <b>Pricktestlösung EINZELN</b>   |        |                       |       |
| 02531003   | SQ 801 | Bienenstich 1 µg/ml   |       |
| 02531061   | SQ 801 | Bienenstich 10 µg/ml  |       |
| 02531084   | SQ 801 | Bienenstich 100 µg/ml |       |
| 02531158   | SQ 801 | Bienenstich 300 µg/ml |       |
| 02531150   | SQ 802 | Wespenstich 1 µg/ml   |       |
| 02531569   | SQ 802 | Wespenstich 10 µg/ml  |       |
| 02533172   | SQ 802 | Wespenstich 100 µg/ml |       |
| 02534148   | SQ 802 | Wespenstich 300 µg/ml |       |

| Diagnostik- und Therapiezubehör |  |  |       |
|---------------------------------|--|--|-------|
| Art.-Nr.                        |  | Artikelbezeichnung                     | Stück |
| 1046488                         |  | Prickkarsetten 200 Stück               |       |
| 1057303                         |  | Hautmarker                             |       |
| 1057542                         |  | Kurzhaarwacker                         |       |
| 1057302                         |  | Lineal zur Bestimmung der Quaddelgröße |       |
| 1057297                         |  | Testkassette, Prick für 24 Flaschen    |       |
| 1059695                         |  | Kühlmanschette                         |       |

Bemerkungen:

Apotheker (Stempel und Unterschrift)  
 Ich stimme den AGBs der ALKAbellöArzneimittel GmbH zu.

Bestelldatum: \_\_\_\_\_ ALK-Kundennummer: \_\_\_\_\_

Arztstempel:

Verordnungsdatum: \_\_\_\_\_ ALK-Kundennummer: \_\_\_\_\_

U-025-D Art.-Nr.: 1057377 Stand: Februar 2021

ALK-Abellö Arzneimittel GmbH • Griegstraße 75/Haus 25 • 22763 Hamburg • Tel.: 040 703845-0 • Fax: 040 703845-5588 • info-deutschland@alk.net • www.alk.de

Abbildung 34 Klinikbestellbogen für Alk-Pricktestlösungen (Stand: Februar 2021)

# Preisübersicht Diagnostika

(Kann auch für die Bestellung genutzt werden.)

**Bencard Allergie**  
Wir denken weiter.

| Basispanel Inhalationsallergene* |        | Menge | Preis (ohne MwSt.)   | Allergen-Nr. | Bezeichnung des Allergens |
|----------------------------------|--------|-------|--|--------------|---------------------------|
| <b>Pollen</b>                    |        |       |  |              |                           |
|                                  | 5,00 € | 4100  | Grauer<br>Gänsefuß, Knaulgras, Luch, Repersgras, Buchgras,<br>Wiesenschafgrün, Wollgras, Heidegrün, Wiesenweizen | 4100         |                           |
|                                  | 5,00 € | 4981  | Regen  | 4981         |                           |
|                                  | 5,00 € | 4204  | Birke  | 4204         |                           |
|                                  | 5,00 € | 4201  | Erie   | 4201         |                           |
|                                  | 5,00 € | 4207  | Hasel  | 4207         |                           |
|                                  | 5,00 € | 4202  | Esche  | 4202         |                           |
|                                  | 5,00 € | 4210  | Platan   | 4210         |                           |
|                                  | 5,00 € | 4601  | Berfuß   | 4601         |                           |
|                                  | 5,00 € | 4007  | Wegerich   | 4007         |                           |
|                                  | 5,00 € | 4957  | Roggen (Ambrosia)  | 4957         |                           |
| <b>Hausstaubmilben</b>           |        |       |  |              |                           |
|                                  | 5,00 € | 2800  | Dermatophagoides farinae   | 2800         |                           |
|                                  | 5,00 € | 2801  | Dermatophagoides pteronyssinus   | 2801         |                           |
| <b>Schimmelpilze</b>             |        |       |  |              |                           |
|                                  | 5,00 € | 1100  | Alternaria alternata   | 1100         |                           |
|                                  | 5,00 € | 1300  | Cladosporium cladosporioides   | 1300         |                           |
| <b>Epithelien</b>                |        |       |  |              |                           |
|                                  | 5,00 € | 3204  | Katze  | 3204         |                           |
|                                  | 5,00 € | 3205  | Hund   | 3205         |                           |
|                                  | 5,00 € | 3203  | Pferd  | 3203         |                           |

Therapieallergene durch Fettschrift der Allergennummern gekennzeichnet.  
Flascheninhalt: Jede Flasche enthält 2 ml Testlösung, die für ca. 100 Pricktests ausreicht.  
\* Testlösungen und Kontrollen im Prick-Testkasten „Inhalationsallergene“ (Art. Nr. 9050-030-047) erhalten.



