

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Dr. h.c. J. Schipper

**Allergietestverfahren auf dem Prüfstand –
die Relevanz des Nasalen Allergenprovokationstests in
der Allergiediagnostik bei allergischer Rhinitis**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Fabian Sternal

2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Martin Wagenmann

Zweitgutachter: PD Dr. med. Stephan Meller

Für meine Familie
und besonders für meine Nina

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Wagenmann M, Sternal F, Stenin I et al. Die hochdosierte nasale Allergenprovokation ist auch in der klinischen Routine sicher (Abstract). 2016

Wagenmann M, Sternal F, Stenin I, Plettenberg C, Brüsseler M, Scheckenbach K. Frequency of local allergic rhinitis diagnosed by high dose nasal allergen provocation. Allergy. 2017; 72:23.

Zusammenfassung

Die Prävalenz allergischer Erkrankungen hat seit den 90er-Jahren stark zugenommen und damit die Notwendigkeit einer möglichst effektiven Allergietestung, um gezielt therapieren zu können. Diverse bereits publizierte Studien basieren auf Stichproben mit zu geringem Umfang und gehen nicht ausreichend gezielt auf die relevanten Aspekte einer effektiven Allergietestung ein.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Relevanz des Nasalen Allergenprovokationstests (NPT) in der Allergiediagnostik bei allergischer Rhinitis zu untersuchen. Denn obwohl der nasale Provokationstest als Goldstandard der allergologischen Diagnostik bei allergischer Rhinitis betrachtet wird, erfolgt die Durchführung meist nur in Fällen, in denen Anamnese und Sensibilisierung nicht kongruent sind. Dazu werden Inhalationsallergene betrachtet, welche die eine starke Prävalenzzunahme seit den 90er-Jahren verzeichnen. Dabei wurde der NPT hinsichtlich seiner Sicherheit (auch im Kontext von asthmatischen Erkrankungen), der effektivsten Lösungskonzentration für seine Anwendung (empfohlene Konzentration gegenüber der fünf- und zehnfachen Dosis) und seiner Aussagekraft gegenüber den gängigen Testverfahren des Pricktestes und der serologischen Messung von spezifischem Immunglobulin E (sIgE), auch unter Berücksichtigung der Anamnese, untersucht. Zudem wurde das Vorkommen des jungen Krankheitsbildes der Lokalen Allergischen Rhinitis (LAR) untersucht.

Es wurde eine retrospektive Querschnittsstudie aller Patienten der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Düsseldorf, die in 23 Jahren (1990 bis 2013) einen NPT an der Klinik erhalten haben, durchgeführt. Die Daten wurden aus den entsprechenden Patientenakten der Universitätsklinik extrahiert. Die Analyse beruht durch diese Vollerhebung auf insgesamt 1.003 Fällen. Das Alter variiert zwischen vier und 75 Jahren, 54 Prozent sind männlich. Sie enthält darüber hinaus 309 Fälle mit Asthma bronchiale (laut Anamnese). Nach ihrer Aufbereitung wurden die Daten mit Hilfe von bivariaten Korrelationsanalysen samt Signifikanztests ausgewertet.

Die Ergebnisse zeigen, dass der NPT gegenüber den gängigen Allergietestverfahren Pricktest und Serologie spezifischer zur Bestimmung einer Sensibilisierung mit klinischer Relevanz ist. Selbst unter Berücksichtigung einer passenden Anamnese zeigt sich im NPT nur eine etwa 50 prozentige Übereinstimmung mit positiven Testergebnissen der Sensibilisierungstests. Dabei ist der NPT umso genauer, je weiter die Allergenkonzentration gesteigert wird. Ein erhöhtes Sicherheitsrisiko für den Patienten ist damit nicht verbunden und auch insgesamt zeigt sich eine hohe Sicherheit des Verfahrens. Ein Asthma bronchiale übt dabei weder einen Effekt auf die Ergebnisse aus, noch besteht ein erhöhtes Risiko für Betroffene. Eine LAR lässt sich für mehr als 20 Prozent der im Pricktest und sIgE-Befund als negativ eingestuften Patienten feststellen, von denen wiederum 20 Prozent anamnestisch ein Asthma bronchiale aufweisen.

Aus diesen Erkenntnissen lässt sich die Empfehlung ableiten, dass Pricktests oder serologische Untersuchungen lediglich als Sensibilisierungstests dienen können. Vor einer Therapieentscheidung sollte ein NPT angeschlossen werden, da sonst etwa jeder zweite Fall eine unnötige Behandlung erhalten könnte. Außerdem sollte bei anhaltendem Verdacht auf eine allergische Genese der Symptome trotz negativen Ergebnisses im Pricktest und sIgE-Befund zum Ausschluss einer LAR möglichst eine Folgediagnostik angeschlossen werden. So können einerseits unnötige Behandlungsrisiken und -zeiten für die Patienten sowie eine unnötige finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem vermieden werden und andererseits die von einer Allergie betroffenen Patienten durch eine gezielte Behandlung adäquat versorgt werden.

Abstract

Since the 1990s the prevalence of allergic diseases greatly increased and with it the need for a most effective allergy testing in order to provide targeted therapy. Various already published studies are based on too small samples and do not address the relevant aspects of effective allergy testing in a sufficiently targeted manner.

The aim of this Dissertation is to study the relevance of the nasal allergen challenge test (NPT) in allergy diagnostics for allergic rhinitis. Because although the nasal provocation test is known as the gold standard of allergological diagnostics, it is only practiced when anamnesis and sensitization do not match. For this purpose, inhalant allergens are considered, which have recorded a strong increase in prevalence since the 1990s. The NPT was evaluated with regard to its safety (also in the context of asthmatic diseases), the most effective concentration for its use (recommended concentration compared to five and ten times the dose) and its validity compared to the common test methods of prick tests and serological specific immunoglobulin determination (sIgE), also considering the anamnesis. In addition, the occurrence of the young clinical picture of local allergic rhinitis (LAR) was examined.

This study is based on a retrospective cross-sectional study of all patients of the Hals-Nasen-Ohren-Klinik of the Universitätsklinikums Düsseldorf who received an NPT at the clinic over a period of 23 years (1990 to 2013). The data were collected from patient files. All analysis are based on this survey on a total of 1,003 cases of treatments. The age varies between 4 and 75 years, 54 percent are male. It also contains 309 cases with bronchial asthma (according to anamnesis). After preparing, the data were analyzed with the help of bivariate correlations and significance tests.

The results show that the NPT is more specific for determining sensitization with clinical relevance than the common allergy test methods (prick test and sIgE). Even considering the anamnesis, the NPT shows only around 50 percent agreement with positive test results from prick test or sIgE. The NPT is more accurate the further the allergen concentration is increased. This is not associated with an increased safety risk for the patient and the overall safety of the procedure is also very high. Bronchial asthma has neither an effect on the results, nor is there an increased risk for the patients. LAR can be detected in more than 20 percent of patients classified as negative in prick tests and sIgE findings, of whom 20 percent have a documented bronchial asthma.

From these findings, the conclusion and recommendation can be drawn that skin prick tests or serological tests can only be used as a sensitization test. An NPT should be connected before a therapy decision is made, since otherwise about every second case could receive unnecessary treatment. In addition, if there is a persistent suspicion of an allergic genesis of the symptoms despite negative results in the skin prick test and sIgE findings to rule out LAR, follow-up diagnostics should be carried out if possible. On the one hand, unnecessary treatment risks, time for the patient and financial burden on the healthcare system can be avoided, and on the other hand, patients affected by an allergy can be adequately treated.

Abkürzungsverzeichnis

ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
AIT	Allergenspezifische Immuntherapie
Anti-H1	Antihistaminikum (H1-Blocker)
APC	antigenpräsentierende Zelle
ASS	Acetylsalicylsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AZE	Azelastin
BE	Biologische Einheiten
BE/ml	Biologische Einheiten pro Milliliter
BGS98	Bundesgesundheitsstudie
CAP	Carrier-Polymer-System
CD	Unterscheidungsgruppen, <i>Cluster of Differentiation</i>
cm³/s	Kubikzentimeter pro Sekunde
CRP	C-reaktives Protein
D.	Dermatophagoides
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DGAKI	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
DGHNOKHC	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EKG	Elektrokardiogramm
FcεRI	hochaffiner IgE-Rezeptor
HNO	Hals-Nasen-Ohren(-Heilkunde)
IBM	International Business Machines
IFN	Interferon
IgA	Immunglobuline der Klasse A
IgE	Immunglobuline der Klasse E
IgG	Immunglobuline der Klasse G
IgM	Immunglobuline der Klasse M
IL	Interleukin
ILC	<i>innate lymphoid cells</i>
INCS	Intranasales Kortikosteroid
ISAAC	The International Study of Asthma and Allergies in Childhood
KIGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland
kU/L	kiloUnits pro Liter
LAR	lokale allergische Rhinitis
LTRA	Leukotrienantagonist
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
MS	Microsoft
n	Fallzahl
NaCl	Natriumchlorid
NAR	Nichtallergische Rhinitis
NARES	Nichtallergische Rhinitis mit Eosinophiliesyndrom
NPT	nasaler Provokationstest
Pa	Pascal

PNIF	<i>peak nasal inspiratory flow</i>
RAST	Radio-Allergo-Sorbens-Test
RKI	Robert-Koch-Institut
Sig. (p)	Signifikanzwert
sIgE	spezifisches Immunglobulin E
SCIT	subkutane Immuntherapie
SIT	spezifische Immuntherapie
SLIT	sublinguale Immuntherapie
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Tc	Zytotoxische T-Zelle
Th	T-Helferzelle
Treg	Regulatorische T-Zelle
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Forschungsgegenstand	1
1.2	Epidemiologie der allergischen Erkrankungen in Deutschland	2
1.3	Was ist eine Allergie?	5
1.4	Allergiediagnostik	8
1.5	Allergische Rhinitis	10
1.5.1	Definition	10
1.5.2	Auswirkungen	10
1.5.3	Einteilung	11
1.5.4	Pathophysiologie	12
1.5.5	Diagnose und Differenzialdiagnosen	13
1.5.6	Lokale allergische Rhinitis	16
1.5.7	Therapie	17
1.6	Der Hauttest	20
1.7	Die serologische Allergiediagnostik (sIgE)	24
1.8	Der nasale Allergenprovokationstest (NPT)	27
1.8.1	Erklärung und Definition NPT	27
1.8.2	Geschichte des NPT	27
1.8.3	Klinische Bedeutung	28
1.8.4	Durchführung des NPT	28
1.8.5	Modifizierte Durchführung des NPT in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Düsseldorf	30
1.8.6	Indikation und Kontraindikation	35
1.8.7	Allergene	36
1.8.8	Objektive Messverfahren, Rhinomanometrie	38
1.8.9	Subjektive Messverfahren, Objektivierung	42
1.8.10	Bewertung der Ergebnisse	42
1.9	Ziele der Arbeit	44
2	Material und Methoden	45
2.1	Aktenzeichen des Ethikvotums	45
2.2	Datenerhebungsmethode und -beschreibung	45
2.3	Beschreibung des Patientenkollektivs	46
2.3.1	Geschlecht	46
2.3.2	Alter	47
2.3.3	Asthmatiker	48
2.3.4	NPT-Konzentration	48
2.3.5	Lokale Allergische Rhinitis	49
2.4	Statistische Auswertungsmethode	50

3	Ergebnisse	52
3.1	Unerwünschte Wirkungen der nasalen Allergenprovokation	52
3.2	Dosierung der Allergenlösung eines NPT	52
3.2.1	Provokation mit mindestens zwei Allergenkonzentrationen (Kollektiv 1)	52
3.2.2	Provokation mit drei Allergenkonzentrationen (Kollektiv 2)	55
3.3	Der Einfluss von Asthma bronchiale auf einen NPT	57
3.4	NPT im Vergleich zum Pricktest und sIgE	58
3.4.1	Vergleich von Pricktest- und NPT-Ergebnissen	58
3.4.2	Vergleich von sIgE-Befunden und NPT-Testergebnissen	61
3.4.3	Vergleich der Kombination aus Pricktestergebnissen und sIgE-Befunden mit NPT-Testergebnissen	64
3.5	Anamnese	66
3.5.1	Testergebnisvergleiche für alle Allergene	66
3.5.2	Testergebnisvergleiche für beispielhafte Allergene	72
3.6	Lokale allergische Rhinitis	77
4	Diskussion	80
4.1	Sicherheit der nasalen Allergenprovokation	81
4.2	Konzentration der Provokationslösungen	81
4.3	Asthma und NPT	86
4.4	Notwendigkeit NPT nach Sensibilisierungstests	87
4.4.1	NPT nach Pricktest	87
4.4.2	NPT nach sIgE-Bestimmung	88
4.4.3	NPT nach Kombination aus Pricktest und sIgE-Bestimmung	88
4.5	Notwendigkeit NPT nach Sensibilisierungstests und bewerteter Anamnese	90
4.6	Lokale Allergische Rhinitis	94
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	97
6	Anhang	108

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Lebenszeitprävalenz allergischer Erkrankungen im zeitlichen Trend	4
Abb. 2: Mögliche Immunantwort bei Antigenkontakt	6
Abb. 3: Allergiediagnostik	8
Abb. 4: Immunologische Vorgänge in der nasalen Mucosa	12
Abb. 5: Ablauf eines NPT nach DGAKI	32
Abb. 6: Ablauf eines NPT nach EAACI	34
Abb. 7: Allergenapplikation	37
Abb. 8: Rhinomanometers mit Ergebnisausdruck	39
Abb. 9: Anteriore Rhinomanometrie	40
Abb. 10: Messergebnisse einer Rhinomanometrie	41
Abb. 11: Geschlechterverteilung	46
Abb. 12: Altersverteilung	47
Abb. 13: Verteilung Astma bronchiale	48
Abb. 14: Verteilung Allergenkonzentration beim NPT	48
Abb. 15: Geschlechterverteilung LAR	49
Abb. 16: Altersverteilung LAR	49
Abb. 17: Ergebnisveränderung in Kollektiv 2	56
Abb. 18: Zusammengefasste Pricktestergebnisse und NPT	59
Abb. 19: Differenzierte Pricktestergebnisse und NPT	61
Abb. 20: Zusammengefasste sIgE-Befunde und NPT	62
Abb. 21: Differenzierte sIgE-Befunde und NPT	64
Abb. 22: Kombination aus Pricktestergebnis mit sIgE-Befund und NPT	65
Abb. 23: Perenniale Allergene und NPT	69
Abb. 24: Saisonale Allergene und NPT	72
Abb. 25: Verteilung der Allergene	72
Abb. 26: Milben (perennial) und NPT	74
Abb. 27: Gräser (saisonal) und NPT	77
Abb. 28: Allergenverteilung LAR	78
Abb. 29: LAR und Asthma bronchiale	79

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Standardprickreihe	20
Tabelle 2: Pricktestbewertungsschema	23
Tabelle 3: sIgE-Befundbewertungsschema	26
Tabelle 4: Majorallergengehalt der verwendeten Allergenpräparate	37
Tabelle 5: Symptomscore	42
Tabelle 6: Interpretation Zusammenhangsmaße	51
Tabelle 7: Korrelationsstärken	51
Tabelle 8: Vergleich der Allergenkonzentrationen 5.000 und 25.000 BE/ml aus Kollektiv 1	53
Tabelle 9: Vergleich der Allergenkonzentrationen 25.000 und 50.000 BE/ml aus Kollektiv 1	53
Tabelle 10: Vergleich der Allergenkonzentrationen 5.000 und 50.000 BE/ml aus Kollektiv 1	54
Tabelle 11: Korrelationsmaß und Signifikanztest Kollektiv 1	54
Tabelle 12: Vergleich der Allergenkonzentrationen 5.000 und 25.000 BE/ml aus Kollektiv 2	55
Tabelle 13: Vergleich der Allergenkonzentrationen 25.000 und 50.000 BE/ml aus Kollektiv 2	55
Tabelle 14: Vergleich der Allergenkonzentrationen 25.000 und 50.000 BE/ml aus Kollektiv 2	56
Tabelle 15: Korrelationsmaß und Signifikanztest Kollektiv 2	56
Tabelle 16: Asthma Bronchiale und Allergendosierungen im NPT	57
Tabelle 17: Asthma bronchiale und Verwertbarkeit NPT	58
Tabelle 18: Zusammengefasste Pricktestergebnisse und NPT	59
Tabelle 19: Differenzierte Pricktestergebnisse und NPT	60
Tabelle 20: Zusammengefasste sIgE-Befunde und NPT	61
Tabelle 21: Differenzierte sIgE-Befunde und NPT	63
Tabelle 22: Kombination aus Pricktestergebnis mit sIgE-Befund und NPT	65
Tabelle 23: Allergeneinteilung	67
Tabelle 24: Perenniale Allergene und NPT	68
Tabelle 25: Saisonale Allergene und NPT	71
Tabelle 26: Milben (perennial) und NPT	73
Tabelle 27: Gräser (saisonal) und NPT	75
Tabelle 28: Häufigkeit LAR	78
Tabelle 29: LAR und Asthma bronchiale	79
Tabelle 30: Allergenmischungen	108
Tabelle 31: Variablenübersicht	109

1 Einleitung

1.1 Forschungsgegenstand

Heuschnupfen, Milben- und Nahrungsmittelallergien - fast jeder dritte Einwohner Deutschlands leidet an einer allergischen Erkrankung (Langen et al., 2013). Da die Prävalenz über die letzten Jahrzehnte zugenommen hat (Moll, 2010), haben diese Erkrankungen eine immer größere Bedeutung erlangt. Allein in Deutschland ist jeder Fünfte von einer allergischen Rhinitis betroffen (Bousquet et al., 2008), was bei einer Bevölkerung von ca. 82 Millionen (Statistisches Bundesamt, 2013) ein Patientenkollektiv von über 16 Millionen ausmacht. Daraus folgt, auch wenn die Kosten für den einzelnen Patienten überschaubar sind, dass durch das häufige Auftreten enorme Krankheitskosten entstehen – allein die direkten Behandlungskosten der allergischen Rhinitis belaufen sich jährlich auf 1,2 Milliarden Euro (Klimek et al., 2018). Bei dieser Vielzahl an Patienten und den damit verbundenen Kosten benötigt die Medizin eine möglichst effektive Diagnostik, wobei dem behandelnden Arzt angefangen bei der Anamnese über verschiedene Screening-Tests bis hin zu spezifischen Provokationstests eine große Auswahl an möglichen diagnostischen Verfahren zur Verfügung steht (Trautmann und Kleine-Tebbe, 2013).

Dabei ist das Ziel jeder Allergiediagnostik, festzustellen, ob die berichteten Beschwerden eine allergische Ursache haben. In diesem Fall muss dasjenige Allergen identifiziert werden, welches die Symptome auslöst, um eine gezielte Behandlung zu ermöglichen.

Die Grundprinzipien der Therapie allergischer Erkrankungen sind dabei die Information und Beratung der Patienten, Allergenkarenz, medikamentöse Therapie und die allergenspezifische Immuntherapie (AIT).

Bei der medikamentösen Therapie der Beschwerden ist eine genaue Kenntnis des auslösenden Allergens von untergeordneter Bedeutung, da die eingesetzten Medikamente wie beispielsweise Antihistaminika oder Glukokortikosteroide die Symptome unabhängig vom auslösenden Allergen unterdrücken.

Eine größere Bedeutung kommt der Kenntnis des genauen Allergens zu, wenn der Allergenkontakt vermieden werden soll, was auch als Allergenkarenz oder Allergenvermeidung bezeichnet wird. Auch diese Therapie ist symptomatisch, nach Beendigung der Behandlung treten die Symptome wieder auf. Wird nun eine kausale Therapie angestrebt, richtet sich diese gegen das beschwerdeverursachende Antigen, womit eine genaue Identifikation des selbigen unumgänglich ist (Pfaar et al., 2014). Die einzige verfügbare, kausale Therapie ist derzeit die allergenspezifische Immuntherapie. Dabei erfolgt eine Modulation der Immunantwort, was zu einem Überdauern der Behandlungseffekte über die Therapiedauer hinaus führt. Hier werden nicht nur die akuten Beschwerden bei Allergenexposition gemildert, die Modulation wirkt außerdem auch

präventiv der Entstehung eines Asthma bronchiale sowie der Sensibilisierung gegenüber weiteren Allergenen entgegen (Shamji und Durham, 2017). Dadurch ist bei Therapie eines für die Beschwerden relevanten Allergens mittels AIT eine größere Kosteneffektivität gegeben als bei anderen Therapieformen (Böcking et al., 2012), womit der Bestimmung der relevanten Allergene eine besondere Bedeutung zukommt.

Aus diesen Ausführungen wird klar, dass eine effektive Diagnostik eine zentrale Bedeutung für die bestmögliche Behandlung für den Patienten auch in Bezug auf die dabei entstehenden Kosten einnimmt. Daher setzt sich diese Arbeit zum Ziel, eine Bewertung der aktuell gängigen Testverfahren der allergischen Rhinitis vorzunehmen und konzentriert sich dabei vor allem auf den nasalen Allergenprovokationstest (NPT), da dieser als der Goldstandard der allergologischen Diagnostik gilt. Dabei wird ein zu untersuchendes Allergen direkt mit dem Erfolgsorgan (der Nase) in Kontakt gebracht, um so die Symptome objektivieren zu können (Riechelmann et al., 2002). Somit hat der NPT die höchste diagnostische Wertigkeit in Bezug auf die allergische Rhinitis (Probst et al., 2008) sowie auf die lokale allergische Rhinitis, eine Unterform der allergischen Rhinitis, die nur durch die Provokation sicher zu diagnostizieren ist (Jung et al., 2017). Da es sich beim NPT aber um einen sehr spezifischen Test handelt, bei dem immer nur ein einzelnes Allergen bei einem 45-minütigen Durchlauf getestet wird (Förster et al., 2013), eignet er sich nicht als Screening-Test. Hierzu werden Hauttests oder serologische Tests verwendet. Trotz der hohen Wertigkeit der Ergebnisse ist der nasale Provokationstest zwar nach deutscher Leitlinie unter bestimmten Voraussetzungen empfohlen, jedoch sind, wie auch in benachbarten Ländern (beispielsweise in Österreich und der Schweiz), durch die entsprechenden Fachgesellschaften keine Provokationen im Erwachsenenalter vorgeschrieben (Kleine-Tebbe et al., 2009). Im klinischen Alltag wird der NPT vergleichsweise selten angewendet (Tantilipikorn et al., 2010), da er aufwendiger und teurer im Sinne von Personal-, Zeit- und Messinstrumenteneinsatz ist (Förster et al., 2013). Daher ist es von großem Interesse, ob der Aufwand eines NPTs vor jeder AIT gerechtfertigt ist.

1.2 Epidemiologie der allergischen Erkrankungen in Deutschland

Unter Forschern der Allergologie besteht der Konsens, dass die Lebenszeitprävalenz für Allergien zunimmt (vgl. bspw. Behrendt und Ring 1998; Moll 2010). Diese Annahme wird für alle westlichen Industriestaaten getroffen und gilt beispielsweise durch die ISAAC Studie als belegt (Maziak et al., 2003). Da ISAAC jedoch als weltweite Kinderstudie angelegt ist und die entsprechenden Daten aus Deutschland nur von einer Stadt und einer begrenzten Altersgruppe einfließen, lohnt sich zur Bestimmung der Lebenszeitprävalenz von Allergien in Deutschland ein genauerer Blick auf deutschlandspezifische Studien.

Einen entsprechenden Überblick bieten Genuneit et al. von 2012. Die allergologische Forschung in Deutschland geht bis in die 60er-Jahre zurück, wobei die frühen Studien zumeist an wenigen Kindern eines bestimmten Bundeslandes, beispielsweise im Rahmen von Einschulungsuntersuchungen, stattfanden (Genuneit et al., 2012). Damals wurden Lebenszeitprävalenzen für Asthma bei Kindern von höchstens 3,6 Prozent festgestellt. Erstmals bundesweite Kinderdaten liefert der seit 2003 vom RKI durchgeführte ‚Kinder- und Jugendgesundheitssurvey‘ (später in KIGGS umbenannt), welcher eine Lebenszeitprävalenz für Asthma von zunächst 4,7 Prozent und zuletzt 6,3 Prozent misst (Schmitz et al., 2014). Im Falle von Asthmaerkrankungen unter Kindern kann also von einer Zunahme der Häufigkeiten auf etwa das Doppelte gesprochen werden, was dem allgemeinen Konsens einer Zunahme von Allergien in Deutschland entspricht.

Da Asthma jedoch nicht immer eine allergiebedingte Erkrankung darstellt, ist eine zusätzliche Betrachtung eindeutiger Allergieformen sinnvoll. Denn Heuschnupfen, so zeigen die Daten der KIGGS-Studie, bleibt mit einer Häufigkeit von etwa 10,7 Prozent seit der Jahrtausendwende nahezu unverändert (Kuntz et al., 2014) und Neurodermitis zeigt bei einer Lebenszeitprävalenz von 26 Prozent zuletzt sogar einen signifikanten Rückgang (Schmitz et al., 2014). Auch der Anteil an Kindern und Jugendlichen, die jemals eine atopische Erkrankung hatten, bleibt unverändert bei 23 Prozent (vgl. Rieck, 2008; Schmitz 2014) und spricht somit zumindest gegen eine anhaltende Zunahme von Allergien in Deutschland.

Diese traditionell durch Kinder gewonnenen Erkenntnisse lassen sich durch Studien an Erwachsenen ergänzen. Hierbei lohnt sich ein Vergleich der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS) welche von 2008 bis 2011 Personen im Alter zwischen 18 und 79 Jahren schriftlich zu allergischen Diagnosen befragt, zu ihrer Vorgängerstudie „Bundesgesundheitsstudie“ (BGS98) (vgl. Abb. 1).

Lebenszeitprävalenz allergischer Erkrankungen im zeitlichen Trend

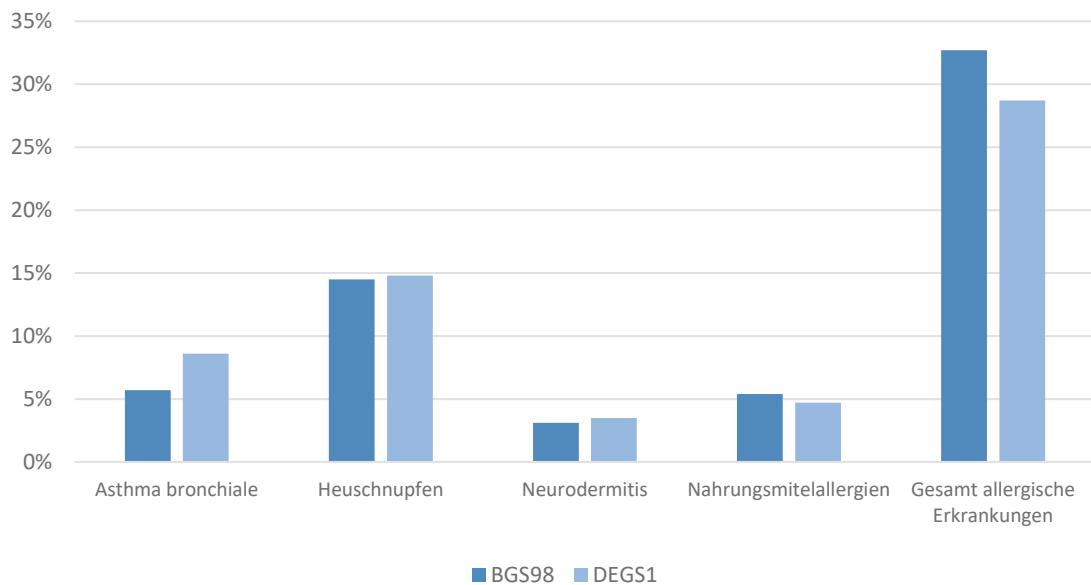


Abb. 1: Lebenszeitprävalenz allergischer Erkrankungen im zeitlichen Trend

Die Abbildung zeigt die Lebenszeitprävalenz verschiedener allergischer Erkrankungen im Vergleich der Studien Bundesgesundheitsstudie (BGS98) und der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) für die erwachsene deutsche Bevölkerung.

Es zeigt sich, dass die Lebenszeitprävalenz von Asthma in den letzten 10 Jahren um 3,1 Prozent gestiegen ist (Langen et al., 2013). Dieser Befund unterstützt die bereits erläuterten Befunde der Kinderforschung. Jedoch zeigt sich auch in der Forschung mit Erwachsenen, dass die Lebenszeitprävalenz von Heuschnupfen, Neurodermitis und auch verschiedenen Nahrungsmittelallergien in allen Geschlechter- und Altersgruppen innerhalb dieser letzten 10 Jahre konstant bleibt oder sogar abnimmt. Erweitert man den Verlauf der Häufigkeit allergischer Erkrankungen um Daten aus den frühen 1990er-Jahren (Nicolai et al., 1997), gewonnen über Blutuntersuchungen an 5.313 west- und 2.617 ostdeutschen Einwohnern zwischen 25 und 69 Jahren, so zeigt sich bis zur Jahrtausendwende auch für die Diagnose Heuschnupfen eine deutliche Prävalenzzunahme (Atzpodien et al., 2009).

Obwohl die Diagnosen allergischer Erkrankungen seit der Jahrtausendwende nicht mehr steigen und nicht von einer stetigen Zunahme allergischer Erkrankungen gesprochen werden kann, zeigt sich insgesamt eine Zunahme allergischer Erkrankungen seit Beginn der 1990er-Jahre, die mittlerweile fast ein Drittel aller in Deutschland lebenden Erwachsenen betrifft (Bergmann et al., 2015). Dabei sind in Deutschland lebenden Erwachsene mit 12 Prozent am häufigsten betroffen von Heuschnupfen, gefolgt von fünf Prozent Betroffenen mit Asthma bronchiale und bei weiteren 2,5 Prozent konnten Nahrungsmittelallergien diagnostiziert werden.

1.3 Was ist eine Allergie?

Der Vorschlag, eine veränderte Reaktionsfähigkeit auf ein Reagens als Allergie zu bezeichnen, reicht bis in die Anfänge des 20. Jahrhunderts zurück (vgl. von Pirquet, 1906). Dabei leitet sich dieser Begriff von dem griechischen „álos“ (anderer) und „érgon“ (Reaktion) ab. Heute steht der Begriff in der Fachliteratur für „eine Immunreaktion mit pathologischen (d.h. krankmachenden) Symptomen gegen eigentlich harmlose exogene Substanzen (Allergene)“ (Trautmann und Kleine-Tebbe, 2013).

Die bei einer Allergie ablaufenden Immunreaktionen werden von verschiedenen Autoren unterschiedlich eingeteilt. Eine klassische Unterteilung in vier Typen beschreiben Coombs und Gell 1963. Typ I steht für eine durch das Immunglobulin-E vermittelte Reaktion (z.B. die akute allergische Rhinitis), beim Typ II handelt es sich um eine antikörpervermittelte Immunreaktion mit zytotoxischen Effekten (z.B. Rhesus-Inkompatibilität), Typ III ist eine immunkomplexbedingte Immunreaktion (tritt z.B. bei Vaskulitiden auf) und Typ IV meint die zellvermittelte Reaktion vom verzögerten Typ (z.B. die Kontaktdermatitis). Ein jüngerer Ansatz nach Annunziato, Romagnani und Romagnani von 2015 präferiert die Einteilung der Immunabwehr nach Differenzierung der beteiligten Zellen, was die ablaufenden Prozesse bei einer Immunreaktion genauer beschreibt, da für die Immunreaktion nicht nur die von den B-Zellen produzierten Antikörper entscheidend sind. So erfolgt die Einteilung nach T-Zellen und lymphoiden Zellen des angeborenen Immunsystems, den *innate lymphoid cells* (ILC) in Typ 1, 2 und 3. Typ 1 setzt sich aus CD4⁺-T-Helferzellen (Th1) und CD8⁺ zytotoxische Zellen (Tc1) sowie aus natürlichen Killerzellen und ILC1-Zellen zusammen. Alle diese Immunzellen produzieren Interferon γ (IFN- γ) wobei der Transkriptionsfaktor T-bet als Masterregulator eine entscheidende Rolle spielt. Ebenfalls beeinflusst T-bet die Th2-Antwort invers. Bei den natürlichen Killerzellen sowie den zytotoxischen T-Zellen ist neben T-bet auch der Transkriptionsfaktor Eomesodermin von Bedeutung. Diese Zellen sind gegen intrazelluläre Erreger gerichtet, wie beispielsweise Bakterien, Viren oder Protozoen. Darüber hinaus wird angenommen, dass die Typ 1-Immunantwort mit organspezifischen Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis oder dem Diabetes mellitus Typ 1 einhergeht. Die zellvermittelte Immunantwort vom Typ 2 richtet sich gegen Helminthen und Gifte. Sie dient damit der Abwehr von extrazellulären Erregern und Agentien. Der Transkriptionsfaktor GATA-3 ist hier der Masterregulator, der die Bildung von IL-4, -5 und -13 induziert und die Typ 1-Immunantwort hemmt. Bei der Typ 2 Immunität sind CD4⁺-Helferzellen (Th2), CD8⁺-zytotoxische Zellen (Tc2) und ILC2-Zellen zu finden. Richtet sich die Typ 2-Immunantwort gegen eigentlich harmlose Substanzen aus der Umwelt, entstehen Erkrankungen aus dem allergischen Formenkreis. Die Typ 3 Immunantwort ist durch den Transkriptionsfaktor ROR γ t und das dadurch induzierte IL-17 charakterisiert, die zur Typ 3

Immunantwort gehörenden Zellen sind die CD4⁺-Helferzellen (Th17), CD8⁺-zytotoxische Zellen (Tc17) und ILC3-Zellen. Zusätzlich zu IL-17 kann auch IL-22 ausgeschüttet werden, beide Interleukine aktivieren mononukleäre Phagozyten und neutrophile Granulozyten und induzieren damit die Immunantwort gegen extrazelluläre Bakterien und Pilze durch Migration der Immunzellen in das Gewebe. IL-22 bewirkt zusätzlich eine Gewebemodulation der Epithelzellen, die eine verbesserte Abwehr gegenüber Erregern erlaubt und im Anschluss eine Reparatur des Gewebes ermöglicht. Ein Wechsel zur IFN- γ -Produktion ist möglich, womit ein Wechsel der Typ 3 zu einer Typ 1-Immunantwort erfolgen kann. Die Zellen der Typ 3-Immunantwort nehmen wie auch die der Typ1-Immunität an der Regulation und Aufrechterhaltung von Autoimmunerkrankungen wie der Psoriasis oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen teil (Annunziato et al., 2015)

Nach der Definition von Coombs und Gell liegt bei einer allergischen Sofortreaktion wie der allergischen Rhinitis eine Typ I-Reaktion vor, nach Annunziato, Romagnani und Romagnani ist eine Allergie eine Immunantwort vom Typ 2. Unabhängig von der Definition erfolgt beim ersten Kontakt des Körpers mit einem bestimmten körperfremden Stoff, einem Antigen, eine spezifische Reaktion des Immunsystems (vgl. Abb. 2), wobei sich im Laufe dieser Reaktion entscheidet, ob sich eine für dieses Antigen adäquate oder eine überschießende Immunantwort ausbildet.

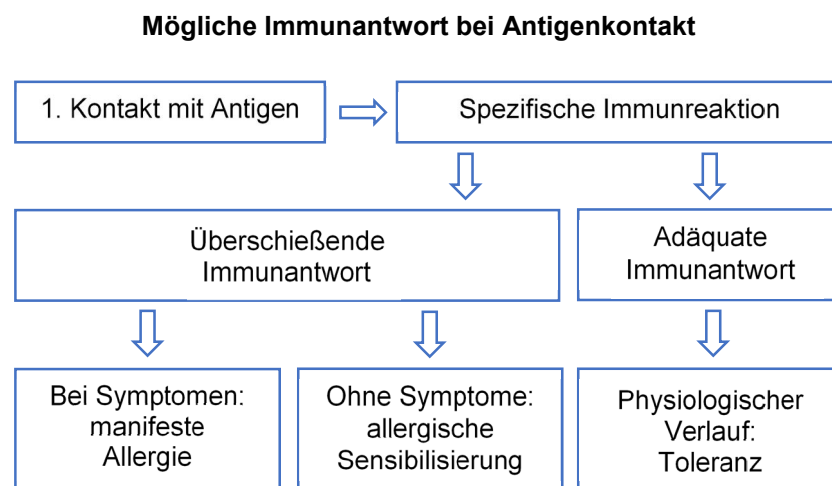


Abb. 2: Mögliche Immunantwort bei Antigenkontakt

Die Abbildung zeigt den möglichen Verlauf der Immunantwort nach Erstkontakt zu einem Antigen

Die adäquate Reaktion stellt den Regelfall einer Immunantwort dar. Dabei kann beispielsweise auf eine bakterielle intrazelluläre Infektion eine Typ 1-Reaktion erfolgen, die mittels IFN- γ und der Rekrutierung von Tc1-Lymphozyten zur Lyse der betroffenen Zellen führt. Auch kann über Th1-Lymphozyten eine IgM- und IgG-Produktion durch die B-

Lymphozyten initiiert werden. Gegenüber harmlosen Antigenen aus der Umwelt ist eine Antwort des Immunsystems in Form einer Toleranzreaktion notwendig, um nicht gegen jegliche Antigene, die als fremd erkannt werden, eine Entzündungsreaktion zu generieren. Toleranz kann durch unterschiedliche Mechanismen entstehen, wobei man zwischen zentraler und peripherer Toleranz unterscheidet. Zum Erreichen der zentralen Toleranz, die in einem zentralen lymphatischen Organ ausgebildet wird und bei der es vornehmlich um die Toleranz gegenüber körpereigenen Antigenen geht, erfolgt während der Proliferation der Lymphozyten eine sogenannte klonale Deletion (Murphy und Weaver, 2018). Dabei werden diejenigen Zellen, die autoreaktiv sind, mittels Zelltod durch Apoptose unschädlich gemacht. Peripher gibt es mehrere Mechanismen der Toleranz. Hier kann eine zu schwache oder zu starke Aktivierung des T-Zell-Rezeptors zur Apoptose des T-Lymphozyten führen (Murphy und Weaver, 2018). Weiterhin kann Toleranz durch die sogenannte Anergie, einen inaktiven Zustand der Zelle, der auf einer Unempfindlichkeit gegenüber Signalen über die Rezeptoren erreicht wird und letztlich ebenfalls im weiteren Verlauf die Apoptose zur Folge hat, erreicht werden (Murphy und Weaver, 2018). Hauptsächlich sind regulatorische T-Zellen (Treg) in der Lage, eine Toleranz der entsprechenden T-Zellen gegenüber einem spezifischen Antigen zu bewirken (Murphy und Weaver, 2018). Dies geschieht in der Regel, wenn kein costimulatorisches Signal, das beispielsweise eine Infektion oder Entzündung sein kann, aufgenommen wird. Dabei wird die Bildung von IgE unterdrückt und die von IgG bevorzugt (Murphy und Weaver, 2018). Im Fall der überschießenden Immunantwort auf ein eigentlich harmloses Umweltantigen entstehen Antikörper der Klasse E, die spezifisch gegen dieses Antigen gerichtet sind und daher als spezifisches Immunglobulin E oder sIgE bezeichnet werden. Diese sind dann auch im Serum, aber hauptsächlich zellgebunden zum Beispiel auf Mastzellen oder basophilen Granulozyten nachweisbar, was der Sensibilisierung entspricht. Man bezeichnet dieses Antigen nun auch als Allergen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die meisten in der Natur vorkommenden Stoffe nicht ein Allergen enthalten, sondern aus mehreren Komponenten bestehen, die jeweils ein unterschiedlich hohes allergenes Potential besitzen. Es wird zwischen Majorallergenen, wobei hier mehr als 50 Prozent der betroffenen Patienten auch spezifisches IgE gegen diese Allergenkomponente aufweisen, und Minorallergenen, die alle anderen Allergene umfassen, unterschieden (Trautmann und Kleine-Tebbe, 2013). Im Verlauf kommt es bei erneuten Kontakten mit dem entsprechenden Allergen zu einer Bindung des Allergens an das zellgebundene sIgE und somit zu einer Vernetzung von sIgE-Molekülen. Die Vernetzung von mindestens zwei dieser Moleküle führt zur Freisetzung von intrazellulär vorliegenden Mediatoren, wozu Histamin aber auch Serotonin, Prostaglandine, Leukotriene und viele andere Substanzen gehören. Werden durch die Freisetzung der Mediatoren, wodurch es zu weiteren Schritten einer ablaufenden immunologischen Kaskade kommt, beim Patienten Symptome wie zum Beispiel Rhinitis, Konjunktivitis,

Pruritus usw. verursacht, spricht man von einer Allergie gegen das auslösende Allergen. Die Folgen einer solchen Mediatorfreisetzung werden als anaphylaktische Reaktion bezeichnet und können lokal und systematisch auftreten. Somit kann es bei einer allergischen Reaktion von einfachen lokalen Symptomen wie der allergischen Rhinokonjunktivitis über das Auslösen von Beschwerden des Asthma bronchiale bis hin zu einem anaphylaktischen Schock kommen (Böcker et al., 2008). Bei den in dieser Arbeit behandelten Inhalationsallergenen tritt in aller Regel eine lokale Reaktion auf.

1.4 Allergiediagnostik

Der Begriff Allergiediagnostik beschreibt Untersuchungsverfahren, um die Ursache allergischer Symptome zu identifizieren. Das konkrete Ziel ist somit die Bestimmung des symptomauslösenden Allergens, um eine geeignete Therapie einleiten zu können (Möllmann, 1990). In Bezug auf die allergische Rhinitis sind die Symptome Sekretion, Pruritus und Niesreiz, nasale Obstruktion sowie Konjunktivitis und werden durch Inhalationsallergene ausgelöst. Die Diagnostik wird nach einem Stufenschema durchgeführt, wobei die Invasivität und die Risiken für den Patienten mit jeder Stufe zunehmen, aber auch die Spezifität mit jeder Stufe steigt (vgl. Abb. 3).

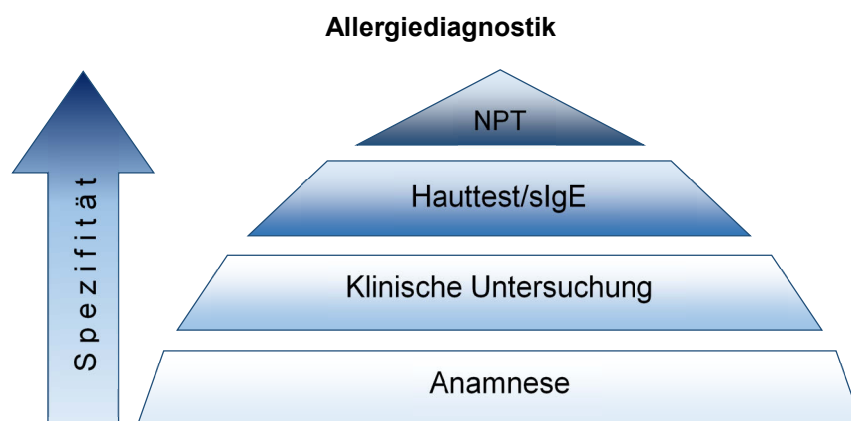


Abb. 3: Allergiediagnostik

Die Abbildung stellt pyramidal die verschiedenen Schritte einer Allergiediagnostik bei Inhalationsallergenen mit zunehmender Spezifität dar (modifiziert nach Wagenmann et al., 2017)

Es wird mit der Anamnese begonnen, die mit der notwendigen Sorgfalt erhoben werden muss, um gegebenenfalls unnötige Diagnostik zu vermeiden. Es sollen dabei die bestehenden Symptome mit Ausprägung, Schwere und zeitlichem Auftreten sowie sich daraus ergebenden Einschränkungen im Alltag beziehungsweise der Lebensqualität erhoben werden. Weiterhin sind Begleiterkrankungen, Medikamenten- und

Familienanamnese von Bedeutung (Probst et al., 2008). Das Anamnesegegespräch kann mit einem standardisierten Fragebogen vorbereitet werden.

Es folgt die klinische Untersuchung, bei der neben dem Allgemeinzustand des Patienten die Haut und deren Anhangsgebilde auf allergietypische Veränderungen wie beispielsweise Exantheme, Dermografismus, Ekzeme, Urtikaria zu inspizieren ist. Auch sind Medikamentennebenwirkungen wie beispielsweise Striae oder Adipositas durch Glukokortikosteroide von Relevanz. Die Augen können durch Konjunktivitis oder Lidödeme auffallen. Ein besonderes Augenmerk liegt auf der Inspektion der Nase idealerweise mittels Endoskopie, um anatomische Besonderheiten wie Septumdeviationen, Nasenpolypen oder Nasenmuschelhyperplasien festzustellen, aber auch um die Nasenschleimhaut an sich beurteilen zu können. Dabei ist der Schwellungszustand, mögliche Schleimhautverfärbungen oder vorhandene Sekretion zu beurteilen. Zusätzlich bietet es sich an, bei entsprechender Anamnese weitere Fachdisziplinen wie zum Beispiel die Pneumologie bei Verdacht auf Asthma bronchiale hinzuzuziehen (Trautmann und Kleine-Tebbe, 2013).

Ergibt sich aus Anamnese und klinischer Untersuchung der Verdacht auf eine allergische Genese der Symptome, wird im folgenden Schritt versucht, eine Sensibilisierung gegen vermutete Allergene nachzuweisen. Diese kann auf unterschiedliche Weise bestimmt werden, wobei die am häufigsten angewendeten Verfahren der Hauttest (Pricktest) und die serologischen sIgE-Bestimmung sind.

Beim Pricktest werden die zu prüfenden Allergene in Form einer kommerziell erhältlichen Lösung per Nadelstich in die Haut eingebracht. Die Auswertung erfolgt durch Beurteilung der Reaktion der Haut in Form von Erythem und Quaddelbildung bei vorhandener Sensibilisierung. Da hier das Immunsystem des Patienten Kontakt zum Allergen hat, ist in sehr seltenen Fällen auch eine systemische Reaktion in Form einer Anaphylaxie möglich. Beim serologischen Test hingegen wird im Labor die Menge der allergenspezifischen IgE-Antikörper in immunologischen Reaktion quantifiziert. Beide Verfahren weisen jedoch nur eine Sensibilisierung nach, die nicht mit einer klinisch relevanten Allergie übereinstimmen muss (Bachert et al., 2003) (vgl. Kapitel 1.6 und 1.7).

Sind nun eine oder mehrere Sensibilisierungen nachgewiesen worden, gilt es im letzten Schritt einer Allergiediagnostik deren klinische Relevanz zu klären. Dazu wird durch einen NPT das vermutete Allergen direkt mit dem Erfolgsorgan, der Nasenschleimhaut, in Kontakt gebracht und die ablaufende Reaktion dokumentiert. Zusätzlich trägt die anteriore Rhinomanometrie zur Auswertung des Tests bei, bei der bei einem bestimmten Druck die Flussgeschwindigkeit des Atemstroms durch die Nase gemessen wird und somit eine Aussage über den Schwellungszustand der Nase möglich ist (vgl. Kapitel 1.8.8). Wird der Provokationstest als positiv bewertet, so gilt die Sensibilisierung als klinisch relevant und wird als Allergie gegen das getestete Allergen bezeichnet (Hagemann et al., 2002).

Bei nun nachgewiesener Allergie kann mit der Therapie begonnen werden, wobei die Allergenkarenz, die Pharmakotherapie und die AIT zur Anwendung kommen.

1.5 Allergische Rhinitis

1.5.1 Definition

Die allergische Rhinitis bezeichnet eine symptomatische Hyperreaktivität der Nasenschleimhaut, die mit den Kardinalsymptomen Obstruktion, Juck-/ Niesreiz und Rhinorrhoe (Hansel, 1929) einhergeht. Diese wurden bereits 1929 durch Hansel beschrieben. Auch eine begleitende Konjunktivitis kommt häufig vor, welche ebenfalls mit Juckreiz, Sekretion und Hyperämie einhergehen kann. Typischerweise treten die Symptome wechsel- oder beidseitig auf, ein einseitiges Auftreten ist ungewöhnlich und sollte Anlass sein, Differenzialdiagnosen in Betracht zu ziehen. Die Symptome werden durch eine IgE vermittelte Entzündung nach Allergenkontakt induziert und grenzen sich damit von Rhinitiden infektiösen und nicht-allergischen Ursprungs ab (Trautmann und Kleine-Tebbe, 2013). Nach Sistieren der Symptomatik kann eine minimal persistierende Entzündungsreaktion der Schleimhaut bei geringer Allergenexposition oder auch bei Beendigung der Exposition bestehen bleiben (Ciprandi et al., 1995). Durch diese Hintergrundreaktivität ist eine erneute Symptomatik jederzeit wieder möglich. Eine durch eine wiederholte Allergenexposition in ihrer Symptomatik verstärkte Reaktion wird als *Priming* bezeichnet (Connell, 1969), dabei genügen anschließend auch geringere als die initial zur Auslösung der Symptomatik benötigte Allergendosen, um eine Reaktion hervorzurufen. Beim *Priming* kommt es nicht zu Umbauvorgängen in der Nasenschleimhaut, das *Priming* an sich ist reversibel bei ausbleibender Allergenexposition (Orban et al., 2020). Die Hyperreaktivität der Nasenschleimhaut macht diese auch gegenüber unspezifischen physikalischen und chemischen Reizen wie Temperaturschwankungen, Schwebstoffen in der Luft wie Stäube oder Rauch oder gegenüber Anstrengung empfindlich.

1.5.2 Auswirkungen

Die allergische Rhinitis ist eine weltweit verbreitete Erkrankung, die in allen ethnischen Gruppen Verbreitung findet (Bousquet et al., 2008). Allein in Deutschland sind schätzungsweise zwölf Millionen Menschen betroffen (Klimek et al., 2018). Mit einer Lebenszeitprävalenz von bis zu 40 Prozent ist es die häufigste Immunkrankheit (Klimek et al., 2015). Es sind diverse Synonyme wie Rhinitis/ Rhinokonjunktivitis/ Rhinopathia allergica, allergischer Schnupfen, Heuschnupfen, Heufieber, Pollinosis gebräuchlich, was die weite Verbreitung unterstreicht. Scheinbar harmlose Symptome verursachen hohe

Kosten und schwere Folgeerkrankungen (Klimek et al., 2018). Sie beeinträchtigen in erheblicher Weise die Lebensqualität der Patienten, was sich in Form von verminderter Leistungsfähigkeit, sei es in der Schule oder am Arbeitsplatz, aber auch durch Allgemeinsymptome wie Reizbarkeit, schlechtem Schlaf oder Infektneigung bemerkbar macht. Weiterhin werden beispielsweise bei Pollenallergien Aufenthalte im Freien vermieden, um Symptome zu reduzieren. Unter den genannten Punkten leidet die Lebensqualität und damit das Wohlbefinden (Chaker und Wagenmann, 2016). Die allergische Rhinitis geht mit einer hohen Neigung zur Komorbidität in Bezug auf zunehmende Sensibilisierungen, einem Etagenwechsel zum Asthma bronchiale, Nahrungsmittelallergien, Kreuzallergien und atopischer Dermatitis einher. Auch kommen rezidivierende Paukenergüsse, Zahn- und Kieferfehlstellungen sowie vor allem bei Kindern Gedeihstörungen vor. Allein die allergische Rhinitis verursacht damit Kosten von ca. 600 Euro pro Patient und Jahr, durch die große Prävalenz des Krankheitsbildes summiert sich für Deutschland ein Betrag von 1,2 Milliarden Euro pro Jahr. Hinzu kommen Kosten durch Krankschreibungen und Produktionseinbußen bei oben beschriebener Leistungsminderung der Betroffenen, welche sich geschätzt auf 800 Euro pro Patient und Jahr und damit 1,8 Milliarden Euro pro Jahr in Deutschland belaufen (Klimek et al., 2018). Dabei sind Kosten durch Folgeerkrankungen, wie beispielsweise durch Asthma bronchiale, noch nicht berücksichtigt.

1.5.3 Einteilung

Die Erkrankung wird je nach Zeitraum des Auftretens klassischerweise in saisonal, perennial oder berufsbedingt eingeteilt. Da saisonale Allergene aber auch über Monate hinweg beschwerdeverursachende Konzentrationen ausweisen können und ganzjährig vorherrschende Allergene wie Hausstaubmilben in ihrer Konzentration für die Betroffenen unter die beschwerdeauslösende Schwelle sinken können, hat sich eine nach der Dauer und der Schwere der Beschwerden richtende Klassifikation etabliert. Die Symptomatik wird bei einem Auftreten an weniger als vier Tagen pro Woche oder in einem Zeitraum von weniger als vier Wochen als intermittierend angesehen. Als persistierend gilt sie dagegen bei einem Auftreten von vier oder mehr Tagen pro Woche und bei einem Zeitraum von vier oder mehr Wochen. Die Einteilung in mild oder mäßig bis schwer erfolgt anhand von vier Beschwerdebildern, wobei ein einziges zutreffendes die Zuordnung zu einer mäßig bis schweren Symptomatik nach sich zieht. Es werden dabei die Störung des Schlafes, Beeinträchtigungen am Arbeitsplatz oder in der Schule, Beeinträchtigungen im Alltag, während der Freizeit oder beim Sport oder das Auftreten von als störend empfundenen Symptomen bewertet (Bousquet et al., 2001).

1.5.4 Pathophysiologie

Eine Allergie ist eine chronische Entzündung. Diese Entzündung wird durch Allergene ausgelöst, welche in Kontakt zum Immunsystem des Patienten treten. Der Kontakt mit dem Allergen findet in der Regel an den Grenzflächen des Körpers statt, in Bezug auf die allergische Rhinitis an der Grenzfläche Nasenschleimhaut (vgl. Abb. 4).

Immunologische Vorgänge in der nasalen Mucosa

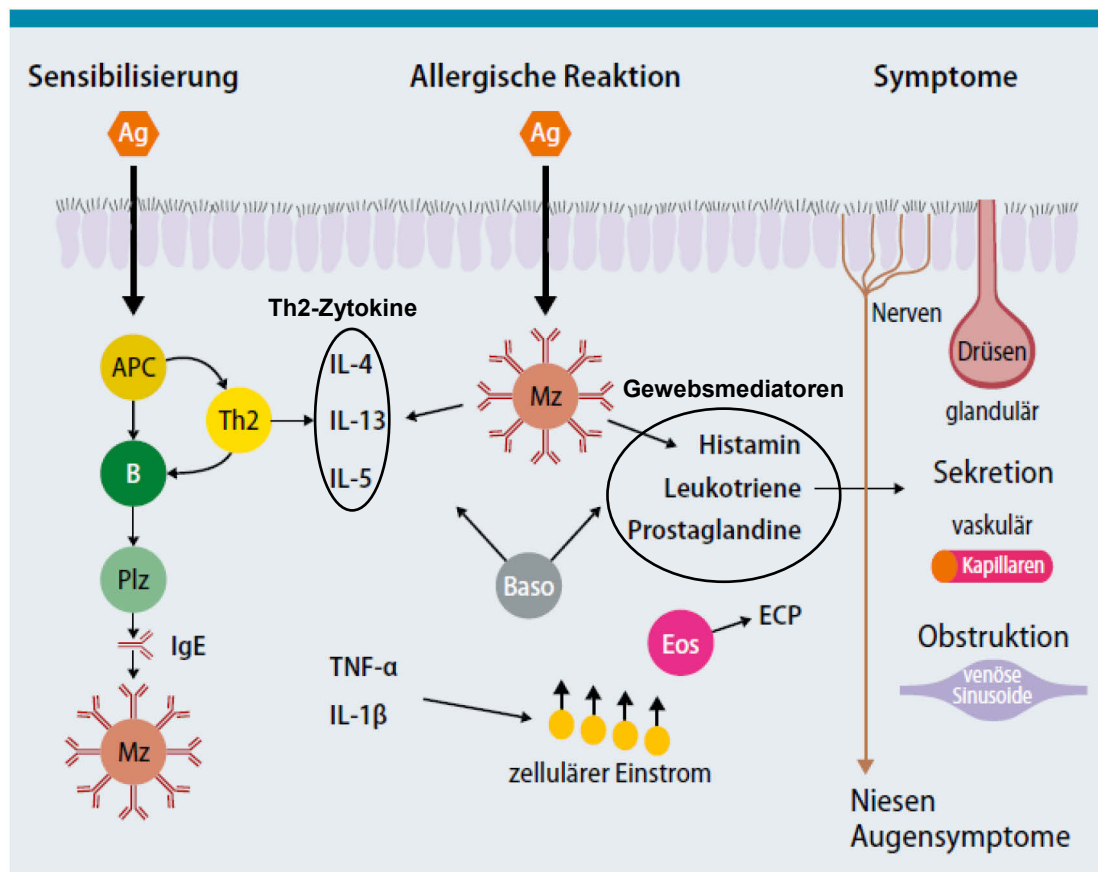


Abb. 4: Immunologische Vorgänge in der nasalen Mucosa

Diese Abbildung ist eine schematische Darstellung der nasalen Mucosa und der immunologischen Vorgänge bei Sensibilisierung im linken Bildabschnitt und einer allergischen Reaktion in der Bildmitte. Beide finden im Th2-Zytokinmilieu statt. Auf der rechten Bildseite sind die von den Gewebsmediatoren ausgelösten Symptome der allergischen Reaktion dargestellt (modifiziert nach Chaker und Wagenmann, 2016).

Ag – Antigen, APC – antigenpräsentierende Zelle, Th2 – T-Helferzelle vom Typ 2, B – B-Lymphozyt, Plz – Plasmazelle, IgE – Immunglobulin E, Mz – Mastzelle, IL – Interleukin, Baso – basophiler Granulozyt, TNF-α – Tumornekrosefaktor α, Eos – eosinophiler Granulozyt, ECP – Eosinophiles Kationisches Protein

Die Allergene werden von antigenpräsentierenden Zellen (APC) aufgenommen, prozessiert und anschließend dem Immunsystem über den Haupthistokompatibilitätskomplex II (MHC II) präsentiert (Bousquet et al., 2001). Dabei kommt dem Zusammenwirken von APC mit den naiven T-Zellen eine große Bedeutung zu, da sich hierbei entscheidet, ob sich in einem Typ 1-Zytokinmilieu eine Toleranz oder in einem Typ 2-Zytokinmilieu eine Hypersensitivität

ausbildet. Beim ersten Kontakt mit einem Allergen wird die Grundlage für die Art der Reaktion des Immunsystems bei darauffolgenden Kontakten mit diesem Allergen gelegt. Erfolgt die Präsentation durch Langerhanszellen in der Nasenschleimhaut, bilden sich typischerweise komplexe Reaktionen zwischen B- und T-Zellen sowie Basophilen und Mastzellen in einem Typ 2-Zytokinmilieu mit Interleukin (IL) -4, -13 und -18 aus, worunter die Differenzierung von naiven T-Zellen zu Typ 2-T-Helferzellen (Th2) gebahnt und die Differenzierung zu regulatorischen T-Helferzellen gehemmt wird. Die Th2-Zellen erzeugen ihrerseits selbst Interleukine aus dem Typ 2-Milieu und stoßen damit sowohl die Produktion von IgG₄ als auch den Antikörperklassenwechsel der B-Zellen zu IgE-produzierenden Plasmazellen an. Bei der Interaktion zwischen B- und T-Zellen sind die Rezeptoren CD80 und CD40 sowie ihre Liganden CD28 und CD40L beteiligt. Das daraufhin produzierte und anschließend sezernierte IgE findet sich in der Folge gebunden am hochaffinen IgE-Rezeptor FcεRI auf Mastzellen und Basophilen wieder, womit der Vorgang der Sensibilisierung erfolgt ist (Bousquet et al., 2008).