**Bencard Allergie GmbH**  
Hauenschrift für Retouren:  
Postanschrift:  
Bestellung:  
Internet:

Leopoldstraße 175 - 80804 München  
Postfach 40 03 04 - 80703 München  
bestellung@bencard.de  
bencard.com

Service-Team Tel.: (089) 3 68 11-50  
Service-Team Fax: (089) 3 68 11-55  
Med. Beratung Tel.: (089) 3 68 11-85 Mo.-Fr. 9-17 Uhr

**Bencard Allergie**  
Wir denken weiter.

| Sonstige Prick-Testlösungen           |                    | Menge   | Preis (ohne MwSt.)                                   | Allergen-Nr. | Bezeichnung des Allergens |
|---------------------------------------|--------------------|---|--|--------------|---------------------------|
|                                       | 5,00 €             | 4203  | Buche  | 4203         |                           |
|                                       | 5,00 €             | 4209  | Eiche  | 4209         |                           |
|                                       | 5,00 €             | 4603  | Geschäufel   | 4603         |                           |
|                                       | 5,00 €             | 4006  | Nasal  | 4006         |                           |
| <b>Kontrollen*</b>                    |                    |   |  |              |                           |
| I                                     | 5,00 €             | 5371  | Histamin-Kontrolllösung 1% - Pricktestlösung         |              |                           |
| II                                    | 5,00 €             | 5370  | Histamin-Kontrolllösung 0,1% - Pricktestlösung       |              |                           |
| III                                   | 5,00 €             | 5372  | Histamin-Kontrolllösung 0,01% - Intrakutanmesslösung |              |                           |
| IV                                    | 5,00 €             | 3908  | Negativ-Kontrolllösung                               |              |                           |
| <b>Prick-Testkästen &amp; Zubehör</b> |                    |   |  |              |                           |
| Menge                                 | Preis (ohne MwSt.) | Artikel   |  |              |                           |
|                                       | 125,00 €           | Prick-Testkasten „Inhalationsallergene“<br>(Allergenlösungen + Hobkisten) Art. Nr. 9050-030-047 |  |              |                           |
|                                       | 95,00 €            | Prick-Nachfüllpack „Inhalationsallergene“<br>(Allergenlösungen ohne Hobkisten)                  |  |              |                           |
|                                       | 30,00 €            | Hobkisten klein, leer für max. 24 Testlösungen  |  |              |                           |
|                                       | 30,00 €            | Hobkisten groß, leer für max. 60 Testlösungen   |  |              |                           |
|                                       | 72,35 €            | HSK-Lösungsmittel für Verdünnungseinheiten (10 Flaschen à 1,8 ml)                               |  |              |                           |
| Kundennummer                          |                    | Pricktestpapier   |  |              |                           |

D/5004/22-A/11\_15 Stand September 2022

Abbildung 35 Bestellkatalog Bencard (Stand: September 2022; D/5004/22-A/11\_15 )



## 8 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Universitäts-Hautklinik Tübingen unter Betreuung von PD Dr. med Jörg Fischer durchgeführt. Da mein Doktorvater Prof. Dr. Eigentler die Universität verlassen hat, wurde dankenderweise die Betreuung durch PD Dr. med Jörg Fischer übernommen, der während der Zusammenarbeit seine Habilitation erfolgreich erlangt hat.

Die Konzeption der Arbeit erfolgte in Zusammenarbeit mit PD Dr. med. Jörg Fischer.

Die Durchsicht der elektronischen Patientenakte und Erhebung der Daten wurden von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Für die eingepflegten Abbildungen wurde eine Lizenz eingeholt.

Rheine, den 21.06.2022

[Thomas Möllerarnd]

## **Danksagung**

Zum Ende dieser Arbeit möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der letzten Jahre bei der Erstellung dieser Dissertation begleitet haben.

Außerordentlicher Dank gilt Herrn PD Dr. Jörg Fischer für seine beispielhafte Betreuung, dass er mir diese wissenschaftliche Arbeit ermöglicht und stets geduldig bei meinen Fragen Hilfestellung geleistet hat. Ich bedanke mich für viele fachliche und kollegiale Ratschläge, auch über das Thema dieser Doktorarbeit hinaus. Auch bei allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Allergologie der Universitäts-Hautklinik Tübingen möchte ich mich bedanken, die mich mit ihrem guten Arbeitsklima während der Datenerhebung ermuntert haben.

Ich bedanke mich bei meinen Freunden und Bekannten, die mir während der letzten Jahre bei der Erstellung der Dissertationsschrift mit Tipps und einem offenen Ohr zur Seite standen.

Ganz besonderen Dank geht an meine Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben und mich auch in schlechten Zeiten immer motivierten. Ihrer Unterstützung habe ich viel zu verdanken. Bei meinen drei Brüdern möchte ich mich für viele motivierende Gespräche bedanken.