Bei einem erneuten Kontakt mit dem Allergen trifft dieses auf die nun in der Nasenschleimhaut vorhandenen Mastzellen, die das für dieses Allergen spezifische IgE auf ihrer Oberfläche tragen. In der Folge bindet das Allergen an den FcεRI, was bei einer Kreuzvernetzung von mindestens zwei dieser hochaffinen Rezeptoren zum Beginn einer Signalkaskade führt, die in einer Degranulation der Mastzelle resultiert. Dabei wird Histamin freigesetzt (Poole und Rosenwasser, 2005) und die Produktion von Leukotrienen, Zytokinen des Typ 2-Zytokinmilieus wie IL-4 und Chemokinen initiiert (Garman et al., 2000). Die typischen Symptome der Allergie werden durch ein Zusammenspiel der ausgeschütteten Mediatoren hervorgerufen, wobei man eine Frühphase von einer Spätphase unterscheidet. Die Frühphase klingt nach den ersten 15 Minuten nach Allergenkontakt wieder ab und lässt sich durch die Interaktion der Mediatoren mit glatten Muskelzellen, Endothelzellen, Nervenendigungen und Drüsenzellen beschreiben. Sie ruft damit die Symptome Niesreiz und Rhinorrhoe hervor. Weiterhin wird durch die freigesetzten Zyto- und Chemokine die Spätphase bestimmt, die sich nach sechs bis 24 Stunden durch ein Ödem und Leukozyteneinstrom ins Gewebe darstellt und durch eine sich selbst unterhaltende Entzündung charakterisiert ist, was bereits in Kapitel 1.5.1 als persistierende Entzündung angesprochen wurde. Das Ausmaß der Entzündungsreaktion ist dabei von der Allergenmenge, den vorhandenen Sensibilisierungen und der bereits vorhandenen entzündlichen Aktivität abhängig (Stone et al., 2010).

1.5.5 Diagnose und Differenzialdiagnosen

Die typischen Symptome der allergischen Rhinitis sind Niesen, Juckreiz, gesteigerte nasale Sekretion und nasale Obstruktion. Damit gibt die Anamnese wichtige Hinweise bei der Diagnosestellung. Da die Symptome jedoch wenig spezifisch sind, können sie auch auf

andere Krankheitsbilder hinweisen. Ähnliche Symptome treten bei anderen Rhinitisformen auf, wie beispielsweise der strukturellen nicht-allergischen oder der infektiösen Rhinitis, die sowohl viral, bakteriell, als auch mykotisch bedingt sein kann. Um einen Überblick bezüglich der beteiligten Organsysteme zu erhalten, erfolgt eine klinische Untersuchung, die insbesondere eine Rhinoskopie beinhaltet (Glowania et al., 2012).

Zum Nachweis einer allergischen Genese der Symptome wird der Nachweis von IgE/ sIgE angestrebt (Wrede und Klimek, 2019). Dies kann beispielsweise indirekt über das Auslösen einer allergischen Sofort-Reaktion im Pricktest (Heinzerling et al., 2013) oder über den serologischen Nachweis von IgE/ sIgE im Blut erfolgen (Hauswald und Yarin, 2015). Dabei gilt es jedoch zu beachten, dass mit diesen Untersuchungen vorerst nur eine allergische Sensibilisierung nachgewiesen wird. Die klinische Relevanz des Befundes kann erst beurteilt werden, nachdem sie mittels eines Provokationstestes überprüft wurde. Im Falle von Inhalationsallergenen wie bei der allergischen Rhinitis gilt der nasale Provokationstest als Goldstandard, da hier die klinische Reaktion unter standardisierten Bedingungen auf ein appliziertes Allergen beurteilt werden kann (Hagemann et al., 2002). Es ist hierbei zu beachten, dass bei einer Provokation je Durchgang nur ein einzelnes Allergen getestet werden kann, womit sich dieser Test nicht als Screeninginstrument eignet (Chaker und Wagenmann, 2016).

Durch den Provokationstest kann weiterhin zwischen einer allergischen Rhinitis und einer lokalen allergischen Rhinitis (LAR) unterschieden werden, wobei bei letzterer in der Nasenschleimhaut eine lokale IgE-Produktion stattfindet, eine systemische Sensibilisierung jedoch nicht nachgewiesen werden kann.

Ebenfalls mittels eines Provokationstestes kann die ASS-Intoleranz nachgewiesen werden, wobei die vorhergehende Anamnese einen hohen Stellenwert einnimmt. Es handelt sich bei dieser Intoleranz um eine Störung im Arachidonsäurestoffwechsel, die das Gleichgewicht zwischen Prostaglandinen und Leukotrienen stört.

Auch Medikamente können als Nebenwirkung wässrige Rhinorrhoe oder Nasenobstruktion verursachen. Hier wird von einer arzneimittelinduzierten Rhinopathie oder Rhinitis medicamentosa gesprochen. Beispielsweise kommt es beim Einsatz von lokalen α -Sympathomimetika über einen längeren Zeitraum zur Tachyphylaxie und damit zu einem *Rebound*-Phänomen. Auch andere Medikamente wie β -Blocker, ACE-Hemmer, trizyklische Antidepressiva oder Immunsuppressiva üben Effekte auf die Nasenschleimhaut aus. Medikamentöse Nebenwirkungen lassen sich primär durch eine Anamnese feststellen, wobei vor allem bei Polypharmakotherapie an entsprechende Nebenwirkungen zu denken ist (Trautmann und Kleine-Tebbe, 2013).

Neben Medikamenten haben auch andere Substanzen eine Wirkung auf die Nasenschleimhaut, deren Exposition eine Differenzialdiagnose zur allergischen Rhinitis darstellt, wobei dann die Rede von einer toxisch-irritativen Rhinopathie ist. Bestimmte

Berufsgruppen wie Maler oder Lackierer aber auch Friseure sind beispielsweise Lösungsmitteln in Farben ausgesetzt, holz- und metallverarbeitende Berufsgruppen den Stäuben ihrer Werkstoffe. Weiterhin können auch Alltagspartikel wie Zigarettenrauch, durch Abgase entstandener Feinstaub, Dieselruß und die dabei entstehenden Dioxide Symptome hervorrufen. Die beispielhaft genannten Partikel und Verbindungen können eine Störung der mukoziliären *Clearance* und eine entzündliche Reaktion verursachen, weiterhin ist auch eine direkte Schleimhautschädigung möglich. Wie für medikamentöse Einflüsse ist die Anamnese bei berufsbedingten Ursachen ausschlaggebend, häufig wird eine Besserung der Symptomatik bei Abwesenheit vom Arbeitsplatz berichtet. Zur Sicherung der Diagnose können bei verschiedenen Expositionen die Substanzen selbst oder entsprechende Metaboliten zum Beispiel im Serum oder im Urin nachgewiesen werden, ebenfalls besteht die Möglichkeit von Provokationstests.

Die beschriebene Störung der Nasenschleimhaut kann im weiteren Verlauf zu einer Atrophie von bestimmten Schleimhautanteilen wie den Becherzellen oder der gesamten Schleimhaut führen. Es resultiert eine Rhinitis sicca oder Rhinitis atrophicans mit einem Trockenheitsgefühl, unter Umständen auch eine Borkenbildung. Zu einer entsprechenden Symptomatik können auch chirurgische Eingriffe im Bereich der Nasenhaupt- und Nebenhöhlen, eine Radiatio des entsprechenden Bereiches oder auch rheumatische Erkrankungen wie Morbus Wegener, Sarkoidose oder das Sjögren-Syndrom beitragen. Neben der endoskopischen Darstellung ist hier auch eine Schnittbildgebung sowie eine Biopsie, bei Verdacht auf Ursachen aus dem rheumatischen Formenkreis eine Antikörperdiagnostik sinnvoll.

Ebenfalls mittels Schleimhautbiopsie kann eine Eosinophilie der Nasenschleimhaut diagnostiziert werden, was auch durch die Untersuchung des Nasensekretes nachweisbar ist. Bei unauffälligem Pricktest und IgE im Serum liegt in Kombination mit der Eosinophilie eine nichtallergische Rhinitis mit nasaler Eosinophilie vor, deren Ursache bisher unklar ist. Auch hormonelle Veränderungen durch eine bestehende Schwangerschaft oder eine Hypothyreose nach totaler Thyreoidektomie können eine Rhinitissymptomatik mit wässriger Rhinorrhoe und Nasenobstruktion auslösen, was erneut in einer entsprechenden Anamnese zu erheben ist.

Bei strukturellen Anomalien können durch die Rhinoskopie und ggf. Bildgebung Septumdeviationen, hyperplastische Adenoide, Nasenmuschelhyperplasien, Nasenpolypen aber auch Fremdkörper oder Neoplasien festgestellt werden und die Symptomatik bedingen.

Ebenfalls kann es im Rahmen angeborener Erkrankungen zu Rhinitissymptomen kommen, beispielsweise bei zystischer Fibrose oder Ziliendyskinesien (Glowania et al., 2012).

Letztlich muss die idiopathische Rhinopathie genannt werden, wobei es sich um eine Ausschlussdiagnose handelt (Klimek et al., 2015). Vor dem Stellen dieser Diagnose sind

dementsprechend eine allergologische und infektiologische Diagnostik durchzuführen sowie eine strukturelle oder neoplastische Genese durch geeignete Bildgebung oder bioptische Untersuchungen auszuschließen. Ihre Genese ist ungeklärt. Häufig geht die idiopathische Rhinitis mit einer unspezifischen Hyperreaktivität einher, deren Auslöser chemische und physikalische Einflüsse wie der Konsum von Alkohol oder Koffein oder Temperaturschwankungen zum Beispiel beim Wechsel unterschiedlich temperierter Räume oder durch den Verzehr temperierter Speisen oder Getränke sein können (Glowania et al., 2012).

1.5.6 Lokale allergische Rhinitis

Die lokale allergische Rhinitis stellt eine Sonderform der allergischen Rhinitis dar. Die Sensibilisierung auf ein bestimmtes Allergen lässt sich nur lokal im Nasensekret oder in einer Biopsie der Nasenschleimhaut durch Bestimmung des sIgE nachweisen (Meng et al., 2019), da nur hier sIgE produziert wird. Der Pricktest und das sIgE im Serum sind dementsprechend unauffällig. Die Erkenntnis, dass sich sIgE im Nasensekret nachweisen lässt, stammt aus dem Jahr 1970 und wurde hier bereits in Zusammenhang mit der allergischen Rhinitis gebracht (Kam et al., 1970). Die lokale allergische Rhinitis ist ein eher junges Krankheitsbild, denn die Einordnung als eine eigenständige Entität geschah erst um die Jahrtausendwende. Hier begann man die Patienten, die zwar klinisch Symptome einer allergischen Rhinitis zeigten, jedoch mittels der gängigen Allergiediagnostik nicht als atopische Patienten identifiziert wurden, als Subgruppe der allergischen Rhinitis zu klassifizieren (Rondón et al., 2008). Zuvor wurden diese Patienten aufgrund der nicht systemisch nachweisbaren Sensibilisierung häufig der idiopathischen (Carney et al., 2002) oder unspezifischen hyperreaktiven Rhinitis zugeordnet (Chang et al., 2014). Sucht man in diesen Gruppen nach der LAR, haben 40 bis 60 Prozent der Patienten einen positiven NPT (Cheng et al., 2017). Bei der nichtallergischen Rhinitis mit Eosinophiliesyndrom (NARES) findet sich dieses Ergebnis nicht (Becker et al., 2016). Für ein Patientenkollektiv mit der allgemeinen Diagnose Rhinitis finden sich bei Rondón 25,7 Prozent der Patienten mit LAR, wobei der typische LAR-Patient hier als weiblich, mit schwerer, persistierender perennialer Rhinitis charakterisiert wird, der häufig zusätzlich an einer Konjunktivitis und an Asthma bronchiale leidet. Ein Drittel der Patienten berichtet über Beschwerden seit der Kindheit, ebenfalls bei ca. einem Drittel findet sich eine Polysensibilisierung (Rondón et al., 2012). Typisch für die LAR ist eine Verschlechterung der Beschwerden im Verlauf (Rondón et al., 2014), womit sowohl die subjektive Beschwerdewahrnehmung und eine Einschränkung der Lebensqualität als auch objektive Parameter wie Inanspruchnahme von ärztlichen Notdiensten, Entwicklung von Asthma bronchiale oder die weiter voranschreitende Sensibilisierung gegen weitere Allergene gemeint sind (Rondón et al., 2018b). Der Goldstandard der Diagnose einer lokalen allergischen Rhinitis ist wie auch bei der

allergischen Rhinitis mit systemisch nachweisbarer Sensibilisierung der nasale Provokationstest, mit dessen Hilfe auch hier die Beschwerden objektiviert werden können (Rondón et al., 2008). Die dabei ablaufende immunologische Reaktion mit einem Anstieg des sIgE in der Nasenschleimhaut ist der Reaktion bei der allergischen Rhinitis sehr ähnlich. Im Gegensatz zur allergischen Rhinitis mit systemischer Sensibilisierung steigt das sIgE im Serum auch nach der Provokation nicht an und ist damit weiterhin nicht systemisch nachweisbar. Der basophile Aktivierungstest, wobei der Aktivierungsgrad der basophilen Granulozyten nach Inkubation mit dem vermuteten Allergen durchflusszytometrisch bestimmt wird, ist bei entsprechendem Allergen sowohl bei der systemischen als auch der lokalen Form positiv (Bozek et al., 2020). Auch andere Parameter wie die Anzahl an Entzündungszellen wie Basophile, Eosinophile, CD3+/ 4+-T-Zellen und Mastzellen im Nasensekret sind bei beiden Formen sehr ähnlich, weiterhin besteht eine enge Korrelation zwischen der Anzahl dieser Zellen und der bestehenden Symptomatik (Klimek et al., 2015). Neben den Ähnlichkeiten der beiden Formen hinsichtlich der Symptomatik und der Pathogenese erfolgt auch die Therapie der LAR parallel der allergischen Rhinitis (Klimek/ von Bernus/ Pfaar 2013) zum einen symptomatisch durch Allergenkarrenz oder den Einsatz von nasalen Glukokortikosteroiden und Antihistaminika, zum anderen belegen immer mehr Studien, dass auch hier die kausale AIT wirksam ist und Beschwerden und Krankheitsverlauf verbessert werden (vgl. Rondón et al., 2011; Rondón et al., 2018a; Rondón et al., 2016).

1.5.7 Therapie

Die Therapie der allergischen Rhinitis kann in drei verschiedene Bereiche aufgeteilt werden, wobei diese nicht separiert nebeneinanderstehen, sondern sich ergänzen (Trautmann und Kleine-Tebbe, 2013). Zuerst ist die Allergenkarrenz zu nennen. Dabei wird das symptomauslösende Allergen gemieden, so dass keine allergische Reaktion ausgelöst werden kann. Was bei einer Allergie gegenüber Tierepithelien noch durchführbar sein mag, stößt jedoch bei Pollenallergien bereits an seine Grenzen, da es nicht alltagstauglich ist, die eigene Wohnung während der Pollenflugzeit nicht zu verlassen. Im Falle einer Hausstaubmilbenallergie kann ein milbendichtes Verpacken der Bettmatratze, auch *Encasing* genannt, zwar die Beschwerden reduzieren, sie aber nicht komplett beenden, da zwar die Hauptallergenbelastung von der Matratze ausgeht, Hausstaubmilben jedoch auch in sämtlichen Polstern, Vorhängen, Teppichböden und ähnlichem vorkommen (Trautmann und Kleine-Tebbe, 2013).

Eine weitere Möglichkeit der symptomatischen Behandlung stellt die Pharmakotherapie dar. Hier werden über verschiedene Mechanismen die Symptome unterdrückt, auch hier liegt dementsprechend kein kausaler Ansatz vor und die Beschwerden treten bei erneuter Allergenexposition nach Beendigung der Therapie wieder auf. Zur medikamentösen

Therapie sind diverse Substanzklassen einsetzbar, Medikamente der ersten Wahl sind derzeit orale oder intranasale Antihistaminika (Anti-H1) der zweiten und dritten Generation, die den H1-Rezeptor blockieren, intranasale Kortikosteroide (INCS) oder Leukotrienantagonisten (LTRA). Erstere sind empfohlen bei leichter Symptomatik, bei unzureichender Symptomkontrolle gilt der Vorzug den INCS. Moderne lokal angewendeten Kortikosteroide haben eine sehr geringe systemische Bioverfügbarkeit, beispielsweise ca. zwei Prozent bei Fluticason, systemische Nebenwirkungen sind daher nicht zu erwarten. Der Wirkeintritt erfolgt jedoch aufgrund des Wirkmechanismus über die intrazellulären Glukokortikoidrezeptoren erst nach wenigen Tagen, ein schnellerer Wirkeintritt ist bei Fixkombination von Fluticason, einem INCS, und Azelastin (AZE), einem Antihistaminikum der zweiten Generation zu sehen (Bousquet et al., 2018). Die generelle Kombination aus oralem Antihistaminikum und intranasalem Kortikosteroid bietet jedoch keine Vorteile im Hinblick auf die Wirksamkeit (Brozek et al., 2017). Nicht indiziert sind sedierend wirkende Antihistaminika der ersten Generation, α -Sympathomimetika sowie systemische Depotgaben eines Kortikosteroids (Klimek et al., 2020). Die Therapie sollte vor allem bei schlechter Symptomkontrolle anfangs zwei- bis dreitäglich überprüft werden. Es wird jeweils entschieden, ob die Behandlung unverändert fortgesetzt werden kann oder eine Anpassung notwendig ist. Dabei kann eine Verringerung bis Beendigung der Therapie möglich sein aber auch die Eskalation durch Umstellung auf ein INCS, falls dies noch nicht erfolgt ist, oder durch Aufdosierung der bestehenden Medikation notwendig werden. Bei weiterhin ausbleibender Besserung sollten zum einen die Diagnose und zum anderen die Compliance des Patienten überprüft werden. Unter Umständen muss die Dosis der INCS erneut erhöht werden, möglich ist auch die zeitlich begrenzte, systemische Kortikosteroidgabe. Begleitend können bei Konjunktivitis Anti-H1 oral oder konjunktival gegeben werden. Weitere Medikamente, die jedoch nicht zur ersten Wahl gehören, sind α -Sympathomimetika, die zwar schnell wirken, jedoch nur auf die nasale Obstruktion wirken und bei längerfristiger Anwendung (über zehn Tage) eine medikamentanassoziierte Rhinopathie hervorrufen können. Mastzellstabilisatoren, die die Degranulation der Mastzellen blockieren, haben eine untergeordnete Bedeutung bei der Therapie der allergischen Rhinitis aufgrund eines schlechteren Wirkprofils gegenüber den Medikamenten der ersten Wahl. Anticholinergika wie das Ipratropiumbromid wirken hemmend auf die Drüsenzellen der Nasenschleimhaut und können bei nicht anders therapierbarer Rhinorrhoe eingesetzt werden, in Bezug auf die allergische Rhinitis beeinflussen sie die sonstigen Symptome nicht und sind daher nicht Medikamente der Wahl (Klimek et al., 2018).

Der dritte Therapiebereich stellt mit der allergenspezifischen Immuntherapie (AIT) den einzigen kausalen Behandlungsansatz dar. Es wird eine immunologische Toleranz gegenüber dem in hoher Dosierung gegebenen Allergen induziert. Die regelmäßige Gabe

des Allergens erfolgt nach vorgegebenem Schema und kann subkutan in das Oberarmunterhautfettgewebe (SCIT) oder sublingual in Form von Tropfen oder Schmelztabletten (SLIT) erfolgen. In beiden Fällen wird die Therapie in der Regel über drei (bis fünf) Jahre weitergeführt, wobei dies im Falle einiger SLIT-Therapien von der täglichen Applikation bis hin zur monatlichen Gabe im Rahmen der SCIT variieren kann. Im Rahmen der *disease modification*, die durch die Beeinflussung des Zytokinmilieus der regulatorischen B- und T-Zellen die Ausprägung der Typ 2-T-Helferzellen zu Typ 1-T-Helferzellen verändern sowie einen Antikörperklassenwechsel der B-Zellen von IgE hin zu IgA und IgG, überdauern die Behandlungseffekte die Therapiedauer (Shamji und Durham, 2017). Die Effekte reichen von einer Reduktion der akuten Beschwerden bei Allergenexposition mit Einsparungen beim Medikamentenverbrauch über den präventiven Aspekt in Bezug auf den Etagenwechsel mit Verhinderung eines Asthma bronchiale bei diesem Allergen bis hin zu einem geringeren Risiko für eine Sensibilisierung gegenüber weiteren Allergenen. Die AIT bietet damit bei korrekter Indikationsstellung eine bessere Kosteneffektivität als die symptomatischen Therapieansätze (Böcking et al., 2012). Somit sollte bei Diagnosestellung einer allergischen Rhinitis an die Durchführung einer AIT gedacht werden, vor allem bei persistierenden oder schwer zu kontrollierenden Beschwerden (Pfaar et al., 2014). Das Spektrum an Nebenwirkungen reicht sowohl bei der SCIT als auch der SLIT von leichten Lokalsymptomen bis hin zum allergischen Schock. Lokale Beschwerden können bei der SLIT beispielsweise Brennen oder Juckreiz im Mund- / Rachenraum sein, bei der SCIT Kombinationen von Rötung, Schwellung und Juckreiz an der Einstichstelle sein. Auch leichte Fernsymptome wie generalisierter Juckreiz, *Flush*symptomatik, Husten, Übelkeit oder Kopfschmerzen kommen vor. Dabei gibt es fließende Übergänge bis hin zum Asthmaanfall, Schwellungen der Atemwege, Erbrechen mit Bauchkrämpfen und letztlich dem anaphylaktischen Schock mit Atemstillstand und Kreislaufzusammenbruch. Schwerere Reaktionen sind generell seltener, vor allem bei Einhaltung der empfohlenen Sicherheitsmaßnahmen (Pfaar et al., 2020). Da entsprechende Symptome innerhalb von 30 Minuten auftreten, ist eine entsprechende Nachbeobachtungszeit bei der SCIT obligat. Weiterhin gehört die Therapie in die Hände eines damit erfahrenen Arztes, der auch über die notwendigen Kenntnisse für den Fall einer Notfallsituation verfügt (Hauswald und Yarin, 2015).

1.6 Der Hauttest

Tabelle 1: Standardprickreihe

Nummer	Allergen
1	Positivkontrolle Histamin
2	Negativkontrolle NaCl 0,9%
3	Gräser*
4	Bäume1*
5	Bäume2*
6	Kräuter*
7	Pilze1*
8	Pilze2*
9	Federn
10	Roggen
11	Birke
12	Hasel
13	Erle
14	Wegerich
15	Beifuß
16	Katze
17	Hund
18	<i>Alternaria alternata</i>
19	<i>Cladosporium herbarum</i>
20	<i>Aspergillus fumigatus</i>
21	<i>Penicillium notatum</i>
22	Ei
23	Kuhmilch
24	<i>Dermatophagoides farinae</i>
25	<i>Dermatophagoides pteronyssini</i>
26	<i>Lepidoglyphus destructor</i>
27	<i>Acarus siro</i>
28	<i>Tyrophagus putrescentiae</i>

Standardprickreihe der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Düsseldorf zum Zeitpunkt der retrospektiven Auswertung

* für Aufschlüsselung der Allergenmischungen siehe Anhang, Tabelle 30

Hauttests sind ein Diagnoseverfahren, welches häufig nach erfolgter Anamnese und durchgeführter körperlicher Untersuchung, wobei diese auch die anteriore Rhinoskopie und eine endoskopische Untersuchung des Nasenrachenraumes einschließt, angewendet wird. Mittels Hauttest wird im Rahmen der Allergiediagnostik versucht, einen möglichen Auslöser für die berichteten Symptome zu identifizieren. Sie stellen somit eine Art Screeningverfahren dar, um die Sensibilisierungen des Patienten zu erfassen.

Beim Hauttest erfolgt eine Provokation am Organ Haut mit verschiedenen Allergenen, wobei eine Reaktion auf das Allergen eine Sensibilisierung gegenüber diesem anzeigt, was jedoch nicht gleichbedeutend mit dem Vorhandensein einer Allergie auf das Allergen sein muss (Zarei, 2004). Das Prinzip aller Hauttests beruht auf dem Zusammenführen des Allergens (vgl. Tabelle 1) mit dem evtl. in der Haut vorhandenen gegen dieses Allergen gerichteten IgE. Sind entsprechende Antikörper vorhanden, kommt es in der Haut zur Quervernetzung der FcεRI auf den Mastzellen mit anschließender Degranulation. Es erfolgt die Ausschüttung präformierter Entzündungsmediatoren, wozu auch Histamin gehört, sowie deren Neusynthese. Das Histamin seinerseits bewirkt durch Interaktion mit Histaminrezeptoren eine Weitstellung der Gefäße und damit sowohl eine Steigerung der Perfusion als auch der Permeabilität (Murphy und Weaver, 2018).

Zusammen mit dem Axonreflex werden diese Reaktionen auch als sogenannte Lewis-Trias beschrieben und sind als Erythem und Quaddel sichtbar und messbar. Diese Sofortreaktion ist auch durch Injektion von Histamin in die Haut auslösbar und tritt nach 15-20 Minuten

auf, wobei sie dann für 60-120 Minuten anhält (Ruëff et al., 2010), es sind dabei die Perfusionssteigerung als Erythem und die erhöhte Gefäßpermeabilität in Form einer Urtika zu sehen. In einigen Fällen tritt auch eine Spätreaktion auf, wobei diese Stunden bis Tage nach dem Test auftreten kann und sich häufig als Ekzem oder Induration zeigt.

Es gibt verschiedene Formen des Hauttests, wobei diese sich bezüglich Durchführung und damit verbundener Invasivität unterscheiden. Dabei kommt dem Pricktest eine besondere Bedeutung zu, da er den europäischen Standard darstellt (Heinzerling et al., 2013), in den USA wird auch der Intrakutantest in der Routinediagnostik eingesetzt (Nelson et al., 1996). Zum Nachweis einer IgE-vermittelten Reaktion, wie sie z.B. bei Allergien gegen Inhalationsallergene vorliegt, ist die Verwendung von Reib-, *Scratch*-, Intrakutan- und Pricktest möglich, wobei erstere nicht empfohlen werden (Heinzerling et al., 2013). Beim Reibtest werden native Allergene auf der Haut mit etwas Druck gerieben, die Aufnahme in die Haut erfolgt dann über die Haarfollikel. Der Test ist wenig invasiv, zeigt eine hohe Spezifität bei aber sehr niedriger Sensitivität (Gronemeyer und Debelic, 1967). Der *Scratchtest* erfolgt mittels Skarifizierung der Haut und anschließend aufgetropfter Allergenlösung. Nachteilig sind hier die schlechte Reproduzierbarkeit und häufig auftretende unspezifische Reaktionen aufgrund der Verletzung der Haut (Corder und Wilson, 1995). Beim Intrakutantest wird die Testlösung streng intrakutan appliziert. Der Test weist eine hohe Sensitivität auf, ist jedoch schmerzhaft, bedingt einen hohen technischen und zeitlichen Aufwand und birgt ein hohes Risiko für systemische Reaktionen (Lockey et al., 1987).

Der Pricktest ist ein zuverlässiger Test, dessen Ergebnisse nach Abschluss des Testes sofort vorliegen und der wenig invasiv, kostengünstig sowie reproduzierbar ist (Heinzerling et al., 2013). Ein weiterer Vorteil ist die Verfügbarkeit der meisten gängigen Allergene als kommerziell erhältliche, standardisierte Präparate (Bernstein et al., 2008). Der Test ist indiziert als Suchtest bei Verdacht, zum Nachweis oder zum Ausschluss einer Typ-I-Sensibilisierung, weiterhin vor Provokationen oder Beginn spezifischer Immuntherapien sowie zu wissenschaftlichen Zwecken beispielsweise zur epidemiologischen Bewertung von Sensibilisierungen (Heinzerling et al., 2013).

Die Durchführung des Testes sollte diskutiert werden, wenn ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von anaphylaktischen Reaktionen gegeben ist. Derartige Ereignisse sind beim Pricktest sehr selten, vor allem beim Testen von Inhalationsallergenen, kommen aber gelegentlich im Rahmen von Nahrungsmittel- oder Medikamententestungen vor. Daher muss eine Notfallbehandlung jederzeit erfolgen können, so dass eine Grundvoraussetzung für die Durchführung des Testes entsprechend geschultes Personal sowie das Vorhandensein der entsprechenden Ausstattung ist. Das Risiko ist erhöht bei bereits stattgefundenen anaphylaktischen Reaktionen, bei vorherigem Allergenkontakt oder der Verwendung von Allergenen in hohen Konzentrationen bzw. nativen Allergenen. Auch die

Exazerbation eines Asthma bronchiale durch den Test ist möglich, die Testung bei unkontrolliertem Asthma bronchiale ist kontraindiziert (Reid, 1993). Weiterhin sollte bei Patienten, die eine Therapie mit Betablockern erhalten, abgewogen werden, ob diese vor dem Test abgesetzt werden können, da Betablocker durch die Hemmung der Wirkung von Adrenalin eine Anaphylaxiesymptomatik verstärken können beziehungsweise die Wirkung von therapeutisch eingesetztem Adrenalin vermindern können. Auch bei einer bestehenden Schwangerschaft sollte das Verschieben des Testes diskutiert werden, da vorzeitige Wehen im Falle einer anaphylaktischen Reaktion möglich sind (Heinzerling et al., 2013). Letztlich stellt auch eine Erkrankung der Haut im Testbereich eine Kontraindikation für die Durchführung dar, da hier erhebliche Schwierigkeiten bei der Interpretation der Ergebnisse auftreten können, aber auch eine vermehrte Allergenaufnahme bei geschädigter Hautbarriere möglich ist, was wiederum mit einem erhöhten Risiko für schwere systemische Reaktionen verbunden ist. Es gilt darüber hinaus zu beachten, dass falsch negative Ergebnisse erwartet werden müssen, wenn der Patient Medikamente einnimmt, die den Test beeinflussen, wie beispielsweise Antihistaminika (Persi et al., 1999).

Der Pricktest wird nach Erhebung der Anamnese und Prüfung auf Kontraindikationen auf dem volaren Unterarm durchgeführt, wobei die Allergene in Reihen aufgetragen werden können. Es sollte ein Abstand von ca. drei cm zur Ellenbeuge und zum Handgelenk eingehalten werden, weiterhin ist darauf zu achten, dass der Abstand zwischen den Allergenen groß genug ist, damit bei starker Reaktion ein eindeutiges Ablesen möglich bleibt. Die aufgetragenen Allergene werden mittels einer Pricktest-Lanzette, die eine definierte Eindringtiefe ermöglicht, in die Haut eingebracht (Nelson et al., 1996). Dabei sollte für jedes Allergen eine neue Testlanzette verwendet werden, um nicht falsch-positive Ergebnisse durch eine kontaminierte Lanzette zu erhalten (Piette et al., 2002). Bei den zu testenden Allergenen haben sich bestimmte Standardreihen bewährt, z.B. bei der Abklärung der allergischen Rhinitis oder bei Nahrungsmittelunverträglichkeiten, wobei diese ggf. der Fragestellung oder den örtlichen Besonderheiten angepasst werden sollten. Die Allergene selbst können in standardisierter Form in den meisten Fällen kommerziell erworben werden, nur in Ausnahmefällen sollte von diesen Präparaten abgewichen werden (Bernstein und Storms, 1995). Weiterhin ist sowohl eine Positivkontrolle durch Histamin und eine Negativkontrolle durch das Lösungsmittel oder isotone Kochsalzlösung sinnvoll (Heinzerling et al., 2013).

Zur Auswertung des Testes werden nach 15 bis 20 Minuten sowohl das auftretende Erythem als auch die Quaddel dokumentiert. In der klinischen Anwendung wird der größte Durchmesser von beiden Effloreszenzen gemessen und in Millimetern notiert. Vielfach werden die Ergebnisse mithilfe eines Bewertungsschemas interpretiert (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2: Pricktestbewertungsschema

Beurteilung	Quaddel (in mm)	Erythem in mm)	
0	0	0	} negatives Testergebnis
(+)	<3	<5	
+	3-<4	5-<8	} positives Testergebnis
++	4-<5	8-<11	
+++	5-<6	11-<15	
++++	>=6	>=15	

Bewertungsschema der Ergebnisse eines Pricktest der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Düsseldorf zum Zeitpunkt der retrospektiven Auswertung
mm = Millimeter

Wird ein solches verwendet, so muss dieses mit angegeben werden, um die Auswertung nachvollziehbar zu machen. Als positive Reaktion werden im Allgemeinen ein Quaddeldurchmesser ab drei Millimetern angesehen (Ruëff et al., 2010). Die Auswertung in Bezug auf die Positivkontrolle mit Histamin wird aufgrund der unterschiedlichen Reagibilität auf Histamin nicht empfohlen (Ruëff et al., 2010). Im wissenschaftlichen Kontext ist weiterhin die Auswertung durch Ermittlung des mittleren Quaddeldurchmessers mittels planimetrischer Verfahren gängig, um genauere Ergebnisse zu erzielen.

Die Ergebnisse müssen in Zusammenschau mit der Anamnese und Befunden anderer Untersuchungen wie beispielsweise serologischen sIgE-Bestimmungen oder Provokationstests interpretiert werden. Erst dann ist eine Beurteilung der Testergebnisse, ob diese einer asymptomatischen Sensibilisierung entsprechen oder eine klinisch relevante Allergie widerspiegeln, möglich. Die alleinige Interpretation des Pricktestes nach stark-/ schwach-positiv oder früh/ spät aufgetretener Reaktion lässt keine Aussage bezüglich einer klinischen Relevanz zu. Vorab sollte eine Beurteilung der Positiv- und Negativkontrolle erfolgen, da bei einer Reaktion der Negativkontrolle bzw. ausbleibender Reaktion der Positivkontrolle das Testresultat angezweifelt werden muss. Bei positiven Befunden in nahezu allen Testfeldern muss an die Möglichkeit eines Dermographismus gedacht werden, ggf. auch an eine Kontamination durch Vermischen der Allergenlösungen beim Auftragen oder durch die Lanzette bei mehrmaligem Gebrauch. Bei ausbleibenden Reaktionen sollte ebenfalls die korrekte Durchführung des Testes überprüft werden. Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass die Sensibilisierung lediglich organbezogen wie im Falle der LAR nachweisbar ist oder eine systemische Sensibilisierung besteht, diese jedoch aufgrund eines lange zurückliegenden Allergenkontaktes zu schwach ausgeprägt ist, um diese im Pricktest nachzuweisen. Auch bei einer sich gerade erst entwickelnden Symptomatik kann die Sensibilisierung unter Umständen im Anfangsstadium im Pricktest nicht nachgewiesen werden. Letztlich muss auch daran gedacht werden, dass die berichteten Symptome unter Umständen keinen atopischen Ursprung haben. Daher sollte bei unklaren Ergebnissen eine erneute Testung im Verlauf stattfinden (Ruëff et al., 2010).

1.7 Die serologische Allergiediagnostik (sIgE)

Die serologische Allergiediagnostik zielt darauf ab, Immunglobulin E (IgE) im Serum nachzuweisen. Dieses liegt in sehr viel geringerer Konzentration als die anderen Immunglobulinklassen vor. Bei der Messung des Immunglobulins E ist zwischen dem Gesamt-IgE und dem spezifischen IgE (sIgE) zu unterscheiden. Beim Gesamt-IgE handelt es sich um das gesamte im Serum nachweisbare IgE. Es wird häufig im Rahmen der Allergiediagnostik bestimmt, ist aber wenig spezifisch und kann das Vorliegen einer Allergie bei hohen Werten weder beweisen noch bei niedrigen Werten widerlegen (Tantilipikorn et al., 2010). Es kann sowohl bei Allergenexposition als auch bei Parasitosen, hier häufig zusammen mit einem Anstieg der eosinophilen Granulozyten, als auch bei Vaskulitiden oder Immundefekten erhöht sein und daher allenfalls einen Hinweis auf eine Allergie geben (Burney et al., 1997). In Kombination mit dem im Folgenden dargestellten spezifischen IgE ist das Gesamt-IgE jedoch ein wichtiger Parameter (Renz et al., 2010b) zu dessen Beurteilung. Das sIgE stellt jeweils eine Teilmenge aus dem Gesamt-IgE dar, wobei jede dieser Teilmengen die Antikörper der Klasse E darstellt, die spezifisch gegen ein Allergen nachweisbar sind. Es kann daher mittels sIgE eine allergische Sensibilisierung serologisch nachgewiesen werden (Renz et al., 2010b). Neben dem Nachweis von Antikörpern der Klasse E ist weiterhin die Bestimmung von Immunglobulinen der Klasse G4 möglich. IgG liegen unter allen Antikörpern in der höchsten Konzentration vor, IgG4 sind unter diesen Antikörpern die kleinste Fraktion. Die Konzentration von IgG4 steigt im Rahmen einer AIT an und es besteht die Vermutung, dass diese die Toleranzentwicklung über regulatorische T-Zellen fördern (Murphy und Weaver, 2018). Sie haben jedoch für die klinische Diagnostik bezüglich der allergischen Rhinitis keine Bedeutung (Kleine-Tebbe et al., 2009).

Da es sich hierbei um ein *in vitro*-Verfahren handelt, ist kein Kontakt des Patienten zum Allergen notwendig. Daraus ergeben sich gewisse Vorteile, wie die Anwendbarkeit bei Patienten, für die aufgrund einer hohen Bereitschaft für anaphylaktische Reaktionen eine Provokation nicht infrage käme, oder bei Hauterkrankungen, die einen Hauttest unmöglich machen. Auch bei Kleinkindern, Schwangeren oder bei Patienten, die unter antiallergischer Therapie sind, ist eine serologische Allergiediagnostik dem Hauttest vorzuziehen (Trautmann und Kleine-Tebbe, 2013). Wie auch beim Pricktest werden jedoch auch beim Nachweis von IgE gegen bestimmte Antigene Sensibilisierungen angezeigt. Ob diese klinisch relevant sind, lässt sich nur in Verbindung mit der Anamnese und weiteren Untersuchungsverfahren bewerten.

Fehlerquellen sind, wie bei jeder Labordiagnostik, beim gesamten diagnostischen Prozess denkbar. So ist in der präanalytischen Phase die richtige Indikationsstellung maßgeblich, weiterhin muss die Probenentnahme, die Lagerung und auch der Transport *lege artis* erfolgen, wozu auch gehört, dass dem richtigen Patienten die Probe entnommen und

entsprechend beschriftet wird. Bei der Analytik selbst kommt dem verwendeten Testverfahren hinsichtlich Sensitivität und Spezifität Bedeutung zu. Hier ist vor allem die Allergenqualität von entscheidender Bedeutung. Kommerziell werden native oder auch rekombinant hergestellte Allergene für die Testungen angeboten. Nicht zu vernachlässigen ist auch die Erfahrung des Labors im Umgang mit den zu verwendenden Testverfahren. In der postanalytischen Phase müssen die Ergebnisse validiert, beurteilt und interpretiert werden (Renz et al., 2010b). Fehler des Ergebnisses, auch bei korrekt durchgeführter Labordiagnostik, sind durch die Grundkonstellation des Patienten möglich. Bei sehr hohem Gesamt-IgE ist ein falsch-positives Ergebnis möglich, dann häufig bei allen getesteten Allergenen. Bei sehr niedrigem Gesamt-IgE ist ein falsch-negatives Ergebnis denkbar, daher ist die parallele Bestimmung des Gesamt-IgEs hilfreich. Auch Kreuzreaktionen können falsch-positive Ergebnisse verursachen, falsch-negative Befunde sind bei lange zurückliegender, letzter Allergenexposition bei in diesem Rahmen stetig absinkender Antikörperkonzentration bis unter die Nachweisgrenze möglich (Trautmann und Kleine-Tebbe, 2013).

Die Messung der IgE-Antikörper erfolgt mittels eines Immunoassays. Beim diesem Verfahren, das den aktuellen Standard darstellt, wird Patientenserum mit dem zu messenden Antigen, das an eine feste Phase gebunden ist und an das das IgE aus dem Patientenserum bindet, inkubiert. Anschließend erfolgt ein zweiter Inkubationsschritt, wobei Anti-IgE, welches eine bestimmte Markierung aufweist, hinzugegeben wird (Renz et al., 2010). Die Markierung kann radioaktiv sein, wie beim klassischen Radio-Allergo-Sorbens-Test, auch kurz RAST genannt, oder wie beim moderneren ImmunoCAP mit einem Enzym (Crobach et al., 1994). Je nach Menge des vorhandenen IgE wird sich mehr oder weniger IgE an die Festphase binden, wodurch dann entsprechend eine gewisse Menge an markiertem Anti-IgE binden kann und letztendlich durch die Menge der vorhandenen Markierung eine Konzentration errechnet werden kann (Ollert, 2005). Dabei kann mittels einer durch einen vorhandenen WHO-Standard erstellten Eichkurve eine absolute IgE-Konzentration extrapoliert werden (Thorpe, 2013). Zur Beurteilung der gemessenen Werte gibt es Referenzwerte, die abhängig von der verwendeten Bestimmungsmethode und dem Alter der Probanden sind. Nachfolgend (vgl. Tabelle 3) sind die in der Universitätsklinik Düsseldorf verwendeten Grenzwerte des ImmunoCAP der Firma ThermoFisher für das sIgE bei Erwachsenen dargestellt.

Tabelle 3: sIgE-Befundbewertungsschema

CAP-Klasse	Serum-sIgE-Konzentration	Befund	
0	<0,35 kU/L	Negativ	} negatives Testergebnis
1	0,35 - 0,7 kU/L	grenzwertig positiv	
2	0,7 - 3,5 kU/L	schwach positiv	} positives Testergebnis
3	3,5 - 17,5 kU/L	Positiv	
4	17,5 - 50 kU/L	stark positiv	
5	50 - 100 kU/L	sehr stark positiv	
6	>100 kU/L	sehr stark positiv	

Bewertungsschema der Ergebnisse eines sIgE-Befundes der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Düsseldorf zum Zeitpunkt der retrospektiven Auswertung

kU/L = kiloUnits pro Liter

Die Auswahl der zu testenden Allergene hängt vom Alter des Patienten und maßgeblich von der Fragestellung ab, die sich aus der Anamnese ergibt. Es besteht die Möglichkeit, einzelne Allergene zu testen, aber auch Allergenmischungen. Der Vorteil einer Allergenmischung besteht in der größeren Anzahl von Allergenen, die getestet werden können. Zeigt jedoch eine Allergenmischung ein positives Ergebnis, so müssen die Einzelallergene dieser Mischung getestet werden, um zu differenzieren, gegen welches dieser Allergene sich die Sensibilisierung richtet. Daraus ergeben sich weitere Limitationen dieser Diagnostik, da man für jedes zu untersuchende Allergen eine gewisse Menge Serum benötigt, was zum Beispiel bei Kindern zu bedenken ist. Weiterhin ist die Bestimmung im Gegensatz zu einem Hauttest eher kostenintensiv (Trautmann und Kleine-Tebbe, 2013). In diesem Zusammenhang spielen in Deutschland auch Einschränkungen bzgl. der Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenkasse eine Rolle, da nur eine gewisse Anzahl an zu bestimmenden sIgE-Werten erstattet wird.

Zusätzlich gilt es zu bedenken, dass durch die Einbeziehung eines Labors neben den oben beschriebenen Aspekten das Ergebnis der Diagnostik nicht wie beim Hauttest im Anschluss vorliegt, sondern mindestens mit der Arbeitszeit des Labors gerechnet werden muss.

1.8 Der nasale Allergenprovokationstest (NPT)

1.8.1 Erklärung und Definition NPT

Die nasale Allergenprovokation hat das Ziel, die allergische Reaktion der Nase unter kontrollierten Bedingungen zu reproduzieren. Dazu wird das Allergen in die Nase gesprüht und die klinische Reaktion registriert und objektiviert mittels Symptomscore und apparativen Messmethoden (Hagemann et al., 2002). Die auftretenden Reaktionen spiegeln die Kardinalsymptome der allergischen Rhinitis mit Juckreiz, Niesen, Rhinorrhoe und nasaler Obstruktion wider, weiterhin können Begleitsymptome wie Juckreiz am Gaumen, okulärer Juckreiz mit Sekretion oder bronchiale Symptome auftreten (Malm et al., 2000). Der Test ist sicher, verursacht geringe Kosten und ist relativ einfach durchzuführen (Scadding et al., 2011). Er gilt in vielen Ländern als ein Standardverfahren der Allergiediagnostik (Bachert, 1997). Der NPT sollte im Anschluss an die bereits erfolgte Anamnese, klinische Untersuchung, Verfahren zum Nachweis einer Sensibilisierung wie Hautpricktest oder Bestimmung des spezifischen IgE durchgeführt werden (vgl. Kapitel 1.4, Abb. 3). Es gibt neben dem NPT noch weitere Provokationstests in der allergologischen Diagnostik, beispielsweise den konjunktivalen, oralen und bronchialen Provokationstest, die hier jedoch nicht weiter besprochen werden (Gosepath et al., 2005).

1.8.2 Geschichte des NPT

Die erste Erwähnung einer nasalen Provokation findet sich bei Kirkman, der selbst an „Heuschnupfen“ litt und sich in der pollenfreien Zeit um Weihnachten im Jahr 1851 in seinem Gewächshaus selbst mit Gräserpollen exponierte. Daraufhin traten umgehend die ihm bekannten Symptome der allergischen Rhinitis auf (Kirkman, 1852). Erste systematische Provokationsversuche werden Blackley an Augen und Nase mit Pollenkonzentraten zum Nachahmen der natürlichen Exposition eines Allergikers und Dunbar zum Überprüfen der Wirksamkeit seines „antitoxisch wirkenden Polantins“ um das Jahr 1900 zugeschrieben (Rüdiger, 1978). 1925 wurde die nasale Provokation durch Duke als Standardverfahren vorgeschlagen (Duke, 1925). In der Folgezeit begann Urbach, Standardisierungen zu erproben. So wurde 1935 die sogenannte „Stieltupfermethode“ vorgestellt, bei der das Allergen mittels Stieltupfer in die Nase eingebracht wird (Urbach, 1935b). Auch eine Auswertung durch Dokumentation der subjektiven Beschwerden wurde beschrieben. Im gleichen Jahr erfolgte der Vorschlag, das Allergen in Pulverform zu applizieren (Urbach, 1935a). Weiterhin wurden Anstrengungen unternommen, die Testergebnisse zu objektivieren. So wurde 1959 von Rüdiger der Vorschlag zum „nasalen Pneumometrietest“ gemacht, der parallel zum „inhalativen Pneumometrietest“ von Gronemeyer und Fuchs aufgebaut war. Bei letzterem wurde unter der Zufuhr von Allergen über die Atemluft der Widerstand der Bronchien gemessen (Beickert, 1960). Das Verfahren

konnte sich jedoch nicht durchsetzen (Rüdiger, 19781). Bachmann hat 1976 die anteriore Rhinomanometrie zur Auswertung des Provokationstestes beschrieben, weiterhin hat er das Allergen mittels Pumpspray appliziert (Bachmann, 1976): 1979 kombinierten Berdel und Gast die Oszillometrie mit der nasalen Provokation (Berdel und Gast, 1979). 1990 wurden durch den Arbeitskreis bronchiale und nasale Provokationstests der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie durch die Veröffentlichung der „Richtlinien für die Durchführung von nasalen Provokationstests mit Allergenen bei Erkrankungen der oberen Luftwege“ einheitliche Empfehlungen für Deutschland in Bezug auf die nasale Provokation gegeben (Bachert et al., 1990), die im Positionspapier „Durchführung des nasalen Provokationstests bei Erkrankungen der oberen Atemwege“ der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (Sektion HNO) gemeinsam mit der Arbeitsgemeinschaft Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie im Jahr 2002 überarbeitet wurden (Riechelmann et al., 2002). Ein internationales Positionspapier „*Position paper on the standardization of nasal allergen challenges*“ der *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) gab 2018 die aktuelle Empfehlung für die Anwendung des nasalen Allergenprovokationstestes (Augé et al., 2018).

1.8.3 Klinische Bedeutung

Der NPT gilt als Goldstandard für die Allergiediagnostik von Inhalationsallergenen, da hier das Allergen direkt am Erfolgsorgan appliziert wird. Es kann damit unmittelbar die Reaktion auf das Allergen beobachtet und auch objektiv gemessen werden (Augé et al., 2018). Damit können hier Sensibilisierungen, die im Hauttest oder in der serologischen Diagnostik festgestellt wurden, auf ihre klinische Relevanz überprüft werden. So ist es möglich, zwischen Patienten mit Sensibilisierung und Patienten mit klinisch relevanter Allergie zu unterscheiden (Riechelmann et al., 2002). Diese Differenzierung ist wichtig zur Indikationsstellung einer AIT, da die AIT eine Therapie darstellt, die gegen ein spezifisches Allergen gerichtet ist. Daher sollte die Therapie gegen ein klinisch relevantes Allergen gerichtet sein (Roberts et al., 2018). Vor allem bei perennialer Symptomatik, die neben einer allergischen Genese viele andere Ursachen haben kann, ist eine Differenzierung umso wichtiger (Riechelmann et al., 2002).

1.8.4 Durchführung des NPT

Für die Durchführung eines NPT wurde 2002 für Deutschland ein Positionspapier der DGAKI (Riechelmann et al., 2002; vgl. Abb. 5) und 2018 ein internationales Positionspapier von der EAACI veröffentlicht (Augé et al., 2018; vgl. Abb. 6). Beide Empfehlungen sehen

einen überwiegend deckungsgleichen Ablauf für die Provokation vor, unterscheiden sich jedoch in Details.

So beginnt jeder NPT im Vorfeld mit Stellung der Indikation, wobei klar sein muss, gegen welches Allergen getestet werden soll. Dazu ist initial eine Anamneseerhebung und Feststellung von Sensibilisierungen beispielsweise über Hauttest oder serologische Diagnostik notwendig. Im Rahmen der Anamneseerhebung ist zu klären, ob Vorerkrankungen bestehen oder Medikamente eingenommen werden, die den Test beeinflussen können, wie beispielsweise Antihistaminika. Ebenso ist die klinische Untersuchung mit Endoskopie der Nasenhöhle sowie die Überprüfung auf Kontraindikationen notwendig (Persi et al., 1999). Bei der Planung eines Provokationstermins muss die Art des zu provozierenden Allergens berücksichtigt werden, handelt es sich um ein saisonal auftretendes Allergen, sollten vier Wochen zwischen Ende der Pollenflugsaison und dem Testzeitpunkt liegen, bei perennialen Allergenen sollten die Symptome mild ausgeprägt sein. Um möglichst wenigen Umweltirritanzen, die ein falsch-positives Ergebnis verursachen könnten, vor der Provokation ausgesetzt zu sein, empfiehlt sich eine Testung am Morgen. Auch eingenommene Medikamente wie Antihistaminika oder Kortikosteroide können das Testergebnis verfälschen und müssen daher vor der Provokation abgesetzt werden. Es muss dafür gesorgt werden, dass am Provokationstag benötigte Geräte und Testlösungen verfügbar sind, außerdem ist das Vorhalten einer Notfallausrüstung obligat (Augé et al., 2018).

Zu Beginn der eigentlichen Provokation soll sich der Proband an das Raumklima gewöhnen, um unspezifische Reaktionen z.B. beim Wechsel von kalter in warme Luft zu minimieren. Für diese als Adaptation bezeichnete Phase ist eine Dauer von 15 Minuten ausreichend. Dabei ist darauf zu achten, dass ein angenehmes, aber gleichbleibendes Raumklima bezüglich Temperatur und Luftfeuchtigkeit herrscht, um eine Reproduzierbarkeit der Testergebnisse zu gewährleisten. Es muss konsequent darauf geachtet werden, dass die Raumluft nicht allergenbelastet ist. So dürfen bei der Verwendung von Allergenlösungen, die durch Sprühstöße appliziert werden, sogenannte Probesprühstöße, um die Verneblerkammer des Pumpsprays mit Allergenlösung zu befüllen, nicht in den offenen Raum erfolgen, sondern in eine Kompresse oder unter einem Abzug (Augé et al., 2018).

Nun erfolgt eine Leerwerterhebung, wobei sowohl subjektive, beispielsweise ein Symptomscore oder eine visuelle Analogskala, als auch objektive, beispielsweise die anteriore Rhinomanometrie oder die akustische Rhinometrie, Messverfahren zum Einsatz kommen, um einen Bezugswert für die nachfolgenden Messungen zu haben (Augé et al., 2018). Das deutsche Positionspapier von 2002 sah zum Symptomscore und der anterioren Rhinomanometrie keine alternative Messmethode vor (Riechelmann et al., 2002). Im nächsten Schritt erfolgt die Applikation des Lösungsmittels und nach einer Wartezeit von

10 Minuten werden erneut Messwerte erhoben, um unspezifische Reaktionen auf das Trägermedium des Allergens auszuschließen. Im europäischen Positionspapier wird im Gegensatz zum Positionspapier der DGAKI von 2002, welches die Testung der weiteren Nasenseite präferierte, in beide Nasenostien jeweils 100 µl gegeben. Dabei soll das Volumen der Testlösung auf zwei Spühstöße aufgeteilt werden, die auf die untere und mittlere Nasenmuschel gerichtet werden. Vor der Applikation soll der Patient einatmen, währenddessen die Luft anhalten und im Anschluss ausatmen, um ein Verschleppen der Lösung in die unteren Atemwege zu vermeiden (Augé et al., 2018). Die DGAKI bot im Positionspapier von 2002 als Alternative zum Pumpspray noch die Applikation der Testlösung mittels Pipette auf die untere Nasenmuschel an (Riechelmann et al., 2002). Bei unspezifischer Reaktion wird der Test beendet und der Patient erhält nach Positionspapier der EAAIC sowohl eine sogenannte *rescue medication*, die beispielsweise aus lokalem Antihistaminikum oder Sympathomimetikum bestehen kann, als auch eine Aufklärung bezüglich möglicher Spätreaktionen. Als positiv gilt eine Reaktion, wenn die Messung 50 Prozent des Wertes, der eine positive Reaktion auf die Testung mit dem Allergen darstellt, erreicht (Augé et al., 2018). Im Positionspapier von 2002 war hier ein *Flowabfall* in der anterioren Rhinomanometrie um mehr als 20 Prozent entscheidend (Riechelmann et al., 2002).

Im Folgenden wird nun das gelöste Allergen über das Pumpspray mit der Nasenschleimhaut in Kontakt gebracht, ebenfalls mit je zwei Sprühstößen je Nasenostium, und es werden Atemkommandos gegeben. Auch hier werden nach einer Wartezeit von 10 Minuten die Messwerte erhoben, so dass am Ende eines Testzyklus drei Wertereihen zur Beurteilung vorliegen. Liegt ein positives Ergebnis vor, ist der Test beendet und der Patient wird mit Medikation und Aufklärung nach einer Beobachtungszeit von einer halben Stunde entlassen. Liegt kein positives Ergebnis vor, so ist eine weitere Messung nach erneuter Wartezeit von 10 Minuten möglich. Bei weiterhin negativem Testergebnis erfolgt ebenfalls eine Beobachtung des Patienten über eine halbe Stunde (Augé et al., 2018).

1.8.5 Modifizierte Durchführung des NPT in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Düsseldorf

Bereits seit Anfang der 1990er-Jahre wird der NPT in der Düsseldorfer Klinik in einer modifizierten Form durchgeführt (vgl. Abb. 5, siehe Pfad der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Düsseldorf). Hier werden über die Empfehlungen des Positionspapiers hinaus Provokationen mit höheren Allergenkonzentrationen durchgeführt. Das Ziel dieser erweiterten Diagnostik ist eine Steigerung der Sensitivität des NPTs. Da die Konzentrationsempfehlungen der Hersteller nicht auf systematischen Studien beruhen (Bachert und Keilmann, 1988), sondern aus Pricktestlösungskonzentrationen abgeleitet sind, entschied man sich, auch höhere

Konzentrationen der Allergene einzusetzen. Die Sicherheit auch höherer Allergenkonzentrationen ist nach Durchführen früherer Studien mit höheren Konzentrationen als gegeben bewertet worden.

So wird anstelle der erneuten Messung ohne weitere Allergenapplikation in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Düsseldorf erneut mit nun erhöhter Allergenkonzentration von 25.000 BE/ml provoziert. Das Vorgehen ist dabei identisch mit Messung des *Flows* in der anterioren Rhinomanometrie und Erhebung des Symptomscores nach zehnminütiger Wartezeit. Bei positiver Reaktion ist der Test beendet, bei negativem Ergebnis folgt eine dritte Provokation mit nochmals erhöhter Allergenkonzentration von 50.000 BE/ml. Bei unverändert negativem Testergebnis ist auch hier der Test beendet.

Die Auswertung schließt sowohl die subjektive Beurteilung des Patienten als auch das objektive Messverfahren mit ein. Dabei gilt der Provokationstest als positiv, wenn mindestens eine der beiden Messungen ein stark positives Ergebnis aufweist oder beide Ergebnisse moderat positiv sind (Augé et al., 2018). Als stark positiv gilt bei der anterioren Rhinomanometrie ein *Flow*abfall bei einer Druckdifferenz von 150 Pa ab 40 Prozent, als moderat ein *Flow*abfall ab 20 Prozent. Je nach Symptomscore gelten unterschiedliche Grenzwerte, bei dem in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Düsseldorf verwendeten und im Positionspapier der DGAKI empfohlenen (Riechelmann et al., 2002) gilt auf einer Skala von null bis sechs ein Wert größer drei als stark positiv und ein Wert größer zwei als moderat positiv.

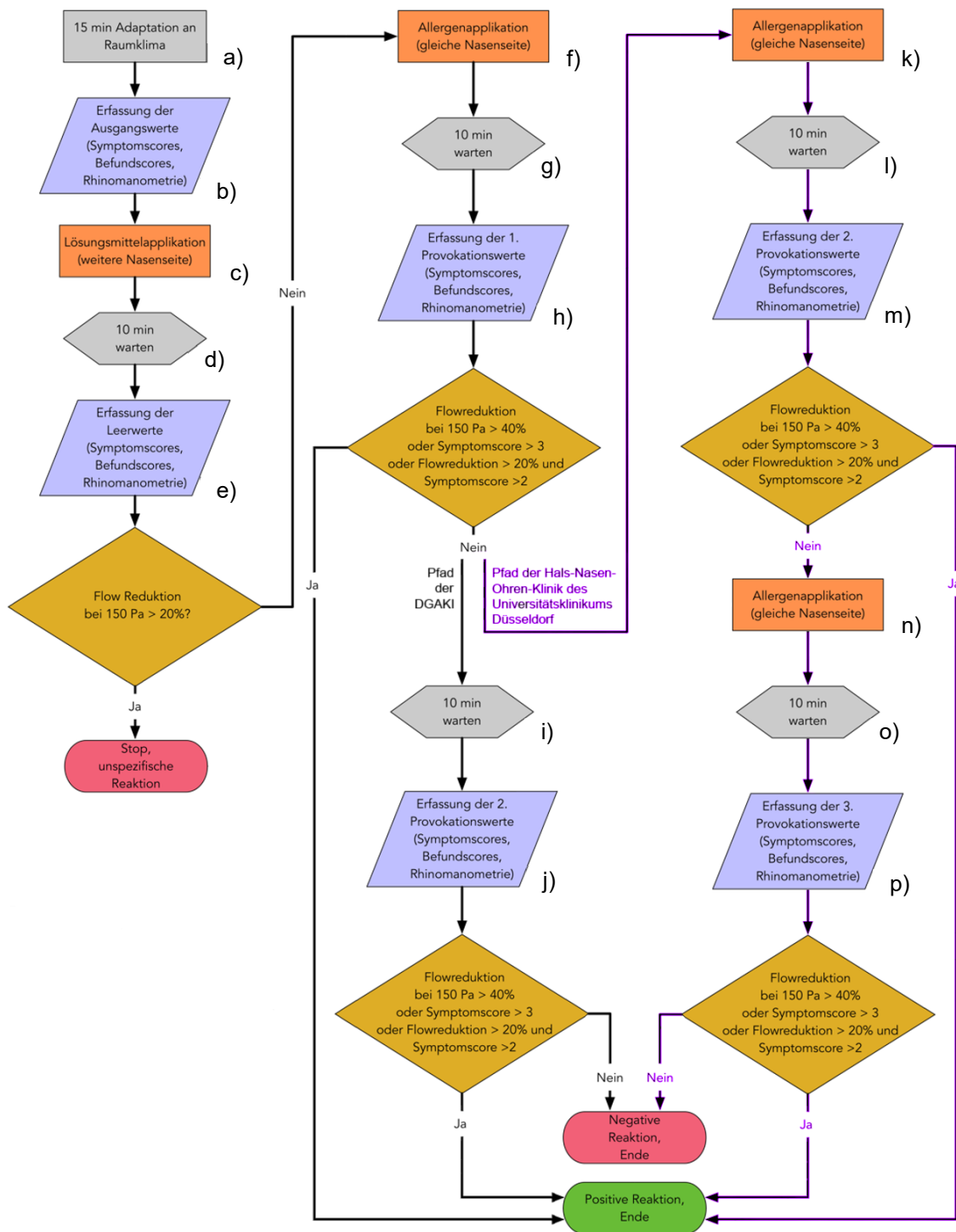


Abb. 5: Ablauf eines NPT nach DGAKI

Die Abbildung zeigt den Ablauf eines nasalen Provokationstestes, erstellt nach der Empfehlung im Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

- a) Gewöhnung des Patienten an das Raumklima während einer Wartezeit von ca. 15 Minuten, um unspezifische Reaktionen z.B. beim Wechsel von kalter in warme Luft zu minimieren. Um eine Allergenbelastung der Raumluft zu vermeiden, müssen sogenannte Probesprühstöße in eine Komresse oder unter einem Abzug erfolgen.
- b) Bestimmung der Leerwerte in Form des Symptomscores und des nasalen Flows bei 150 Pa mittels anteriorer Rhinomanometrie.

- c) Auf der subjektiv bzw. objektiv gemessenen besser luftdurchgängigen Nasenseite Applikation des Lösungsmittels der im folgenden verwendeten Allergenlösung, dabei wird Kochsalzlösung 0,9% mit Phenol verwendet.
- d) Wartezeit von ca. 10 min, während derer eine Reaktion auf das Lösungsmittel abgewartet wird.
- e) Erhebung *Symptomscore* und nasaler *Flow*. Abbruch des Testes bei Reduktion des *Flows* von > 20%, da man von einer unspezifischen Reaktion auf das Lösungsmittel ausgehen muss und der weitere Testverlauf nicht auswertbar ist. Bei *Flow*reduktion um weniger als 20%, fortsetzen des NPT.
- f) Allergenapplikation auf der bereits gemessenen Nasenseite entweder durch Auftropfen unter Sicht oder per Sprühstoß auf die untere Nasenmuschel. Zur Füllung des Pumpmechanismus beim Sprühstoß wird dieser in eine Kompressen oder unter einem Abzug mehrmals betätigt, um eine ausreichende Füllung und damit die Abgabe der vorgesehenen Menge an Allergenlösung sicherzustellen. Zur Applikation vorheriges Schnäuzen des Patienten und initiales Einatmen, währenddessen Luftanhalten des Patienten, nach Applikation des Sprühstoßes durch den Untersucher Ausatmen des Patienten. Die Standardkonzentration der Allergenlösung beträgt bei Präparaten der Firma Allergopharma und damit in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Düsseldorf 5.000 BE/ml.
- g) Wartezeit von ca. 10 min, während derer eine Reaktion auf das Allergen abgewartet wird.
- h) Erhebung *Symptomscore* und nasaler *Flow*. Positives Ergebnis und damit Ende des Testes bei *Flow*reduktion von > 40% bei 150 Pa oder *Symptomscore* von > 3 oder *Flow*reduktion von > 20% bei 150 Pa in Verbindung mit *Symptomscore* von > 2.

Weiteres Vorgehen laut Positionspapier DGAKI:

- i) Bei negativem Ergebnis weiteres Abwarten von 10 min, um einer sich ausbildenden allergischen Reaktion Zeit für die Symptomenentwicklung zu geben.
- j) Erhebung *Symptomscore* und nasaler *Flow*. Positives Ergebnis siehe Punkt h), bei weiterhin negativem Ergebnis liegt keine Allergie gegenüber dem getesteten Allergen vor, Beendigung des Testes.

Weiteres Vorgehen an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Düsseldorf:

- k) Bei negativem Ergebnis erfolgt weitere Provokation mit erhöhter Allergenkonzentration von 25.000 oder 50.000 BE/ml. Ggf. auch Beginn mit Allergenkonzentration 25.000 BE/ml bei erster Allergenapplikation, sodass bei zweiter Applikation 50.000 BE/ml eingesetzt werden. Unter Umständen auch weitere Provokation mit höherer Konzentration bei „schwach“ positivem Ergebnis, um Ergebnis zu bestätigen. Kein einheitliches Vorgehen.
- l) Wartezeit von ca. 10 min, während derer eine Reaktion auf das Allergen abgewartet wird.
- m) Erhebung *Symptomscore* und nasaler *Flow*. Positives Ergebnis und damit Ende des Testes siehe Punkt h).
- n) Ggf. dritte Allergenapplikation mit 50.000 BE/ml, wenn das Ergebnis weiterhin negativ ist und diese Konzentration nicht zuvor bereits getestet wurde. Auch hier findet die Provokation unter Umständen bei bereits zuvor positivem Ergebnis statt.
- o) Wartezeit von ca. 10 min, während derer eine Reaktion auf das Allergen abgewartet wird.
- p) Erhebung *Symptomscore* und nasaler *Flow*. Positives Ergebnis siehe Punkt h), bei weiterhin negativem Ergebnis liegt keine Allergie gegenüber dem getesteten Allergen vor, Beendigung des Testes.

Ablauf eines NPT nach EAACI

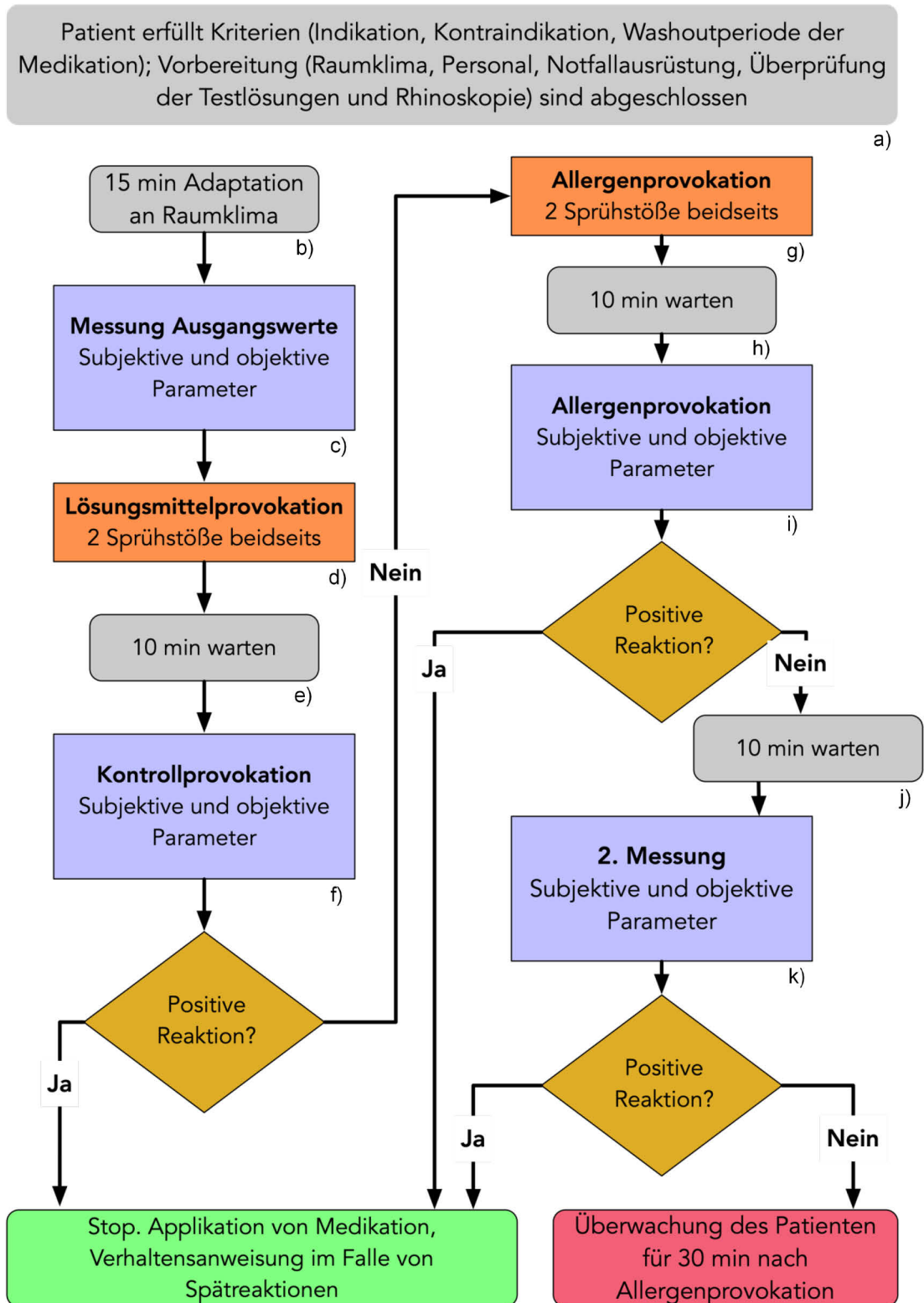


Abb. 6: Ablauf eines NPT nach EAACI

Die Abbildung zeigt den im Positionspapier der *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) empfohlenen Ablauf eines nasalen Provokationstestes (modifiziert nach Augé et al. 2018: 1604)

- a) Überprüfen der Voraussetzungen zur Durchführung des Testes, wie Patienteneigenschaften, der Testumgebung und der Ausrüstung.
- b) Gewöhnung des Patienten an das Raumklima während einer Wartezeit von ca. 15 Minuten, um unspezifische Reaktionen z.B. beim Wechsel von kalter in warme Luft zu minimieren. Um eine

Allergenbelastung der Raumluft zu vermeiden, müssen sogenannte Probesprühstöße in einem separaten Raum, in eine Kompresse oder unter einem Abzug erfolgen.

- c) Bestimmung der Leerwerte in Form mittels subjektiver und objektiver Messverfahren.
- d) Auf beiden Nasenseiten Applikation des Lösungsmittels mittels Pumpspray der im folgenden verwendeten Allergenlösung, dabei wird Kochsalzlösung 0,9% mit Phenol verwendet.
- e) Wartezeit von ca. 10 min, während derer eine Reaktion auf das Lösungsmittel abgewartet wird.
- f) Bestimmung der Kontrollparameter mittels subjektiver und objektiver Messverfahren. Abbruch des Testes bei positiver Reaktion, da von einer unspezifischen Reaktion auf das Lösungsmittel ausgehen werden muss und der weitere Testverlauf nicht auswertbar ist. Gabe der *rescue medication* und Aufklärung des Patienten über mögliche Spätreaktion. Bei negativer Reaktion fortsetzen des NPT. Je nach verwendetem Messverfahren gelten unterschiedliche Werte als positive Reaktion.
- g) Allergenapplikation auf beiden Nasenseiten mit je zwei Sprühstößen auf die untere und mittlere Nasenmuschel, insgesamt vier Sprühstöße mit je 50 µl Allergenlösung, die Konzentration richtet sich nach Herstellerangaben. Zur Füllung des Pumpmechanismus beim Sprühstoß wird dieser im Nebenraum, in eine Kompresse oder unter einem Abzug mehrmals betätigt, um eine ausreichende Füllung und damit die Abgabe der vorgesehenen Menge an Allergenlösung sicherzustellen. Zur Applikation initiales Einatmen, währenddessen Luftanhalten des Patienten, nach Applikation der Sprühstöße durch den Untersucher Ausatmen des Patienten.
- h) Wartezeit von ca. 10 min, während derer eine Reaktion auf das Allergen abgewartet wird.
- i) Bestimmung der Allergenprovokationsparameter mittels subjektiver und objektiver Messverfahren. Beendigung des Testes bei positiver Reaktion und damit Nachweis einer Allergie. Je nach verwendetem Messverfahren gelten unterschiedliche Werte als positive Reaktion. Gabe der *rescue medication* und Aufklärung des Patienten über mögliche Spätreaktion. Bei negativer Testreaktion:
- j) Erneute Wartezeit von ca. 10 min, während derer eine Reaktion auf das Allergen abgewartet wird.
- k) Zweite Bestimmung der Allergenprovokationsparameter mittels subjektiver und objektiver Messverfahren. Beendigung des Testes bei positiver Reaktion und damit Nachweis einer Allergie. Je nach verwendetem Messverfahren gelten unterschiedliche Werte als positive Reaktion. Gabe der *rescue medication* und Aufklärung des Patienten über mögliche Spätreaktion. Bei negativer Testreaktion Überwachung des Patienten für 30 Minuten.

1.8.6 Indikation und Kontraindikation

Der NPT ist laut Positionspapier der DGAKI von 2002 immer dann indiziert, wenn nicht eindeutige oder unklare Befunde in der vorangegangenen Allergiediagnostik erhoben wurden und eine Verifizierung der Ergebnisse erforderlich ist (Riechelmann et al., 2002). Auch die EAACI stellte 2018 fest, dass Anamnese, klinische Untersuchung und der Nachweis von Sensibilisierungen idealerweise durch Provokationstest ergänzt werden sollen. Auch werden unschlüssige Ergebnisse, nicht durchführbare oder nicht auswertbare Tests der vorhergehenden Diagnostik als Indikation für den NPT angegeben (Augé et al., 2018). Dies kann der Fall sein, wenn beispielsweise für mehrere Allergene eine Sensibilisierung festgestellt wurde, die jedoch vom anamnestischen zeitlichen Auftreten nicht klar voneinander zu trennen sind, oder dass Sensibilisierungen und Anamnese nicht zueinander passen. Weitere Indikationen sind der Ausschluss einer allergischen Beteiligung bei einer bestehenden Grunderkrankung beziehungsweise der Nachweis untypischer Manifestationen einer allergisch bedingten Erkrankung, oder im Rahmen von

Gutachten, beispielsweise bei beruflich vorkommenden Allergenen (Riechelmann et al., 2002). Das Überwachen der Effektivität einer AIT kann ebenfalls Grund für einen NPT sein (Scadding et al., 2015).

Der NPT sollte hingegen nicht durchgeführt werden, wenn akute entzündliche Erkrankungen oder eine chirurgische Intervention im Bereich des Anwendungsgebietes stattgefunden haben, auch sollte keine schwere Allgemeinerkrankung vorliegen. Eine akute ablaufende allergische Reaktion oder die Einnahme von Medikamenten, die die Wahrscheinlichkeit einer solchen begünstigen, wie z.B. ACE-Hemmer oder Betablocker, sollten zuvor ausgeschlossen werden. Auch sollte der NPT bei Impfungen, die weniger als eine Woche zurückliegen, entsprechend verschoben werden. Es wird empfohlen, besondere Vorsicht bei Asthma bronchiale, Schwangeren und Kleinkindern einzuhalten (Gosepath et al., 2005).

1.8.7 Allergene

Die Allergene sind in Deutschland beispielsweise über den Hersteller Allergopharma kommerziell als Lyophilisate, die zur Anwendung wieder in Lösung gebracht werden müssen, erhältlich. Als Lösungsmittel dient NaCl 0,9%, welches mit 0,5% Phenol als Konservierungsmittel versetzt ist. Die fertige Lösung wird mit einem Pumpspray appliziert (vgl. Abb. 7). Der Majorallergengehalt, welcher den Gehalt an relevantem Allergen in der Lösung darstellt, eines Sprühstoßes enthält zwischen 0,061 und 2,3 µg Allergen (vgl. Tabelle 4). Bei den Allergenen muss generell auf Herstellerangaben zur Anwendung, ggf. Rekonstitution, Lagerung und Haltbarkeit geachtet werden. In der Regel können Allergenlösungen im Kühlschrank aufbewahrt werden, müssen jedoch vor Anwendung auf Raumtemperatur erwärmt werden, um unspezifische Reaktionen zu vermeiden (Augé et al., 2018).

Tabelle 4: Majorallergengehalt der verwendeten Allergenpräparate

Allergen	Allergengehalt je Konzentration		
	5.000 BE/ml	25.000 BE/ml	50.000 BE/ml
Birke Bet v 1	0,23 µg/Sprühstoß (0,115 - 0,46 µg/Sprühstoß)	1,15 µg/Sprühstoß (0,575 - 2,3 µg/Sprühstoß)	2,3 µg/Sprühstoß (1,15 - 4,6 µg/Sprühstoß)
D. farinae Der f1	0,11 µg/Sprühstoß (0,055 - 0,22 µg/Sprühstoß)	0,55 µg/Sprühstoß (0,275 - 1,1 µg/Sprühstoß)	1,1 µg/Sprühstoß (0,55 - 2,2 µg/Sprühstoß)
D. pteronissinus Der p1	0,061 µg/Sprühstoß (0,031 - 0,122 µg/Sprühstoß)	0,305 µg/Sprühstoß (0,155 - 0,61 µg/Sprühstoß)	0,61 µg/Sprühstoß (0,31 - 1,22 µg/Sprühstoß)
Gräser: Gräser Gruppe phlp 5	0,103 µg/Sprühstoß (0,052 - 0,206 µg/Sprühstoß)	0,515 µg/Sprühstoß (0,26 - 1,03 µg/Sprühstoß)	1,03 µg/Sprühstoß (0,52 - 2,06 µg/Sprühstoß)
Katzenepithelien Fel d1	0,165 µg/Sprühstoß (0,083 - 0,33 µg/Sprühstoß)	0,825 µg/Sprühstoß (0,415 - 1,65 µg/Sprühstoß)	1,65 µg/Sprühstoß (0,83 - 3,3 µg/Sprühstoß)

Die Tabelle gibt den Majorallergengehalt der in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Düsseldorf verwendeten Allergenpräparate (Auswahl) des Herstellers Allergopharma (eigene Berechnung) an.

BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter; µg = Mikrogramm

Allergenapplikation



Abb. 7: Allergenapplikation

Die Abbildungen zeigen:

- a) Verschiedene Allergene in unterschiedlichen Konzentrationen
- b) Allergenapplikation beim Probanden
- c) Einzelnes Probengefäß mit bereits auf dem Pumpmechanismus aufgesetztem Adapter für die nasale Applikation

1.8.8 Objektive Messverfahren, Rhinomanometrie

Zur Beurteilung der Testreaktion sind mehrere Messverfahren etabliert, die die physikalischen Veränderungen in der Nasenhöhle abbilden können. Da im Rahmen einer allergischen Reaktion vor allem ein Anschwellen der Nasenschleimhaut beobachtet werden kann, ergibt sich daraus zum Beispiel ein verringertes Volumen der Nasenhöhle, welches mittels akustischer Rhinometrie ermittelt werden kann. Verringert sich das Volumen der Nasenhöhle, sinkt damit auch der zur Verfügung stehende Querschnitt, den die strömende Luft beim Ein- und Ausatmen passieren muss, was eine Erhöhung des Widerstandes der Atemwege zur Folge hat. Dieser Widerstand, auch *Resistance* genannt, kann mithilfe der Oszilloresistometrie bestimmt werden (Hagemann et al., 2002). Die Erhöhung des Atemwegswiderstandes hat wiederum zur Folge, dass der Luftstrom oder *Flow* bei gleichem Druck abnimmt. Um diesen Luftstrom zu messen, eignet sich die anteriore Rhinomanometrie (vgl. Reichelmann et al., 1995). Eine Erweiterung der anterioren Rhinomanometrie stellt die 4-Phasen-Rhinomanometrie dar. Hierbei wird nicht nur der *Flow* bei einer Druckdifferenz von 150 Pa betrachtet, sondern die gesamte dargestellte In- und Expirationskurve, was eine Unterscheidung von vier Atemphasen möglich macht (Vogt et al., 2016). Zusätzlich können so weitere Parameter wie der Effektivwiderstand und der Scheitelwiderstand berechnet werden, was eine genauere Betrachtung des Atemwegswiderstandes, beispielsweise über eine Mitbeurteilung des Ostium internum der Nase, erlaubt (Vogt et al., 2016). Eine weitere Messmethode, die einen *Flow* misst, ist der *peak nasal inspiratory flow* (PNIF). Dabei atmet der Patient schnellstmöglich durch die Nase ein, der dabei entstehende Spitzenwert des Luftstroms wird gemessen und in Litern pro Minute angegeben. Der PNIF korreliert sehr gut mit dem subjektiven Empfinden bei nasaler Obstruktion (Scadding et al., 2011).

Im Folgenden wird die anteriore Rhinomanometrie genauer erläutert, da sie für die Auswertung des NPT sowohl in der Leitlinie empfohlen als auch in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Düsseldorf verwendet wird.

Die anteriore Rhinomanometrie ist ein Verfahren, bei dem sowohl eine Druckdifferenz und ein Volumenstrom gemessen werden und diese Werte in einem Diagramm gegeneinander aufgetragen werden (Malm et al., 2000). Hierzu wird ein Rhinomanometer benötigt, welches sich aus einer Messeinheit (vgl. Abb. 8) und einer damit verbundenen Gesichtsmaske, die die Möglichkeit bietet, einen Naseneingang über eine Drucksonde zu verschließen, zusammensetzt. Um eine Messung durchzuführen, wird die nicht zu messende Seite mit der Drucksonde verschlossen und die Gesichtsmaske fest über Mund und Nase des Probanden aufgesetzt, so dass keine Luft zwischen Gesicht und Maske entweichen kann. Der Proband soll nun normal durch die Nase ein- und ausatmen, wobei der nun durch die nicht verschlossene Nasenseite entstehende Luftstrom an der Gesichtsmaske gemessen werden kann (vgl. Abb. 9).

Rhinomanometer



Abb. 8: Rhinomanometers mit Ergebnisausdruck

Die Abbildung zeigt die Messeinheit eines Rhinomanometers nach erfolgter Messung mit bereits erstelltem Ergebnisausdruck.

Anteriore Rhinomanometrie

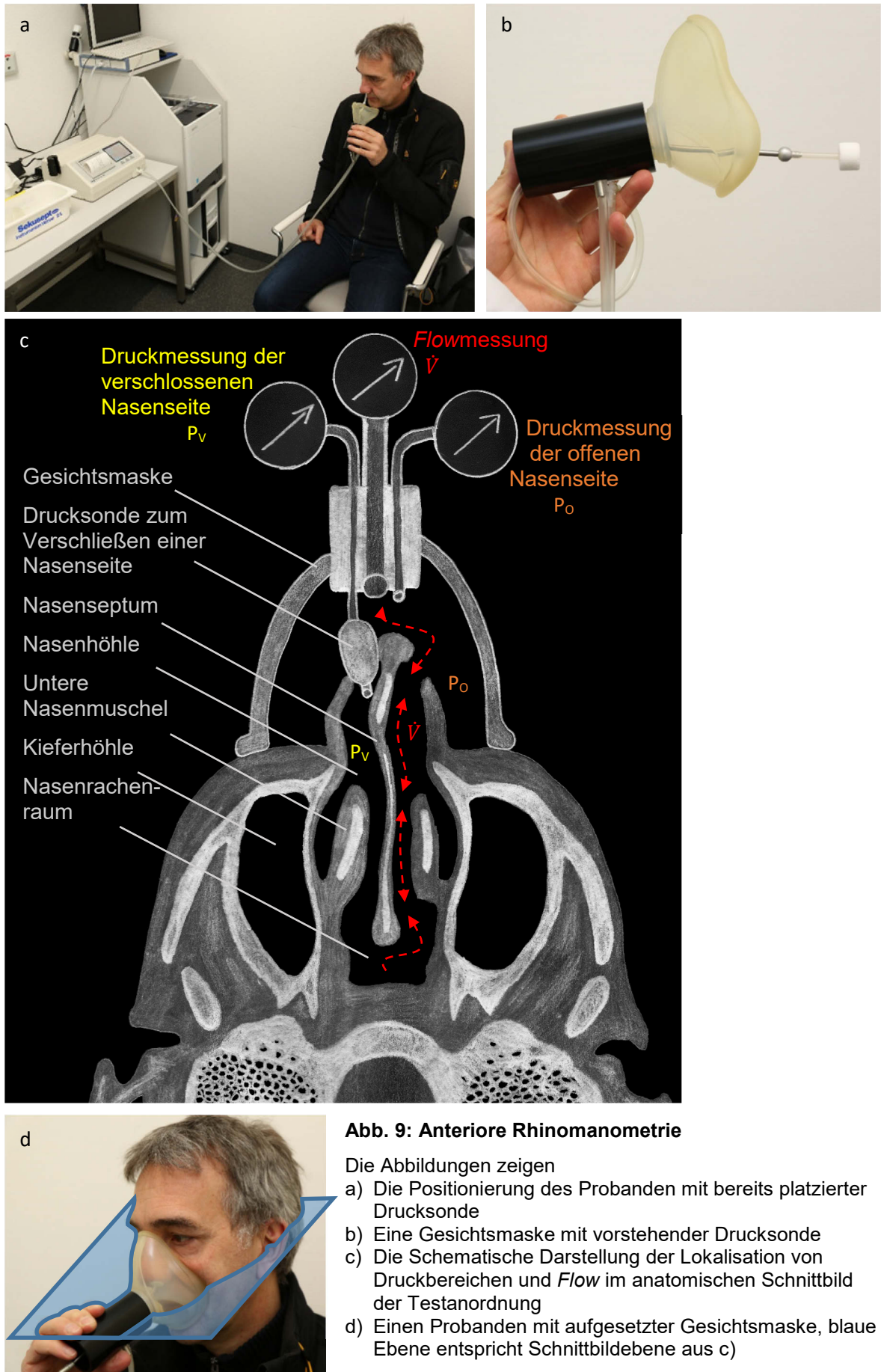


Abb. 9: Anteriore Rhinomanometrie

Die Abbildungen zeigen

- Die Positionierung des Probanden mit bereits platzierter Drucksonde
- Eine Gesichtsmaske mit vorstehender Drucksonde
- Die Schematische Darstellung der Lokalisation von Druckbereichen und *Flow* im anatomischen Schnittbild der Testanordnung
- Einen Probanden mit aufgesetzter Gesichtsmaske, blaue Ebene entspricht Schnittbildebene aus c)

Weiterhin können zwei Drücke gemessen werden, die durch den nun fließenden Luftstrom entstehen, woraus eine Differenz gebildet wird. Der erste Druck wird wie auch der Luftstrom an der Gesichtsmaske gemessen, also auf der nicht verschlossenen Nasenseite, der zweite Druck wird am durch die Drucksonde verschlossenen Naseneingang gemessen. Werden die gemessenen Werte wie oben beschrieben gegeneinander aufgetragen, so kann bei jeder Druckdifferenz ein dabei aufgetretener Luftstrom, auch *Flow* genannt, abgelesen werden (vgl. Abb. 10, grüne und blaue Kurve). Um einfache und vergleichbare Messergebnisse zu erhalten, wird nur der *Flow* bei einer Druckdifferenz von 150 Pa bewertet (Malm et al., 2000). Verändern sich nun die Strömungseigenschaften in der Nase des Probanden, zum Beispiel, weil eine allergische Reaktion nach Allergenapplikation eine Schleimhautschwellung verursacht, verändert sich auch die abgeleitete Kurve. Im genannten Beispiel wird der Strömungswiderstand der Nase zunehmen, weshalb bei gleichem Druck deutlich weniger Luft in einer gewissen Zeit fließen kann, die Kurve wird flacher, der *Flow*wert bei 150 Pa nimmt ab (vgl. Abb. 10, rote Kurve).

Messergebnisse einer Rhinomanometrie

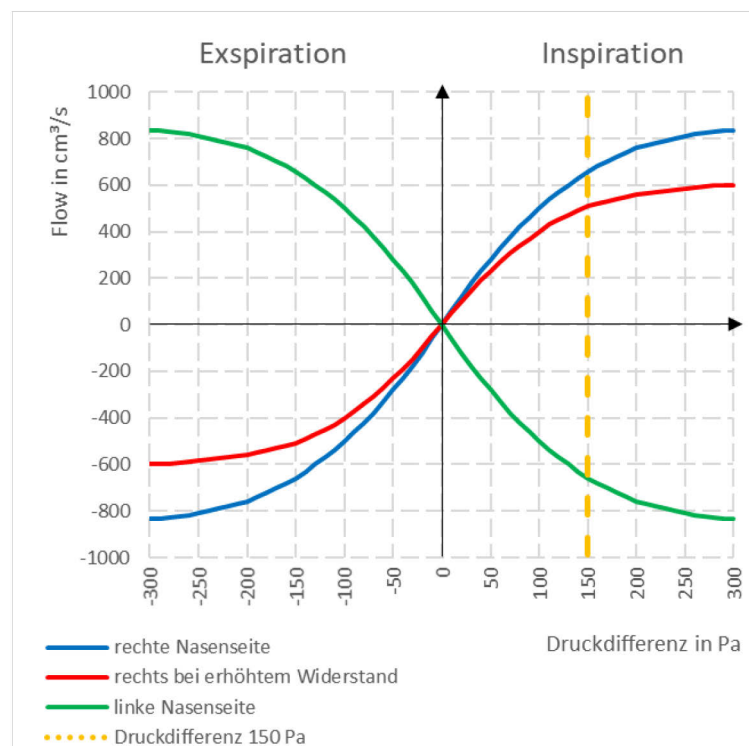


Abb. 10: Messergebnisse einer Rhinomanometrie

Die Abbildung zeigt drei rhinomanometrische Messergebnisse, die blaue und die grüne Kurve geben die Messung der rechten und linken Nasenseite unter Normalbedingungen wider, die rote Kurve stellt den *Flow* der rechten Nasenseite bei erhöhtem nasalem Atemwegswiderstand, beispielsweise nach allergischer Reaktion mit Schwellung der Nasenschleimhaut nach Allergenprovokation, dar.

cm³/s = Kubikzentimeter pro Sekunde; Pa = Pascal

1.8.9 Subjektive Messverfahren, Objektivierung

Um auch die beobachteten Symptome des Patienten zu dokumentieren, werden semiquantitative Verfahren eingesetzt, beispielsweise ein Symptomscore. Der im Positionspapier der DGAKI von 2002 dargestellte und in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Düsseldorf (vgl. Tabelle 5) verwendete Symptomscore kann einen Wert von null bis sechs annehmen. Er setzt sich aus den Items Sekretion, wobei hier eine subjektive Einschätzung der Sekretmenge erfolgt, sowie Irritation, welche durch die Anzahl des Niesens bestimmt wird, als auch aus Fernsymptomen in Form von Tränenfluss, Jucken an unterschiedlichen Lokalisationen, Urtikaria oder Husten bzw. Dyspnoe zusammen. Er gilt ab drei Punkten als moderat positiv und ab vier Punkten als stark positiv (Riechelmann et al., 2002).

Tabelle 5: Symptomscore

Reaktionen	Ausprägung	Punkte
Sekretion	keine	0
	wenig	1
	viel	2
Irritation	0-2x Niesen	0
	3-5x Niesen	1
	>5x Niesen	2
Fernsymptome	keine	0
	Tränen und/oder Gaumenjucken	1
	und/oder Ohrenjucken, Husten, Luftnot, Urtikaria, Chemosis	2

Die Tabelle gibt den Symptomscore nach den Testbogen der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Düsseldorf zum Zeitpunkt der retrospektiven Auswertung wider.

1.8.10 Bewertung der Ergebnisse

Mit dem Ziel, die allergische Reaktion auf ein Allergen zu reproduzieren, gilt der Test als positiv, wenn eben jene Reaktion in Form von Juckreiz, Niesen, Rhinorrhoe und nasaler Obstruktion auftreten. Diese Reaktionen können auf unterschiedliche Weise gemessen werden, daher gelten je nach verwendetem Messverfahren unterschiedliche Werte als positive Reaktion. In der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Düsseldorf und nach DGAKI (Riechelmann et al., 2002) wird die allergische Reaktion mittels anteriorer Rhinomanometrie und Symptomscore gemessen.

Ein positives Ergebnis des NPTs liegt bei *Flow*reduktion von > 40% bei 150 Pa oder Symptomscore von > 3 oder *Flow*reduktion von > 20% bei 150 Pa in Verbindung mit Symptomscore von > 2 vor. In diesem Fall kann mit großer Wahrscheinlichkeit von einer bestehenden Allergie gegenüber dem getesteten Allergen ausgegangen werden. Ein

falsch-positives Ergebnis kann bei Nasenzyklusphänomen vorliegen, einer nasalen Hyperreaktivität bzw. einer unspezifischen Irritation der Nasenschleimhaut oder aufgrund einer bereits vor der Testung erfolgten Allergenexposition (Gosepath et al., 2005).

Bei negativem Testergebnis ist davon auszugehen, dass keine Allergie gegenüber dem getesteten Allergen vorliegt bzw. bei positivem Ergebnis im Pricktest oder bei der Bestimmung des sIgE lediglich eine klinisch nicht relevante Sensibilisierung vorliegt. Falsch-negative Ergebnisse sind ebenfalls aufgrund von Nasenzyklusphänomenen möglich sowie bei unzureichender Allergenkonzentration, -qualität oder applizierter Menge (Gosepath et al., 2005). Weiterhin kann die Reagibilität der Nasenschleimhaut im Alter oder nach Operationen im Bereich der Nase herabgesetzt sein, was ebenfalls nach Einnahme bestimmter Medikamente der Fall sein kann. Diese sollten daher mit einer entsprechenden Latenz zum Provokationstest abgesetzt werden. Sollte die Messung nicht möglich sein, kann dies technisch bedingt sein z.B. bei nicht richtig aufgebautem Messgerät, bei nicht richtig abdichtender Gesichtsmaske oder zu großer Drucksonde, so dass die andere, eigentlich offene Nasenöffnung, obstruiert wird. Hier sind weiterhin anatomische Besonderheiten zu berücksichtigen, so können Choanalatresien, chronische Rhinosinusitiden mit Nasenpolypen, Nasenseptumdeviationen oder –perforationen sowie obstruierende Adenoide den Atemwegswiderstand erhöhen und somit das Messergebnis beeinflussen. Bei korrekt durchgeführtem Test und unplausiblen Ergebnissen muss an die *Noncompliance* des Patienten gedacht werden, z.B. bei Mundatmung während des Tests.

1.9 Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, die Relevanz des NPT in der Allergiediagnostik bei allergischer Rhinitis zu untersuchen. Denn obwohl der nasale Provokationstest als Goldstandard der allergologischen Diagnostik betrachtet wird, erfolgt die Durchführung oft nur in Fällen, in denen Anamnese und Sensibilisierung nicht korrelieren.

Vor diesem Hintergrund stellen sich mehrere Fragen zum NPT und seinem Einsatz, welche mit der vorliegenden Datengrundlage untersucht werden können:

- Bietet der NPT einen nennenswerten Mehrnutzen zu den Verfahren des Pricktestes/ sIgE?
- Wie reliabel ist die leitliniengerechte Vorgehensweise im Vergleich zum NPT-Testergebnis?
- Ist die Effizienz des NPT gegenüber der vom Hersteller empfohlenen Dosis durch Konzentrationssteigerungen wie der „Düsseldorfer Modifikation“ in der Anwendung noch verbesserbar?
- Ist der NPT ein sicheres Verfahren im Rahmen der klinischen Routine, auch beim Einsatz erhöhter Konzentrationen sowie für mit Asthma bronchiale vorbelastete Patientengruppen?
- Birgt die Vorbelastung durch ein Asthma bronchiale eine Hyperreaktivität auf das Lösungsmittel?
- Wie häufig lässt sich eine lokale allergische Rhinitis diagnostizieren?

Diese Auswertungen sollen neue Erkenntnisse zur Optimierung der Allergiediagnostik bei allergischer Rhinitis liefern. Die Anwendungshäufigkeit und Dosierung der Allergene kann wesentlich zur Sicherheit bei der Allergiediagnostik beitragen und entscheidende Unterschiede bei der Wahl der Therapie machen. Die Ergebnisse können außerdem wichtige Hinweise für das noch junge Krankheitsbild der lokalen allergischen Rhinitis liefern.

2 Material und Methoden

2.1 Aktenzeichen des Ethikvotums

Die vorliegende Arbeit wurde bei der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität angemeldet und erhielt das Aktenzeichen 5346R sowie die Registrierungsnummer 2018-10-4849.

2.2 Datenerhebungsmethode und -beschreibung

Dieser Arbeit liegt eine retrospektive Querschnittsstudie mit Primärdaten zugrunde. Anhand der vorliegenden Patientenakten der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Düsseldorf wurde eine Vollerhebung aller Behandlungsfälle von Personen, die zwischen dem 06.12.1990 und dem Stichtag des 10.07.2013 (23 Jahre) mindestens einen NPT an der Klinik erhalten haben, durchgeführt. Andere Behandlungsfälle, beispielsweise mit nachgewiesenen Sensibilisierungen oder begonnener AIT, die jedoch keinen NPT erhalten haben, wurden nicht berücksichtigt.

Dabei wurde der nasale Provokationstest stets mit rekonstituierten Allergenen des Herstellers Allergopharma in drei möglichen Konzentrationen (5.000 BE/ml, 25.000 BE/ml und/oder 50.000 BE/ml) durchgeführt.

Für alle selektierten Behandlungsfälle wurden Daten über Testergebnisse (Pricktest, slgE und NPT) und aufgetretene Komplikationen erhoben, sowie die patientenrelevanten Merkmale Alter, Geschlecht und die Krankheitsgeschichte.

Alle Pricktestes in der Allergiesprechstunde der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Düsseldorf wurden mit Allergenen der Firma Allergopharma durchgeführt. Die slgE-Bestimmungen erfolgten mit Hilfe eines ImmunoCAP Assays des Herstellers ThermoFisher im Allergielabor der Klinik für Dermatologie des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Die Akten von Patienten, welche sich nach dem Untersuchungsjahr 2006 nicht erneut vorgestellt haben, lagen in nicht digitalisierter Form vor und wurden daher analog ausgewertet. Diese Suche ergab eine Selektion von 539 relevanten Behandlungsfällen von insgesamt 257 Patienten. Alle anderen Patientenakten lagen in digitaler Form vor und führten zur Selektion von weiteren 746 relevanten Behandlungsfällen von insgesamt 464 Patienten. Die Daten wurden vollständig pseudonymisiert in eine MS Excel-Liste übertragen und weiter aufbereitet (vgl. Abschnitt 2.3 „Statistik“). Eine Aufstellung aller erhobenen Daten findet sich im Anhang als Variablenübersicht (vgl. Anhang, Tabelle 31).

In Summe ergibt sich dadurch ein Datensatz von 1.003 Behandlungsfällen von insgesamt 687 Patienten. Diese Behandlungsfälle enthalten mindestens einen NPT, sofern jedoch mehrere Dosierungen während der Behandlung angewendet wurden, so enthält ein solcher Behandlungsfall auch mehrere NPTs. Insgesamt liegen dadurch 1.117 NPTs unterschiedlicher Dosierungen vor (vgl. Abschnitt 2.3.4 NPT-Konzentrationen).

Die Datenbasis umfasst somit mehrere Ebenen. Die höchste Aggregationsstufe bildet der real existierende Patient. Zu diesem können auf der mittleren Aggregationsstufe mehrere Behandlungsfälle (kurz: Fall) dokumentiert worden sein. Dabei definieren sich diese Fälle jeweils über die Testung eines bestimmten Allergens. In der dritten Aggregationsstufe können je Fall bis zu drei Provokationslösungen angewendet worden sein. Die Provokationen bilden also die niedrigste Aggregationsstufe. Somit ergeben sich für die Auswertungen drei mögliche Auswertungsebenen.

2.3 Beschreibung des Patientenkollektivs

Über die in Kapitel 2.2 beschriebene Erhebungsmethode konnten Daten von insgesamt 687 Patientinnen und Patienten gewonnen werden. Da einige dieser Patienten im festgelegten Beobachtungszeitraum zu mehreren Zeitpunkten einen NPT erhalten haben liegen von dieser Patientengruppe insgesamt 1.003 Behandlungsfälle vor. Im Folgenden wird diese Datengrundlage genauer beschrieben.

2.3.1 Geschlecht

Von den insgesamt 687 selektierten Patientinnen und Patienten waren die Geschlechter mit 320 weiblichen Patientinnen und 367 männlichen Patienten in etwa gleich verteilt (vgl. Abb. 11).

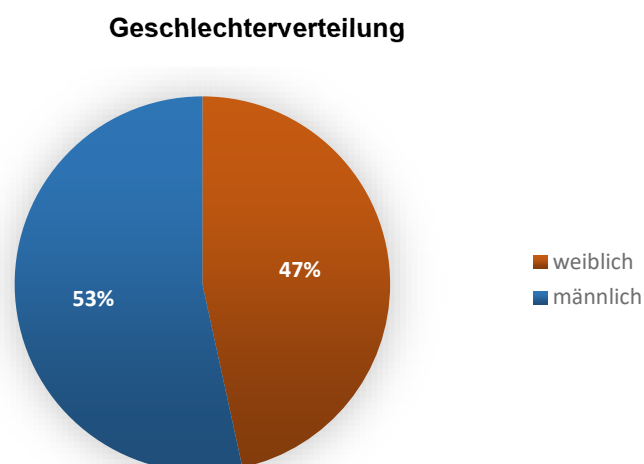


Abb. 11: Geschlechterverteilung

Die Abbildung zeigt die relative Geschlechterverteilung der Stichprobe.

2.3.2 Alter

Bezüglich des Alters der Patientinnen und Patienten zeigte sich annähernd eine Normalverteilung, wobei diese im Mittel 30 Jahre alt waren, mit einem Median bei 29 Jahren (vgl. Abb. 12). Die Altersspanne erstreckte sich hierbei von 4 bis 75 Jahren. Darunter befanden sich insgesamt 198 Minderjährige (Testpersonen unter 18 Jahren) von denen wiederum 86 Kinder unter 10 Jahren alt waren.

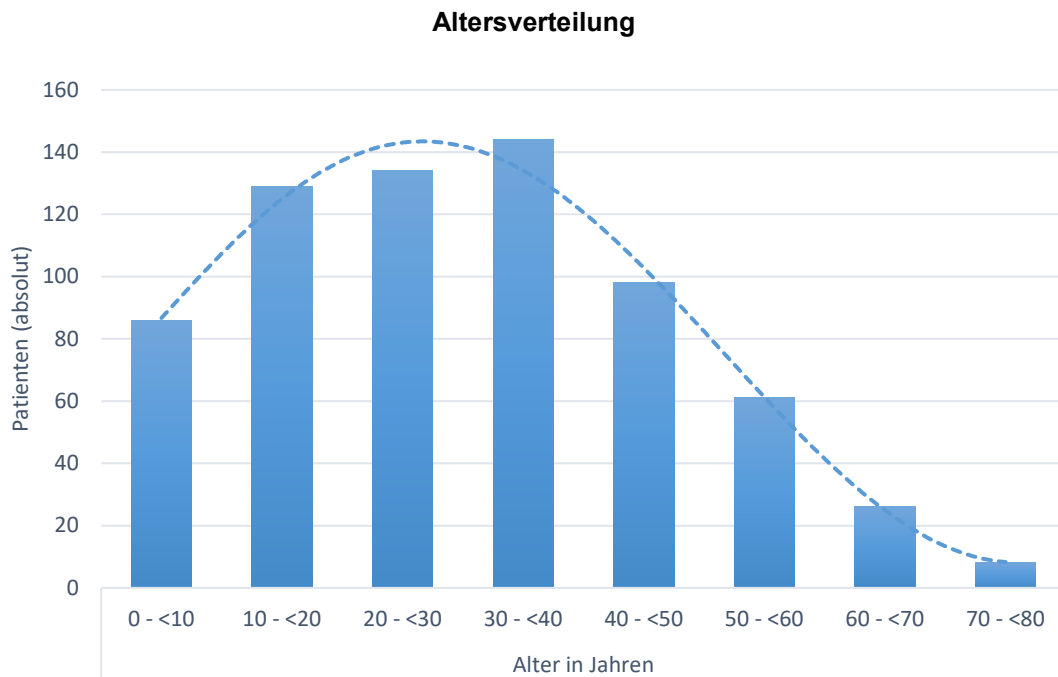


Abb. 12: Altersverteilung

Die Abbildung zeigt die absolute Altersverteilung der Strichprobe, gruppiert in Zehnerschritten. Die gestrichelte Linie gibt die Approximationskurve der Verteilung wider.

2.3.3 Asthmatiker

In 309 Behandlungsfällen lag laut Anamnese zum Zeitpunkt der Behandlung ein Asthma bronchiale vor, das entspricht etwa 31 Prozent gemessen an allen selektierten Behandlungsfällen. Bei 48 Fällen lagen hierzu keine Informationen vor (vgl. Abb. 13).

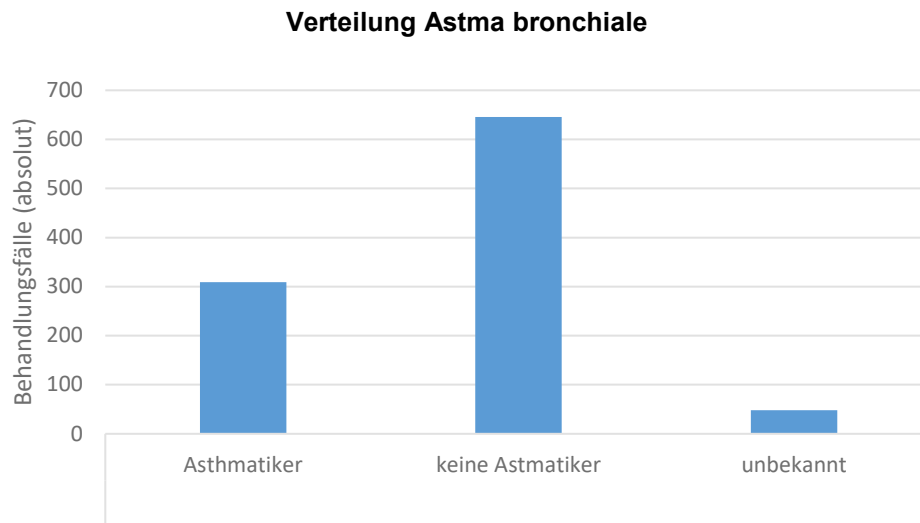


Abb. 13: Verteilung Astma bronchiale

Die Abbildung zeigt den absoluten anamnestischen Anteil an Asthmatikern in der Stichprobe. Unbekannt entspricht dabei dem Fehlen der Information in der Patientenakte.

2.3.4 NPT-Konzentration

Von den 1.003 Behandlungsfällen wurde bei insgesamt 635 dieser Fälle ein NPT mit einer Allergenkonzentration von 5.000 BE/ml durchgeführt, in 292 Fällen wurde einen NPT mit 25.000 BE/ml und bei 190 Fällen wurde eine Konzentration von 50.000 BE/ml im NPT angewendet (vgl. Abb. 14). In 216 Fällen wurden Provokationen nach der Kontrollprovokation wegen einer unspezifischen Reaktion ausgeschlossen.

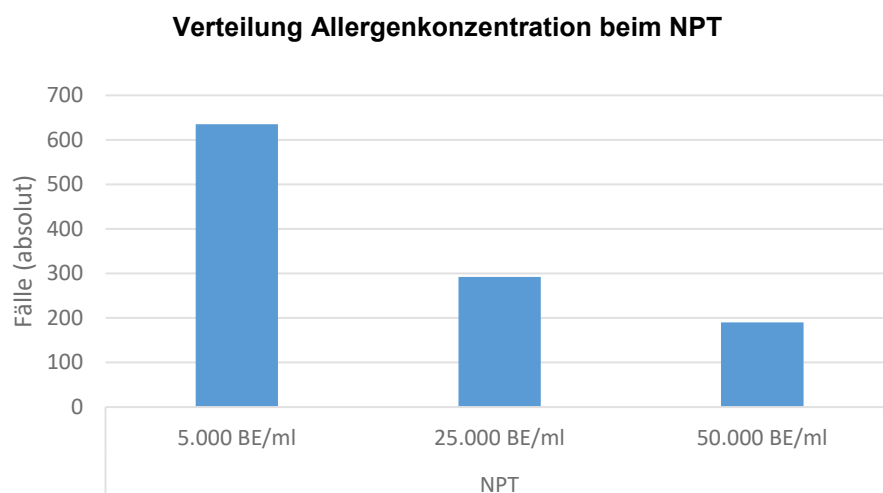


Abb. 14: Verteilung Allergenkonzentration beim NPT

Die Abbildung zeigt die absoluten Häufigkeiten der einzelnen Allergenkonzentrationen im Rahmen der nasalen Provokationen (NPT) innerhalb der Stichprobe

2.3.5 Lokale Allergische Rhinitis

Das Teilkollektiv der Patienten mit einer lokalen allergischen Rhinitis umfasst insgesamt 35 Patienten mit nur jeweils einem Behandlungsfall im Datensatz. Hier waren Pricktest und slgE-Befund negativ. Darüber hinaus wurden weitere acht Patienten identifiziert, bei denen einer der beiden Sensibilisierungstests negativ war und der jeweils andere nicht durchgeführt wurde. Die Geschlechter sind innerhalb dieses Teilkollektivs in etwa gleich verteilt mit 18 männlichen zu 17 weiblichen Patienten, beziehungsweise drei männlichen zu fünf weiblichen Patienten (vgl Abb. 15).

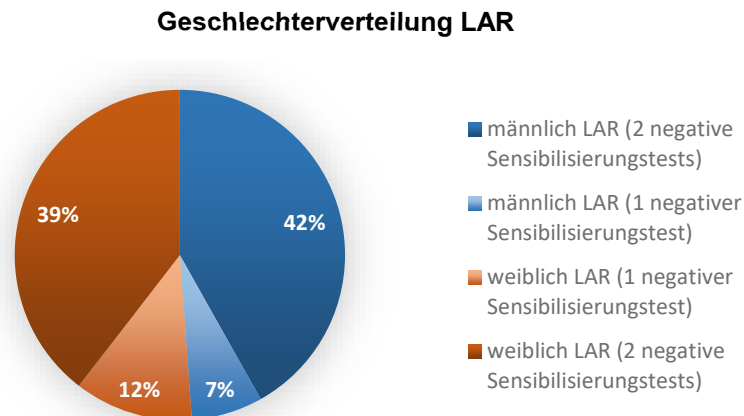


Abb. 15: Geschlechterverteilung LAR

Die Abbildung zeigt die relative Geschlechterverteilung der Patienten mit Lokaler Allergischer Rhinitis (LAR) innerhalb der Stichprobe.

In der Altersverteilung der Patientinnen und Patienten mit einer LAR zeigte sich ab einem Alter von 28 Jahren eine relative Gleichverteilung über alle Altersgruppen hinweg, wobei diese im Mittel 38, beziehungsweise 41 Jahre bei nur einem negativen Sensibilisierungstest alt waren, mit einem Median bei 39, beziehungsweise 43 Jahren (vgl. Abb. 16). Die Altersspanne erstreckt sich hierbei von sechs bis 62 Jahren, beziehungsweise elf bis 65 Jahre. Darunter befanden sich insgesamt fünf, beziehungsweise ein Minderjähriger (Testpersonen unter 18 Jahren) und noch weitere zwei unter 28 Jahren.

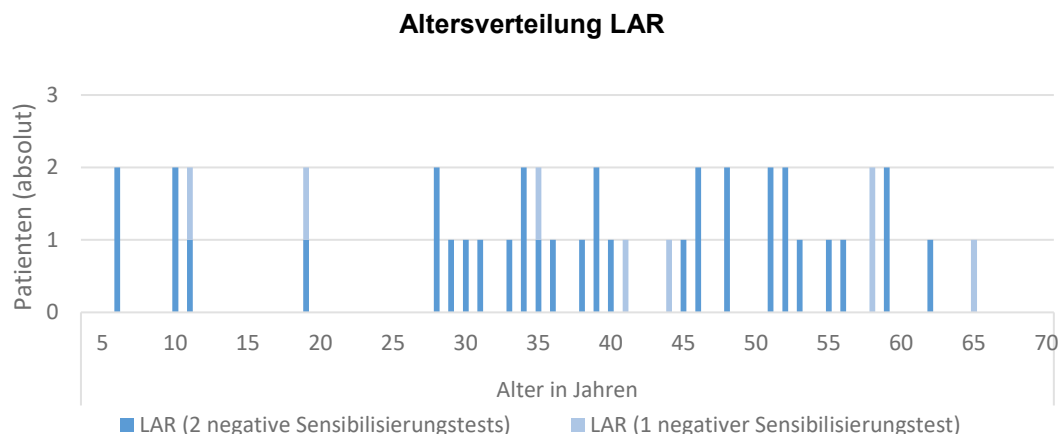


Abb. 16: Altersverteilung LAR

Die Abbildung zeigt die absolute Altersverteilung der Patienten mit Lokaler Allergischer Rhinitis (LAR).

2.4 Statistische Auswertungsmethode

Zunächst wurde eine Datenaufbereitung durchgeführt, um die Daten anschließend durch quantitative Methoden zu analysieren:

Die Datenaufbereitung wurde im Programm MS Excel 2016 vorgenommen, in welches bereits die Dateneingabe erfolgte. Aus den dokumentierten Variablenwerten wurden rechnerisch weitere interessierende Werte generiert. Dazu gehören beispielsweise das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der NPT-Durchführung, testspezifische Auswertungseinstufungen (orientiert an den jeweiligen Leitlinien) und Kategorisierungsvariablen. Eine Aufstellung aller, auch nachträglich berechneten Variablen findet sich in der dem Anhang beigefügten Variablenübersicht (Anhang Tabelle 31).

Anschließend wurden die Daten mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS, Version 25 (IBM) ausgewertet, indem alle nun vorliegenden Variablen vom Excel-Format in eine SPSS-Datenmatrix überführt wurden.

Zum Zweck der statistischen Datenanalyse wurden im Analyseprogramm zunächst deskriptive Korrelationstabellen (Kontingenztabellen mit absoluten und relativen Häufigkeiten) aller interessierenden Zusammenhänge erstellt.

Um eine über die Stichprobe hinausgehende Gültigkeit der Korrelationen zu bestätigen, wurden die Kreuztabellen um ein Korrelationsmaß samt Signifikanztest auf stochastische Unabhängigkeit ergänzt. Ein Signifikanztest stellt fest, ob die jeweiligen Erkenntnisse bezogen auf die Gesamtpopulation überzufällig sind (Hartung et al., 2009). Ein überzufälliger Befund liegt vor, wenn das Signifikanzlevel (p) nahe bei null liegt. Nach der gängig angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von fünf Prozent muss $p \leq 0,05$ sein.

Der Korrelationswert beurteilt darüber hinaus mindestens die Stärke eines Zusammenhangs (Hartung et al., 2009). Er wird entsprechend des Skalenniveaus der jeweils verglichenen Variablen ausgewählt und je nach Maß unterschiedlich interpretiert (vgl. Tabelle 6).

Die im folgenden Kapitel dargestellten Analyseergebnisse entsprechen den im Analyseprogramm SPSS generierten Ergebnissen, welche entsprechend den im Programm hinterlegten Regeln gerundet wurden.

Tabelle 6: Interpretation Zusammenhangsmaße

Skalenniveau y		Skalenniveau x		Zusammenhangsmaß	Wertebereich	Wirkungs- aussage
Nominal	↔	Nominal	=	Cramers V	0 bis 1	Stärke
		Ordinal				
		Metrisch				
ordinal		Ordinal		Kendalls Tau	-1 bis +1	Stärke, Richtung
		Metrisch				
Metrisch		Metrisch		Pearsons Korrelationskoeffizient	-1 bis +1	Stärke, Richtung

Die Tabelle gibt die Zusammenhangsmaße beim bivariaten Vergleich verschiedener Skalenniveaus (beispielhafte Nennung je Skalenniveau-Zusammenspiel) und deren Interpretationsweisen wieder (erstellt nach Beispielen aus Hartung et al., 2009).

Dabei gelten bei der Interpretation der Zusammenhangsstärke definierte Gruppierungen nach Rainer Schlittgen (vgl. Tabelle 7).

Tabelle 7: Korrelationsstärken

Korrelationswert	Zusammenhangsstärke
0	keine
0 – 0,5	schwach bis niedrig
0,5 – 0,8	mittel
0,8 - 1	stark bis hoch
1	perfekt

Die Tabelle zeigt die Gruppierungen zur Interpretation von Korrelationsstärken (nach Rainer Schlittgen: 2009).

3 Ergebnisse

3.1 Unerwünschte Wirkungen der nasalen Allergenprovokation

Von 1.003 dokumentierten NPTs wurden bei zwei Patienten unerwünschte Wirkungen während der Provokation oder in der Nachbeobachtungszeit dokumentiert, weshalb eine Einzelfallbetrachtung zur Analyse der Sicherheit der Durchführung von NPTs gewählt wird. Es zeigt sich, dass in einem der beiden Fälle im Anschluss an einen NPT mit 25.000 BE/ml auf das Allergen Birke ein Schwellungsgefühl im Hals berichtet wurde. Der 37-jährige, männliche Patient mit bekanntem Asthma bronchiale wurde daher notfallmäßig stationär aufgenommen, wies jedoch bei endoskopischer und körperlicher Untersuchung keine Zeichen einer lokalen oder systemischen allergischen Reaktion auf. Es folgte eine Therapie mit einem oralen Antihistaminikum. Der Patient konnte bereits am Folgetag wieder entlassen werden.

Im zweiten Fall einer Reaktion auf einen NPT wurde ein Hustenanfall mit subjektiver Dyspnoe bei einer 49-jährigen, weiblichen Patientin dokumentiert, infolgedessen ein inhalatives Glukokortikosteroid verabreicht wurde. Diese Reaktion folgte auf die vom Hersteller empfohlene Dosierung mit 5.000 BE/ml beim Allergen D. pteronyssinus. Nach ambulanter Beobachtung war keine stationäre Aufnahme erforderlich.

3.2 Dosierung der Allergenlösung eines NPT

In der gesamten Stichprobe wurden 1.117 Provokationen durchgeführt. Diese verteilen sich mit 635, 292 und 190 Provokationen auf die Allergendosierungen von 5.000, 25.000 und 50.000 BE/ml (vgl. Abb. 14).

Um zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen der Allergenkonzentration und dem Testergebnis besteht, wurden die Fälle, bei denen mit mehr als einer Konzentration provoziert wurden, in zwei Kollektive selektiert. Ein erstes Kollektiv bilden alle Fälle, bei welchen mindestens zwei Konzentrationen getestet wurden. Für ein zweites Kollektiv wurden alle Fälle ausgewählt, bei welchen alle drei Konzentrationen Anwendung fanden.

3.2.1 Provokation mit mindestens zwei Allergenkonzentrationen (Kollektiv 1)

Von den 1.003 dokumentierten Fällen im Datensatz wurde bei 198 sowohl ein NPT mit einer Dosierung von 5.000 BE/ml als auch mit 25.000 BE/ml (vgl. Tabelle 8) durchgeführt, in 111 Fällen wurden mit 25.000 BE/ml und 50.000 BE/ml (vgl. Tabelle 9) getestet und in 106

Fällen wurden sowohl 5.000 BE/ml als auch 50.000 BE/ml (vgl. Tabelle 10) beim NPT angewandt. In 85 Fällen wurde ein NPT mit allen drei Konzentrationen durchgeführt.

Tabelle 8: Vergleich der Allergenkonzentrationen 5.000 und 25.000 BE/ml aus Kollektiv 1

		NPT	
		25.000 BE/ml	
		negativ	positiv
NPT	negativ	60,6% (100)	39,4% (65)
5.000 BE/ml	positiv	21,2% (7)	78,8% (26)

Relative (und absolute) Veränderungen der Testergebnisse des nasalen Provokationstestes (NPT) bei den Allergenkonzentrationen 5.000 und 25.000 BE/ml aus Kollektiv 1. Die Prozentangaben entsprechen Zeilenprozenten.
BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter

Von den 198 Fällen, die sowohl mit 5.000 BE/ml und 25.000 BE/ml provoziert wurden, kam es bei 65 Fällen (entsprechend 36 Prozent) zu einer Veränderung des Testergebnisses durch die Anwendung einer zweiten Allergenkonzentration.

Tabelle 9: Vergleich der Allergenkonzentrationen 25.000 und 50.000 BE/ml aus Kollektiv 1

		NPT	
		50.000 BE/ml	
		negativ	positiv
NPT	negativ	76,0% (73)	24,0% (23)
25.000 BE/ml	positiv	13,3% (2)	86,7% (13)

Relative (und absolute) Veränderungen der Testergebnisse des nasalen Provokationstestes (NPT) bei den Allergenkonzentrationen 25.000 und 50.000 BE/ml aus Kollektiv 1. Die Prozentangaben entsprechen Zeilenprozenten.
BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter

Von den 111 Fällen, die sowohl mit 25.000 BE/ml und 50.000 BE/ml provoziert wurden, kam es bei 23 Fällen (entsprechend 24 Prozent) zu einer Veränderung des Testergebnisses durch die Anwendung einer zweiten Allergenkonzentration.

Tabelle 10: Vergleich der Allergenkonzentrationen 5.000 und 50.000 BE/ml aus Kollektiv 1

		NPT	
		50.000 BE/ml	
		negativ	positiv
NPT	negativ	71,6% (68)	28,4% (27)
5.000 BE/ml	positiv	45,5% (5)	54,5% (6)

Relative (und absolute) Veränderungen der Testergebnisse des nasalen Provokationstestes (NPT) bei den Allergenkonzentrationen 5.000 und 50.000 BE/ml aus Kollektiv 1. Die Prozentangaben entsprechen Zeilenprozenten.
BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter

Von den 106 Fällen, die sowohl mit 5.000 BE/ml und 50.000 BE/ml provoziert wurden, kam es bei 27 Fällen (entsprechend 28,4 Prozent) zu einer Veränderung des Testergebnisses durch die Anwendung einer zweiten Allergenkonzentration.

Es zeigte sich, dass 39,4 Prozent der Fälle, die bei einer Konzentration von 5.000 BE/ml im NPT ein negatives Testergebnis aufwiesen, bei einer Konzentration von 25.000 BE/ml positiv getestet werden konnten. In mehr als einem Drittel aller zuvor negativ getesteten Fälle lag nach Provokation mit erhöhter Dosierung der Allergenlösung ein positives Testergebnis vor. Verglich man nun weiterhin die Steigerung der Rate positiver Ergebnisse bei Anwendung einer 50.000 BE/ml-Konzentration, so konnte wiederum ein Zuwachs um 24 Prozent verzeichnet werden. Auch im direkten Vergleich zur Konzentrationssteigerung gegenüber 5.000 BE/ml ließ sich ein Zuwachs an positiven Testungen bestätigen.

Bei der Betrachtung des Signifikanztestes zeigte sich, dass mit Ausnahme des Vergleichs von 5.000 BE/ml und 50.000 BE/ml für die Korrelationswerte aller Vergleiche signifikante Zusammenhänge ($p \leq 0,05$) nachweisbar waren (vgl. Tabelle 11).

Tabelle 11: Korrelationsmaß und Signifikanztest Kollektiv 1

	Cramers V	Sig. (p)
5.000 BE/ml und 25.000 BE/ml	0,295	< 0,001
25.000 BE/ml und 50.000 BE/ml	0,458	< 0,001
5.000 BE/ml und 50.000 BE/ml	0,172	0,076

Die Tabelle zeigt die Korrelationsmaße und Signifikanztestergebnisse der Vergleiche der Allergenkonzentrationen der nasalen Provokationstestergebnisse (Kollektiv 1)
BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter; Sig. (p) = Signifikanzwert

Neben dem Wandel zuvor negativer Testergebnisse in positive muss auch erwähnt werden, dass in einigen wenigen Fällen auch dieser Annahme gegenläufige Befunde vorlagen, wonach Patienten bei höherer Konzentration der Allergenlösungen negativ getestet wurden, obwohl die niedrigere Konzentration eine Allergie bereits nachweisen konnte. Dies trat bei insgesamt 14 Fällen auf (vgl. Tabelle 8, Tabelle 9, Tabelle 10), was bei den

signifikanten Zusammenhängen etwa 13 bis 21 Prozent der bereits positiv getesteten Fälle betraf.

3.2.2 Provokation mit drei Allergenkonzentrationen (Kollektiv 2)

In 85 Fällen wurden Patienten mit allen drei Konzentrationen nasal provoziert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12, Tabelle 13 und Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 12: Vergleich der Allergenkonzentrationen 5.000 und 25.000 BE/ml aus Kollektiv 2

		NPT	
		25.000 BE/ml	
		negativ	positiv
NPT	negativ	92% (69)	8% (6)
5.000 BE/ml	positiv	50% (5)	50% (5)

Relative (und absolute) Veränderungen der Testergebnisse des nasalen Provokationstestes (NPT) bei den Allergenkonzentrationen 5.000 und 25.000 BE/ml aus Kollektiv 2. Die Prozentangaben entsprechen Zeilenprozenten.

BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter

Von den 85 Fällen, die mit allen drei Allergenkonzentrationen provoziert wurden, kam es bei sechs Fällen (entsprechend acht Prozent) zu einer Veränderung des Testergebnisses nach Provokation mit 25.000 BE/ml.

Tabelle 13: Vergleich der Allergenkonzentrationen 25.000 und 50.000 BE/ml aus Kollektiv 2

		NPT	
		50.000 BE/ml	
		negativ	positiv
NPT	negativ	78,4% (58)	21,6% (16)
25.000 BE/ml	positiv	9,1% (1)	90,9% (10)

Relative (und absolute) Veränderungen der Testergebnisse des nasalen Provokationstestes (NPT) bei den Allergenkonzentrationen 25.000 und 50.000 BE/ml aus Kollektiv 2. Die Prozentangaben entsprechen Zeilenprozenten.

BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter

Von den 85 Fällen, die mit allen drei Allergenkonzentrationen provoziert wurden, kam es bei 16 Fällen (entsprechend 21,6 Prozent) zu einer Veränderung des Testergebnisses nach Provokation mit 50.000 BE/ml.

Tabelle 14: Vergleich der Allergenkonzentrationen 25.000 und 50.000 BE/ml aus Kollektiv 2

		NPT 50.000 BE/ml	
		negativ	positiv
NPT	negativ	73,3% (55)	26,7% (20)
5.000 BE/ml	positiv	40% (4)	60% (6)

Relative (und absolute) Veränderungen der Testergebnisse des nasalen Provokationstestes (NPT) bei den Allergenkonzentrationen 5.000 und 50.000 BE/ml aus Kollektiv 2. Die Prozentangaben entsprechen Zeilenprozenten.
BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter

Von den 85 Fällen, die mit allen drei Allergenkonzentrationen provoziert wurden, kam es bei 20 Fällen (entsprechend 26,7 Prozent) zu einer Veränderung des Testergebnisses bei der Betrachtung der Start- und der Endkonzentration.

Tabelle 15: Korrelationsmaß und Signifikanztest Kollektiv 2

	Cramers V	Sig. (p)
5.000 BE/ml und 25.000 BE/ml	0,403	< 0,001
25.000 BE/ml und 50.000 BE/ml	0,458	< 0,001
5.000 BE/ml und 50.000 BE/ml	0,233	0,032

Die Tabelle zeigt die Korrelationsmaße und Signifikanztestergebnisse der Vergleiche der Allergenkonzentrationen der nasalen Provokationstestergebnisse (Kollektiv 2)
BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter; Sig. (p) = Signifikanzwert

Die Werte zeigen, dass für alle Analyseergebnisse signifikante Zusammenhänge angenommen werden können (vgl. Tabelle 15).

Die Verlaufskurve aller Fälle, in denen zunächst ein negatives Testergebnis vorlag, bei welchen eine Dosisänderung zu Veränderungen der Ergebnisse führte, wurden in Abb. 17 dargestellt.

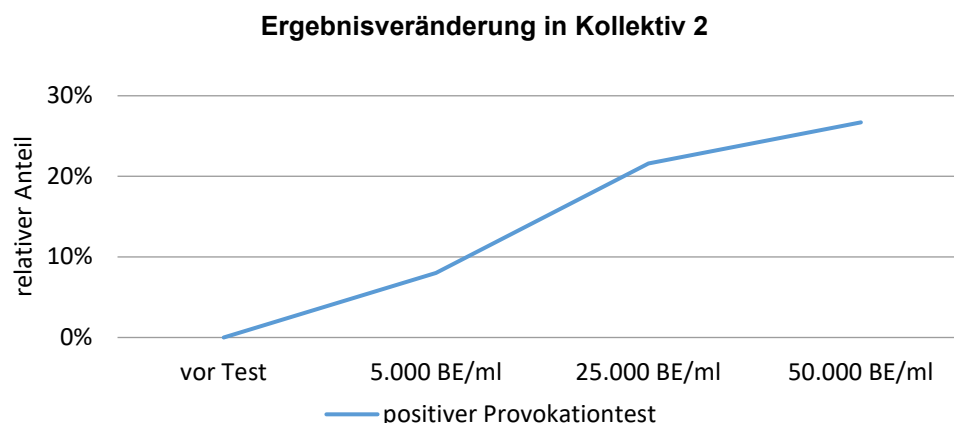


Abb. 17: Ergebnisveränderung in Kollektiv 2

Die Abbildung zeigt den relativen Anteil der Fälle mit positivem Testergebnis nach zunächst negativer Testung im nasalen Provokationstest bei mit drei Konzentrationen getesteten Patienten (Kollektiv 2).
BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter

Die Abbildung zeigte einen deutlichen Anstieg der erkannten Allergien nach Testdosissteigerung, wobei der Anstieg nach Provokation mit 25.000 BE/ml etwas steiler war als nach Provokation mit 50.000 BE/ml. Da auch in dieser Testgruppe bei einigen positiv getesteten Fällen rückwirkend bei Dosiserhöhung ein negatives Testergebnis auftrat (insgesamt 10 Fälle), liegt die Gesamtsteigerung bei 26,7 Prozent.

3.3 Der Einfluss von Asthma bronchiale auf einen NPT

Zur Überprüfung der Frage, ob Patienten mit einem Asthma bronchiale als Komorbidität ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Effekte der nasalen Provokation aufweisen, wurde die fallbasierte Analyse in Kapitel 3.1 zurate gezogen. Sie zeigte, dass aus der gesamten Stichprobe für einen Patienten mit bekanntem Asthma bronchiale ein Zwischenfall dokumentiert wurde. Nach endoskopischer Untersuchung wies dieser keine Auffälligkeiten auf.

Zusätzlich sollte geprüft werden, ob bei den 309 Fällen mit bekannter asthmatischer Vorerkrankung auch höhere als vom Hersteller empfohlene NPT-Testlösungen Anwendung fanden (vgl. Tabelle 16), um eine Verzerrung der Ergebnisse auszuschließen.

Tabelle 16: Asthma Bronchiale und Allergendosierungen im NPT

		Asthma bronchiale	
		bekannt	nicht bekannt
Dosierung der NPT-Testlösung	5.000 BE/ml	32,1% (194)	67,1% (411)
	25.000 BE/ml	34,9% (96)	65,1% (179)
	50.000 BE/ml	29,5% (54)	70,5% (129)

Relative (und absolute) Häufigkeiten von nasalen Provokationstests, gruppiert nach Dosierung der Testlösung und bekanntem Asthma bronchiale. Die Prozentangaben entsprechen Zeilenprozenten.

BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter

Es zeigte sich, dass in 96 Fällen mit bekanntem Asthma bronchiale mindestens die NPT-Testlösung in der höheren Dosierung von 25.000 BE/ml verabreicht wurde und weitere 54 Fälle mit 50.000 BE/ml provoziert wurden.

Neben der Sicherheit des Verfahrens für Patienten mit bekanntem Asthma bronchiale wurde weiterhin angenommen, dass ein Asthma bronchiale durch eine nasale Hyperreaktivität bei Anwendung des Lösungsmittels die Auswertbarkeit des NPTs nicht wesentlich im Vergleich zu nicht vorbelasteten Patienten beeinflusste. Dies wurde geprüft, indem eine bekannte Vorbelastung der Patienten mit Asthma bronchiale der Verwertbarkeit

des NPT gegenübergestellt wurde. Die Verwertbarkeit wurde bestimmt über eine Reaktion gegenüber dem Lösungsmittel vor der Durchführung eines NPT (vgl. Kapitel 1.8.4). Diese Analyse beruhte auf 766 Fällen, von denen bei 264 Fällen ein Asthma bronchiale bekannt war. 237 Fälle wurden aufgrund fehlender Angaben über den Lösungsmitteltest von der Analyse ausgeschlossen. Die Ergebnisse wurden in Tabelle 17 zusammengefasst.

Tabelle 17: Asthma bronchiale und Verwertbarkeit NPT

		Verwertbarkeit des NPT	
		nicht verwertbar	verwertbar
Asthma bronchiale	bekannt	26,7% (134)	73,3% (368)
	nicht bekannt	26,9% (71)	73,1% (193)

Relative (und absolute) Zusammenhänge zwischen asthmatischen Symptomen und der Verwertbarkeit eines nasalen Provokationstestes (NPT). Die Prozentangaben entsprechen Zeilenprozenten.

Die Tabelle zeigt nahezu identische Verteilungen der Verwertbarkeit von NPT-Testergebnissen für Fälle mit vorbelasteten und nicht vorbelasteten Patienten: 73,1 Prozent aller Testergebnisse von Fällen mit bekannter Asthma bronchiale-Anamnese konnten verwertet werden. Bei Fällen ohne eine bekannte asthmatische Vorerkrankung lag die Quote verwertbarer Testergebnisse bei 73,3 Prozent.

3.4 NPT im Vergleich zum Pricktest und slgE

Es wurden drei Analysen durchgeführt, um die Annahme, dass ein nasaler Provokationstest als Anschlussuntersuchung nach der Untersuchung der allergischen Sensibilisierung durch Pricktest oder slgE zusätzliche relevante Erkenntnisse liefern konnte, zu überprüfen. Zunächst wurden Pricktestergebnisse mit NPT-Testergebnissen verglichen, anschließend slgE-Befunde mit NPT-Testergebnissen und schließlich wurden diese auch mit der Kombination aus Pricktest und slgE-Befund abgeglichen.

3.4.1 Vergleich von Pricktest- und NPT-Ergebnissen

Ein verwertbarer Pricktest wurde bei 857 Fällen durchgeführt. Entsprechend den Beschreibungen in Kapitel 1.6 wurde das Ergebnis eines Pricktest-Tests in sechs möglichen Einstufungen dokumentiert (vgl. Kapitel 1.6, Tabelle 2), die sich an der Größe der Quaddel und des Erythems orientierten. Die ersten beiden Beurteilungsstufen dieses Schemas entsprachen einem negativen Ergebnis, die weiteren Stufen entsprachen positiven Befunden in ansteigender Ausprägung. Um den Erkenntniszugewinn eines NPT

gegenüber einem Pricktest zu ermitteln, wurden die Befunde zunächst in negative und positive Ergebnisse gruppiert. Dieses Vorgehen zielte darauf ab, generelle Tendenzen zu erkennen und höhere Fallzahlen je Gruppe zu erhalten. Anschließend wurden diese so gruppierten Pricktestergebnisse mit den ebenfalls in negativ und positiv gruppierten Testergebnissen des NPT verglichen. Dabei wurde dieser Vergleich für alle in Kapitel 3.2 besprochenen Dosierungen des NPT durchgeführt (vgl. Tabelle 18).

Tabelle 18: Zusammengefasste Pricktestergebnisse und NPT

		NPT (5.000 BE/ml)		NPT (25.000 BE/ml)		NPT (50.000 BE/ml)	
		negativ	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv
Pricktest	negativ	79,7% (63)	20,3% (16)	96,8% (30)	3,2% (1)	97,4% (37)	2,6% (1)
	positiv	57,0% (262)	43,0% (198)	46,9% (97)	53,1% (110)	63,9% (76)	36,1% (43)
Sig. (p)		< 0,001		< 0,001		< 0,001	
Cramers V		0,165		0,337		0,320	
Fallzahl n		539		238		157	

Relative (und absolute) Zusammenhänge von Pricktestergebnissen und nasalem Provokationstest (NPT), die jeweils nach positiven und negativen Ergebnissen gruppiert wurden. Zusätzlich sind die Ergebnisse des Signifikanztestes, das Korrelationsmaß und die Fallzahl, worauf sich die Korrelation bezieht, angegeben. Die Prozentangaben entsprechen Zeilenprozenten innerhalb der jeweiligen Provokationskonzentration.
BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter; Sig. (p) = Signifikanzwert

Zunächst soll festgehalten werden, dass alle Korrelationen statistisch signifikant sind.

Für alle NPT-Dosierungen liegt die Rate negativer Befunde nach bereits negativem Befund im Pricktest bei deutlich über 50 Prozent: Bei der vom Hersteller empfohlenen Dosis können 79,7 Prozent aller bereits negativ getesteten Fälle als negativ bestätigt werden, für die fünf- und zehnfache Dosis liegen die Werte sogar bei 96,8 und 97,4 Prozent.

Damit zeigt sich aber auch, dass 20,3 Prozent aller im Pricktest als negativ eingestuft Fälle bei einem NPT mit 5.000 BE/ml doch als Allergiker erkannt wurden (vgl. Abb. 18).

Zusammengefasste Pricktestergebnisse und NPT

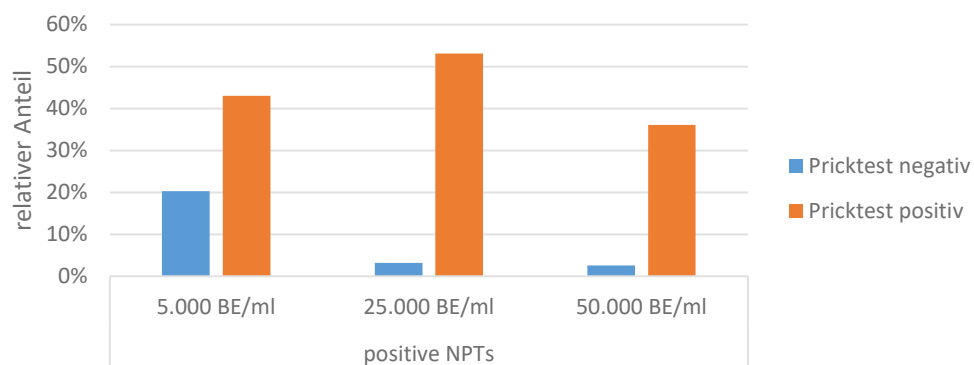


Abb. 18: Zusammengefasste Pricktestergebnisse und NPT

Die Abbildung zeigt die relativen Anteile positiver Befunde des nasalen Provokationstestes (NPT) nach positivem oder negativem Pricktestergebnis.
BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter

Mit Wahrscheinlichkeiten von etwa 50 Prozent werden im Pricktest positiv getestete Fälle auch im NPT positiv getestet. Auch die Wahrscheinlichkeit, nach positivem Pricktest ein negatives NPT-Ergebnis zu erhalten, liegt um 50 Prozent, bei der zehnfachen Dosis liegt die Wahrscheinlichkeit bei 63,9 Prozent.

Um Verzerrungen der Ergebnisse durch die vorgenommene Gruppierung der Pricktestergebnisse zu vermeiden und zu widerlegen, wurde die bisherige Analyse um eine detailliertere Betrachtung der Pricktestergebnisse erweitert. Dabei blieb die Betrachtung von Pricktestergebnissen gegenüber NPT-Befunden bestehen, wurde aber für jede Pricktest-Einstufung separat vorgenommen, ausgenommen der Stufen „0“ und „(+)“, welche als negative Testergebnisse zusammengefasst wurden (vgl. Tabelle 19). Die Fälle, bei denen das Ergebnis des Pricktestes als positiv, aber ohne weitere Differenzierung dokumentiert wurde, wurden in der Kategorie „positiv (ohne Einstufung)“ gesondert betrachtet.

Tabelle 19: Differenzierte Pricktestergebnisse und NPT

		NPT (5.000 BE/ml)		NPT (25.000 BE/ml)		NPT (50.000 BE/ml)	
		negativ	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv
Pricktest	negativ	79,7% (63)	20,3% (16)	96,8% (30)	3,2% (1)	97,4% (37)	2,6% (1)
	+	78,0% (39)	22,0% (11)	80,0% (12)	20,0% (3)	81,8% (9)	18,2% (2)
	++	72,2% (52)	27,8% (20)	60,9% (14)	39,1% (9)	68,8% (11)	31,3% (5)
	+++	53,9% (41)	46,1% (35)	48,6% (17)	51,4% (18)	68,8% (11)	31,3% (5)
	++++	49,8% (122)	50,2% (123)	39,5% (49)	60,5% (75)	61,4% (44)	38,9% (28)
	positiv (ohne Einstufung)	47,1% (8)	52,9% (9)	50,0% (5)	50,0% (5)	25,0% (1)	75,0% (3)
Sig. (p)		< 0,001		< 0,001		0,001	
Cramers V		0,262		0,401		0,369	
Fallzahl n		539		238		157	

Relative (und absolute) Zusammenhänge von nicht zusammengefassten Pricktestergebnissen und nasalem Provokationstest (NPT), der nach positiven und negativen Ergebnissen gruppiert wurde. Zusätzlich sind die Ergebnisse des Signifikanztestes, das Korrelationsmaß und die Fallzahl, worauf sich die Korrelation bezieht, angegeben. Die Prozentangaben entsprechen Zeilenprozenten innerhalb der jeweiligen Provokationskonzentration.

BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter; ‚+‘ – ‚++++‘ = positive Reaktion ansteigender Ausprägung im Pricktest; Sig. (p) = Signifikanzwert

Die Analyse zeigte signifikante Ergebnisse und eine ansteigende Wahrscheinlichkeit eines positiven Testbefundes im NPT mit steigender Ausprägung des positiven Vorbefundes im Pricktest (vgl. Abb. 19). Dabei lagen die positiven NPT-Befunde bei vorherigem Pricktestergebnis „+“ für alle drei NPT-Dosierungen bei etwa 20 Prozent und stiegen auf 38,9 bis 60,5 Prozent bei einem Pricktestergebnis von „++++“.

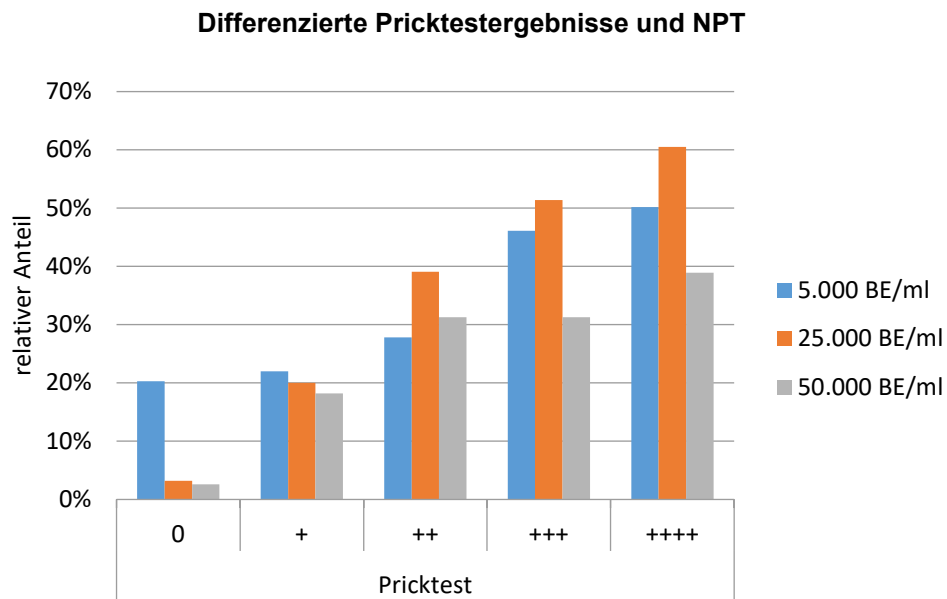


Abb. 19: Differenzierte Pricktestergebnisse und NPT

Die Abbildung zeigt die relativen Anteile positiver Befunde des nasalen Provokationstestes (NPT) nach Pricktest, wobei die Ergebnisse des Pricktestes nicht zusammengefasst wurden. BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter; '+', '++', '+++', '++++' = positive Reaktion ansteigender Ausprägung im Pricktest

3.4.2 Vergleich von IgE-Befunden und NPT-Testergebnissen

Eine serologische Allergiediagnostik wurde bei 577 Fällen innerhalb der Stichprobe durchgeführt. Wie in Kapitel 1.5 beschrieben, erfolgt die Klassifizierung eines IgE-Befundes in 7 Klassen (vgl. Kapitel 1.7, Tabelle 3). Die Carrier-Polymer-System (CAP)-Klassen reichen von 0 bis 6 und werden über die Konzentration des IgE im Serum bestimmt. Zunächst wurden, simultan zum Vorgehen in Kapitel 3.4.1, die CAP-Klassen in positive und negative Ergebnisse zusammengefasst. Die gruppierten IgE-Befunde wurden nun mit den gruppierten Testergebnissen des NPT verglichen (vgl. Tabelle 20).

Tabelle 20: Zusammengefasste IgE-Befunde und NPT

	NPT (5.000 BE/ml)		NPT (25.000 BE/ml)		NPT (50.000 BE/ml)	
	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv
slgE negativ	82,2% (88)	17,8% (19)	81,7% (49)	18,3% (11)	86,2% (56)	13,8% (9)
slgE positiv	49,0% (118)	51,0% (123)	40,9% (45)	59,1% (65)	55,9% (38)	44,1% (30)
Sig. (p)	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
Cramers V	0,312		0,392		0,332	
Fallzahl n	348		170		133	

Relative (und absolute) Zusammenhänge von IgE-Befunden (spezifisches Immunglobulin E) und nasalem Provokationstest (NPT), die jeweils nach positiven und negativen Ergebnissen gruppiert wurden. Zusätzlich sind die Ergebnisse des Signifikanztestes, das Korrelationsmaß und die Fallzahl, worauf sich die Korrelation bezieht, angegeben. Die Prozentangaben entsprechen Zeilenprozenten innerhalb der jeweiligen Provokationskonzentration. BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter; Sig. (p) = Signifikanzwert

Es zeigte sich, dass die Ergebnisse signifikant waren und dass für die nach IgE im Serum als negativ eingestuften Fälle mit allen drei NPT-Dosierungen unter 20 Prozent der Fälle nachträglich als Allergiker eingestuft wurden. Dabei war der Ergebniswandel für die mit 25.000 BE/ml getesteten Fälle mit 18,3 Prozent am höchsten, am geringsten fiel der Anteil für im NPT mit 50.000 BE/ml getesteten Fälle mit 13,8 Prozent aus (vgl. Abb. 20). Betrachtete man des Weiteren alle Fälle, welche durch einen IgE-Befund als sensibilisiert eingestuft wurden, so wurde dieses Ergebnis mit 44,1 bis 59,1 Prozent als Allergie im NPT bestätigt.

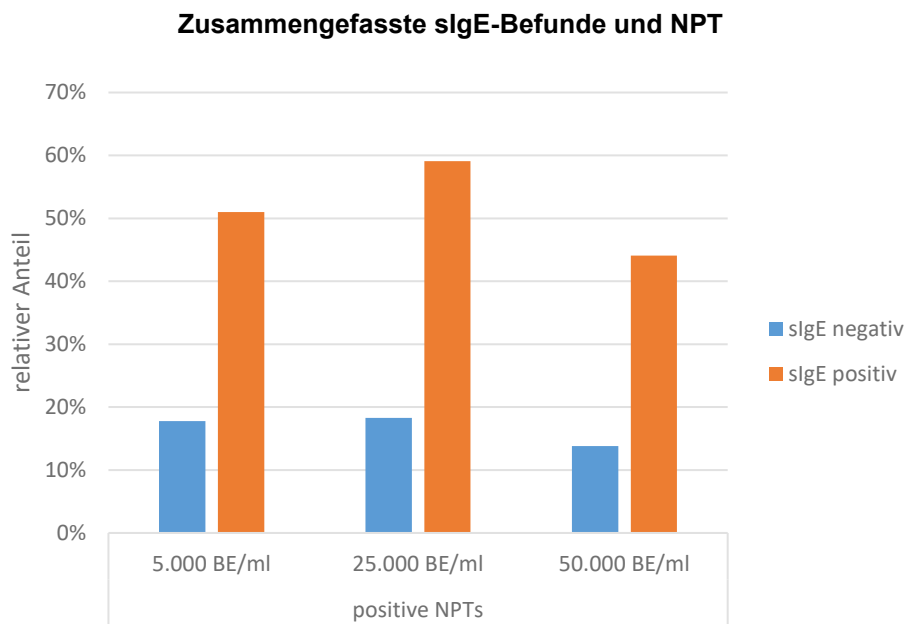


Abb. 20: Zusammengefasste IgE-Befunde und NPT

Die Abbildung zeigt die relativen Anteile positiver Befunde des nasalen Provokationstestes (NPT) nach positivem oder negativem IgE-Befund (spezifisches Immunglobulin E).
BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter

Auch der Vergleich von IgE-Befunden und NPT-Ergebnissen wurde um eine Analyse mit Differenzierung der zuvor gebildeten Kategorien nach allen CAP-Klassen der serologischen Allergiediagnostik ergänzt (vgl. Tabelle 21).

Tabelle 21: Differenzierte sIgE-Befunde und NPT

	NPT (5.000 BE/ml)		NPT (25.000 BE/ml)		NPT (50.000 BE/ml)	
	negativ	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv
CAP-Klasse 0	84,1% (69)	15,9% (13)	83,3% (40)	16,7% (8)	92,0% (46)	8,0% (4)
CAP-Klasse 1	76,0% (19)	24,0% (6)	75,0% (9)	25,0% (3)	66,7% (10)	33,3% (5)
CAP-Klasse 2	67,1% (49)	32,9% (24)	59,5% (22)	40,5% (15)	81,3% (26)	18,8% (6)
sIgE CAP-Klasse 3	45,1% (41)	54,9% (50)	35,0% (14)	65,0% (26)	52,6% (10)	47,4% (9)
CAP-Klasse 4	27,5% (11)	72,5% (29)	31,3% (5)	68,8% (11)	8,3% (1)	91,7% (11)
CAP-Klasse 5	52,2% (12)	47,8% (11)	25,0% (2)	75,0% (6)	33,3% (1)	66,7% (2)
CAP-Klasse 6	35,7% (5)	64,3% (9)	22,2% (2)	77,8% (7)	0,0% (0)	100% (2)
Sig. (p)	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
Cramers V	0,393		0,452		0,583	
Fallzahl n	348		170		133	

Relative (und absolute) Zusammenhänge von nicht zusammengefassten sIgE-Befunden und nasalem Provokationstest (NPT), der nach positiven und negativen Ergebnissen gruppiert wurde. Zusätzlich sind die Ergebnisse des Signifikanztestes, das Korrelationsmaß und die Fallzahl, worauf sich die Korrelation bezieht, angegeben. Die Prozentangaben entsprechen Zeilenprozenten innerhalb der jeweiligen Provokationskonzentration.

BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter; CAP-Klasse 0 – 6 = Serum-sIgE (spezifisches Immunglobulin E) ansteigender Konzentration; Sig. (p) = Signifikanzwert

Zunächst sollte festgehalten werden, dass signifikante Zusammenhänge gefunden wurden. Der direkte Vergleich der CAP-Klassen mit den NPT-Testungen zeigte, dass mit ansteigender CAP-Klasse auch zunehmend bereits als sensibilisiert erkannte Fälle durch den NPT als Fälle mit Allergie bestätigt wurden (vgl. Abb. 21). Von diesem Trend wichen die Zahlen bei CAP Klasse 5 bei einer NPT-Dosierung von 5.000 und 50.000 BE/ml und bei CAP Klasse 2 bei 50.000 BE/ml ab: Die Rate positiver NPT-Befunde steigerte sich bei einer Dosierung mit 5.000 und 50.000 BE/ml bis zur CAP-Klasse 4 von 15,9 bis auf 72,5 Prozent, brach dann in der CAP-Klasse 5 wieder ein auf 47,8 Prozent ein. Im Falle eines NPT mit 50.000 BE/ml fanden sich zusätzlich bereits in der CAP-Klasse 1 anteilig mehr positiv bestätigte Allergiefälle als in CAP-Klasse 2.

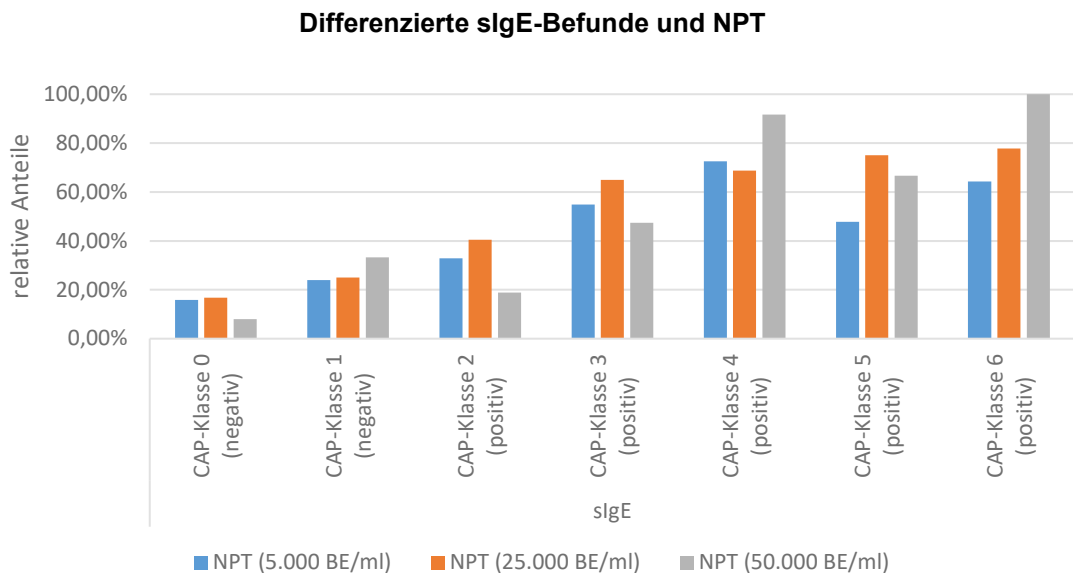


Abb. 21: Differenzierte slgE-Befunde und NPT

Die Abbildung zeigt die relativen Anteile positiver Befunde des nasalen Provokationstestes (NPT) nach slgE-Befund, wobei die serologischen Ergebnisse des Pricktestes nicht zusammengefasst wurden.

BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter; CAP-Klasse 0 – 6 = Serum-slge (spezifisches Immunglobulin E) ansteigender Konzentration

3.4.3 Vergleich der Kombination aus Pricktestergebnissen und slgE-Befunden mit NPT-Testergebnissen

Bei 546 Fällen der Stichprobe wurden sowohl Pricktests als auch slgE-Bestimmungen im Vorfeld eines NPTs angewendet. Bei 929 Fällen wurde mindestens einer der beiden Tests durchgeführt. Zur gemeinsamen Bewertung wurden die Befunde aus Pricktest und slgE entsprechend der Beschreibungen in Kapitel 3.4.1 und 3.4.2 in positive und negative Befunde gruppiert und diese gruppierten Ergebnisse wurden wiederum in drei Kategorien zusammengefasst:

- Eine Gruppe für alle Fälle, welche sowohl im Pricktest als auch im slgE als sensibilisiert eingestuft wurden.
- Eine Gruppe, in welcher kein Test einen Hinweis auf eine Allergie ergab.
- Eine Gruppe, in welcher nur einer der beiden Tests positiv ausfiel oder nur ein Test durchgeführt wurde.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 22 zusammengefasst.

Tabelle 22: Kombination aus Pricktestergebnis mit slgE-Befund und NPT

		NPT (5.000 BE/ml)		NPT (25.000 BE/ml)		NPT (50.000 BE/ml)	
		negativ	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv
Pricktest und slgE	Pricktest und slgE negativ	81,9% (86)	18,1% (19)	83,1% (49)	16,9% (10)	86,2% (56)	13,8% (9)
	Pricktest und slgE positiv	47,7% (103)	52,3% (113)	35,7% (35)	64,3% (63)	52,5% (31)	47,5% (28)
	Pricktest oder slgE positiv	59,9% (354)	40,1% (237)	52,8% (140)	47,2% (125)	69,3% (124)	30,7% (55)
Sig. (p)		< 0,001		< 0,001		< 0,001	
Cramers V		0,242		0,354		0,304	
Fallzahl n		591		265		179	

Relative (und absolute) Zusammenhänge der Kombination aus Pricktestergebnissen mit slgE-Befunden (spezifisches Immunglobulin E) und nasalem Provokationstest (NPT), die jeweils nach positiven und negativen Ergebnissen gruppiert wurden. Zusätzlich sind die Ergebnisse des Signifikanztestes, das Korrelationsmaß und die Fallzahl, worauf sich die Korrelation bezieht, angegeben. Die Prozentangaben entsprechen Zeilenprozenten innerhalb der jeweiligen Provokationskonzentration.

BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter; Sig. (p) = Signifikanzwert

Die Tabelle zeigt, dass alle gefundenen Korrelationen signifikant waren. Lagen bereits negative Testergebnisse im Pricktest und slgE vor, so wurden diese in allen NPT-Dosierungen für über 80 Prozent der Fälle bestätigt.

Für 13,8 bis 18,1 Prozent aller Fälle konnte im NPT trotz vorangegangener negativer Testung sowohl im Pricktest als auch im slgE eine Allergie nachgewiesen werden (vgl. Abb. 22).

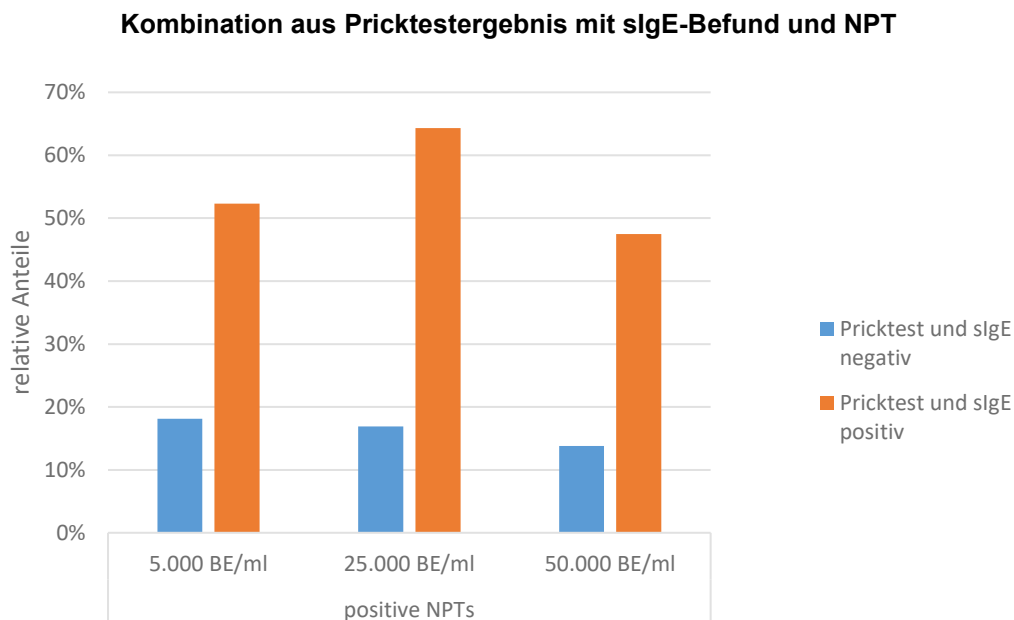


Abb. 22: Kombination aus Pricktestergebnis mit slgE-Befund und NPT

Die Abbildung zeigt die relativen Anteile positiver Befunde des nasalen Provokationstestes (NPT) nach der Kombination aus Pricktestergebnissen mit slgE-Befunden (spezifisches Immunglobulin E).

BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter

Lagen im Pricktest und sIgE bereits positive Ergebnisse für eine Allergie vor, so wurden diese im NPT mit 5.000 BE/ml und mit 50.000 BE/ml etwa zu 50 Prozent bestätigt, im NPT mit 25.000 BE/ml lag die Rate bei 64,3 Prozent. Die relativen Anteile solcher Fälle, welche nur in einem Test (Pricktest oder sIgE) positiv getestet wurden und im NPT als positiv bestätigt werden, lagen bei 30,7 bis 47,2 Prozent.

3.5 Anamnese

Zur Untersuchung, ob anamnestische Informationen zusätzliche Trennschärfe in Bezug auf die Sensitivität liefern, wurden in der Anamnese berichtete Symptome in Kombination mit Pricktestergebnissen, sIgE-Befunden und kombinierten Befunden den NPT-Ergebnissen gegenübergestellt. Dieses Vorgehen wurde für alle perennialen (ganzjährigen) und alle saisonalen Allergene angewendet und anschließend für beispielhafte Vertreter der perennialen und saisonalen Allergene wiederholt.

3.5.1 Testergebnisvergleiche für alle Allergene

Um die Pricktestergebnisse und sIgE-Befunde (kombiniert mit der Anamnese) mit NPT-Ergebnissen für perenniale und saisonale Allergene separat vergleichen zu können, erfolgte zunächst eine Gruppierung aller in dieser Analyse vorkommenden Allergene (vgl. Tabelle 23).

Tabelle 23: Allergeneinteilung

perennial		saisonal	
Gruppe	Allergen	Gruppe	Allergen
Milben	<i>D. pteronyssinus</i>	Bäume	Birke
	<i>D. farinae</i>		Erle
	<i>Lepidoglyphus destructor</i>		Hasel
	<i>Tyrophagus putrescentiae</i>		Platane
	<i>Acarus siro</i>		Bäume1
Pilze	<i>Alternaria tenius</i>		Bäume2
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Kräuter	Beifuß
	<i>Penecillium</i>		Wegerich
	<i>Cladosporium</i>		Kräuter
	<i>Candida albicans</i>	Gräser	Ambrosie
Tiere	Katze		Gräser
	Goldhamster		Roggen
	Hund		
	Kaninchen		
	Ratte		
	Wellensittichfedern		
	Federn		

Darstellung aller (in der Analyse vorkommender) Allergene, gruppiert nach saisonaler und perennialer Symptomatik.
D. = Dermatophagoides

In jeder Anamnese zum Allergiestatus eines Patienten wurde erfragt, ob Beschwerden an Haut, Augen oder Nase oder asthmatische Symptome vorhanden waren. Anschließend gab der Patient an, ob seine Beschwerden saisonal oder perennial auftraten. Da alle Patienten der Stichprobe Symptome aufwiesen, wurde für die Analyse die Anamnese nach saisonalen oder perennialen Beschwerden gruppiert, unabhängig davon, ob das getestete Allergen perennial oder saisonal vorkam. Diese Gruppen wurden mit positiven oder negativen Ergebnissen im Pricktest, im sIgE-Befund oder mit Befunden in beiden Tests kombiniert und anschließend mit den NPT-Ergebnissen verglichen (vgl. Tabelle 24).

Tabelle 24: Perenniale Allergene und NPT

			NPT					
			5.000 BE/ml		25.000 BE/ml		50.000 BE/ml	
			negativ	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv
Pricktest	Symptomatik perennial	Pricktest positiv	58,6% (136)	41,4% (96)	55,0% (44)	45,0% (36)	70,2% (33)	29,8% (14)
		Pricktest negativ	80,4% (45)	19,6% (11)	100% (18)	0% (0)	96,2% (25)	3,8% (1)
	Symptomatik saisonal	Pricktest positiv	57,6% (34)	42,4% (25)	42,9% (12)	57,1% (16)	58,8% (10)	41,2% (7)
		Pricktest negativ	100% (7)	0% (0)	100% (6)	0% (0)	100% (4)	0% (0)
Sig. (p) / Cramers V			0,003 / 0,198		< 0,001 / 0,393		0,013 / 0,339	
Fallzahl (n)			354		132		94	
slgE	Symptomatik perennial	slgE positiv	47,3% (53)	52,7% (59)	54,8% (23)	45,2% (19)	60,7% (17)	39,3% (11)
		slgE negativ	83,6% (61)	16,4% (12)	93,3% (28)	6,7% (2)	91,4% (32)	8,6% (3)
	Symptomatik saisonal	slgE positiv	44,8% (13)	55,2% (16)	30,0% (3)	70,0% (7)	42,9% (3)	57,1% (4)
		slgE negativ	83,3% (10)	16,7% (2)	77,8% (7)	22,2% (2)	83,3% (5)	16,7% (1)
Sig. (p) / Cramers V			< 0,001 / 0,364		< 0,001 / 0,456		0,007 / 0,400	
Fallzahl (n)			226		91		76	
Pricktest und slgE	Symptomatik perennial	Pricktest und slgE positiv	44,9% (44)	55,1% (54)	44,1% (15)	55,9% (19)	54,5% (12)	45,5% (10)
		Pricktest und slgE negativ	83,3% (60)	16,7% (12)	85,5% (28)	6,7% (2)	91,4% (32)	8,6% (3)
		Pricktest oder slgE positiv	64,1% (84)	35,9% (47)	59,0% (23)	41,0% (16)	75,0% (18)	25,0% (6)
	Symptomatik saisonal	Pricktest und slgE positiv	42,9% (12)	57,1% (16)	30,0% (3)	70,0% (7)	42,9% (3)	57,1% (4)
		Pricktest und slgE negativ	83,3% (10)	16,7% (2)	77,8% (7)	22,2% (2)	83,3% (5)	16,7% (1)
		Pricktest oder slgE positiv	75,0% (21)	25,0% (7)	50,0% (8)	50,0% (8)	75,0% (6)	25,0% (2)
	Sig. (p) / Cramers V			< 0,001 / 0,309		< 0,001 / 0,410		0,017 / 0,368
Fallzahl (n)			369		138		102	

Relative (und absolute) Zusammenhänge von Pricktestergebnissen und/oder slgE-Befunden (spezifisches Immunglobulin E) und nasalem Provokationstest (NPT), die jeweils nach positiven und negativen Ergebnissen gruppiert wurden, für perenniale Allergene, differenziert nach perennialer/saisonalen Symptomatik. Zusätzlich sind die Ergebnisse des Signifikanztestes, das Korrelationsmaß und die Fallzahl, worauf sich die Korrelation bezieht, angegeben. Die Prozentangaben entsprechen Zeilenprozenten innerhalb der jeweiligen Provokationskonzentration.

BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter; Sig. (p) = Signifikanzwert

Hinsichtlich der Zusammenhänge ließ sich festhalten, dass alle gefundenen Korrelationen für die perennialen Allergene signifikant waren.

Egal, ob in Kombination mit saisonal oder perennial berichteten Beschwerden in der Anamnese, konnte ein vormals negatives Testergebnis im Pricktest, slgE oder in beiden Testverfahren im NPT überwiegend als solches bestätigt werden. Fiel der Pricktest vor Durchführung eines NPT negativ aus, so ließ sich dieses Ergebnis für alle als perennial eingestuft Allergene mit Wahrscheinlichkeiten von 80,4 bis 100 Prozent im NPT

bestätigen. Auch sIgE negativ getestete Fälle wurden überwiegend im NPT als negativ bestätigt, mit einer Wahrscheinlichkeit von 83,3 bis 93,3 Prozent. Weiterhin zeigte sich für die Kombination aus Pricktest und sIgE-Befund gepaart mit der Anamnese eine Wahrscheinlichkeit von 77,8 bis 83,3 Prozent für eine Bestätigung des negativen Testergebnisses. Umgekehrt konnten bis zu 22,2 Prozent der im Pricktest, sIgE-Befund oder beidem als negativ eingestuften Fälle im NPT als symptomatisch erkannt werden. Dabei machte es keinen Unterschied, ob die Beschwerden als perennial oder saisonal angegeben wurden. Negative Befunde bei perennial berichteten Beschwerden wurden nicht vermehrt als negativ bestätigt.

Weiterhin zeigten die Daten, dass bei einem positiven Testergebnis im Pricktest oder sIgE oder in beiden Tests die Wahrscheinlichkeit, dass dieses im NPT bestätigt wurde, in der Regel um die 50 Prozent schwankte. Betrachtete man zunächst alle im Pricktest als positiv getesteten Fälle, so reichte die Spannweite der erneuten positiven Testung im NPT von 29,8 bis 57,1 Prozent. Im Vergleich von sIgE und NPT reichten die Wahrscheinlichkeiten für eine positive Testbestätigung im NPT von 39,3 bis 70 Prozent. Die Kombination von Pricktestergebnis und sIgE-Befund zeigte eine Spannweite der Wahrscheinlichkeiten erneuter positiver Testungen von 25 bis 70 Prozent. Fast alle oberen Grenzen der berichteten Spannweiten beziehen sich auf einen Vergleich von Pricktestergebnissen oder sIgE-Befunden mit einem NPT von 25.000 BE/ml. Weiterhin lässt sich eine zuvor als perennial beschriebene Symptomatik nicht vermehrt bestätigen (vgl. Abb. 23).

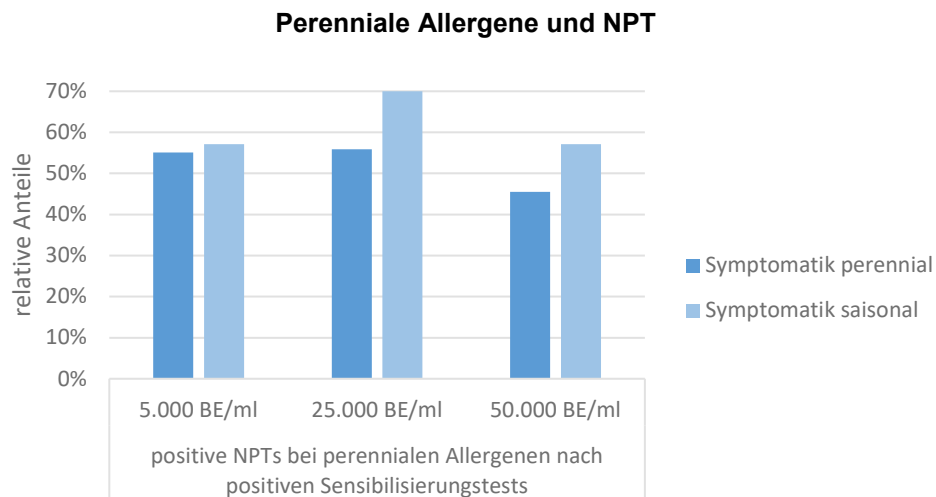


Abb. 23: Perenniale Allergene und NPT

Die Abbildung zeigt die relativen Anteile positiver Befunde des nasalen Provokationstestes (NPT) bei perennialen Allergenen nach positiven Ergebnissen der Kombination aus Pricktest mit sIgE-Befund (spezifisches Immunglobulin E) differenziert für eine anamnestisch perennial und saisonal auftretende Symptomatik.

BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter

Die Analyse zeigte für Zusammenhänge zwischen NPT-Ergebnissen in einer Dosierung von 5.000 BE/ml und 50.000 BE/ml und den saisonalen Allergenen keine signifikanten Ergebnisse, für die Dosierung von 25.000 BE/ml waren die Ergebnisse signifikant.

Für die saisonalen Allergene galt, dass sich ein vormals negatives Testergebnis im Pricktest, sIgE oder in beiden Testverfahren im NPT überwiegend als solches bestätigen ließ. Fiel der Pricktest vor Durchführung eines NPT negativ aus, so ließ sich dieses Ergebnis mit Wahrscheinlichkeiten von 57,1 bis 100 im NPT bestätigen. Auch sIgE negativ getestete Fälle wurden mit einer Wahrscheinlichkeit von 66,7 bis 78,6 Prozent im NPT als negativ bestätigt. Die Kombination aus Pricktest und sIgE-Befund gepaart mit der Anamnese zeigte eine Wahrscheinlichkeit von 66,7 bis 78,6 Prozent für eine Testbestätigung im NPT. Umgekehrt konnten bis zu 42,9 Prozent der im Pricktest, sIgE-Befund oder beidem als negativ eingestuften Fälle im NPT als symptomatisch erkannt werden. Negative Befunde wurden außerdem nicht vermehrt für saisonal gruppierte Allergene als negativ bestätigt.

Weiterhin zeigten die Daten, dass bei einem positiven Testergebnis im Pricktest oder sIgE oder in beiden Tests die Wahrscheinlichkeit, dass dieses im NPT bestätigt wurde, in der Regel um die 50 Prozent schwankte. Betrachtete man zunächst alle im Pricktest als positiv getesteten Fälle, so reichte die Spannweite der erneuten positiven Testung im NPT von 37,5 bis 70,5 Prozent. Im Vergleich von sIgE und NPT-Verfahren reichten die Wahrscheinlichkeiten für eine positive Testbestätigung im NPT von 36,4 bis 75 Prozent. Die Kombination von Pricktestergebnis und sIgE-Befund zeigt eine Spannweite der Wahrscheinlichkeiten erneuter positiver Testungen von 36,8 bis 75 Prozent. Weiterhin lässt sich bei den als positiv bestätigten Testergebnissen kein Unterschied zwischen der berichteten Symptomatik und der Gruppierung eines Allergens feststellen. Wurde eine Symptomatik zuvor als saisonal beschrieben, so lässt sich diese gegenüber der zuvor als perennial beschriebenen Symptomatik nach Provokation mit 50.000 BE/ml vermehrt bestätigen (vgl. Tabelle 25 und Abb. 24).

Tabelle 25: Saisonale Allergene und NPT

saisonale Allergene			NPT					
			5.000 BE/ml		25.000 BE/ml		50.000 BE/ml	
			negativ	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv
Pricktest	Symptomatik perennial	Pricktest positiv	61,1% (66)	38,9% (42)	48,3% (28)	51,7% (30)	62,5% (25)	37,5% (15)
		Pricktest negativ	57,1% (4)	42,9% (3)	100% (2)	0% (0)	80,0% (4)	20,0% (1)
	Symptomatik saisonal	Pricktest positiv	49,2% (29)	50,8% (30)	29,5% (13)	70,5% (31)	47,4% (9)	52,6% (10)
		Pricktest negativ	66,7% (4)	42,8% (77)	100% (4)	0% (0)	100% (2)	0% (0)
	Sig. (p) / Cramers V		0,483 / 0,117		0,008 / 0,331		0,315 / 0,232	
	Fallzahl (n)		180		108		66	
slgE	Symptomatik perennial	slgE positiv	55,9% (33)	44,1% (26)	39,4% (13)	60,6% (20)	63,6% (14)	36,4% (8)
		slgE negativ	70,0% (7)	30,0% (3)	66,7% (6)	33,3% (3)	78,6% (11)	21,4% (3)
	Symptomatik saisonal	slgE positiv	47,4% (18)	52,6% (20)	25,0% (6)	75,0% (18)	30,0% (3)	70,0% (7)
		slgE negativ	77,8% (7)	22,2% (2)	77,8% (7)	22,2% (2)	75,0% (6)	25,0% (2)
	Sig. (p) / Cramers V		0,298 / 0,178		0,020 / 0,363		0,085 / 0,350	
	Fallzahl (n)		116		75		54	
Pricktest und slgE	Symptomatik perennial	Pricktest und slgE positiv	58,0% (29)	42,0% (21)	36,7% (11)	63,3% (19)	63,2% (12)	36,8% (7)
		Pricktest und slgE negativ	70,0% (7)	30,0% (3)	66,7% (6)	33,3% (3)	78,6% (11)	21,4% (3)
		Pricktest oder slgE positiv	58,2% (39)	41,8% (28)	53,8% (14)	46,2% (12)	57,12% (8)	42,9% (6)
	Symptomatik saisonal	Pricktest und slgE positiv	47,4% (18)	52,6% (20)	25,0% (6)	75,0% (18)	30,0% (3)	70,0% (7)
		Pricktest und slgE negativ	77,8% (7)	22,2% (2)	77,8% (7)	22,2% (2)	75,0% (6)	25,0% (2)
		Pricktest oder slgE positiv	51,9% (14)	48,1% (13)	33,3% (7)	66,7% (14)	50,0% (4)	50,0% (4)
	Sig. (p) / Cramers V		0,542 / 0,142		0,032 / 0,320		0,222 / 0,309	
	Fallzahl (n)		201		119		73	

Relative (und absolute) Zusammenhänge von Pricktestergebnissen und/oder slgE-Befunden (spezifisches Immunglobulin E) und nasalem Provokationstest (NPT), die jeweils nach positiven und negativen Ergebnissen gruppiert wurden, für saisonale Allergene, differenziert nach perennialer/saisonalen Symptomatik. Zusätzlich sind die Ergebnisse des Signifikanztestes, das Korrelationsmaß und die Fallzahl, worauf sich die Korrelation bezieht, angegeben. Die Prozentangaben entsprechen Zeilenprozenten innerhalb der jeweiligen Provokationskonzentration.

BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter; Sig. (p) = Signifikanzwert

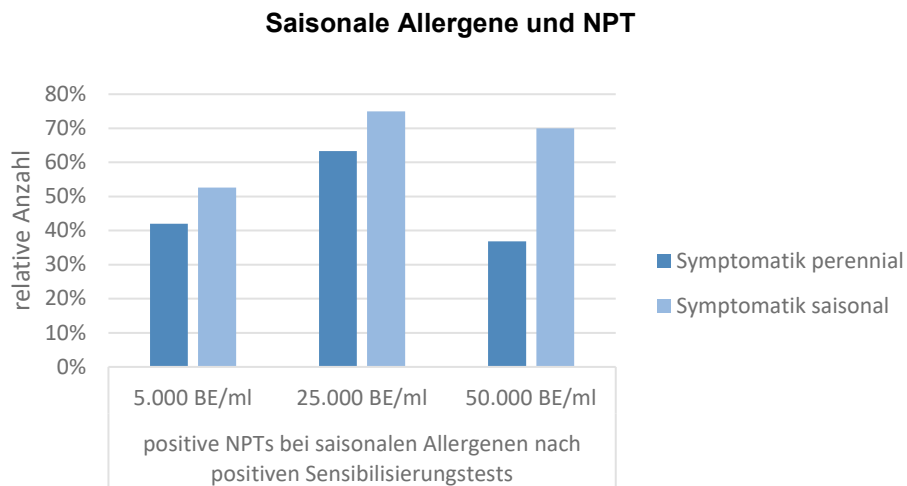


Abb. 24: Saisonale Allergene und NPT

Die Abbildung zeigt die relativen Anteile positiver Befunde des nasalen Provokationstestes (NPT) bei saisonalen Allergenen nach positiven Ergebnissen der Kombination aus Pricktest mit sIgE-Befund (spezifisches Immunglobulin E) differenziert für eine anamnestisch perennial und saisonal auftretende Symptomatik.

BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter

3.5.2 Testergebnisvergleiche für beispielhafte Allergene

Um einen Überblick über die provozierten Allergene zu erhalten, wurde deren Häufigkeit ausgewertet (vgl. Abb. 25).

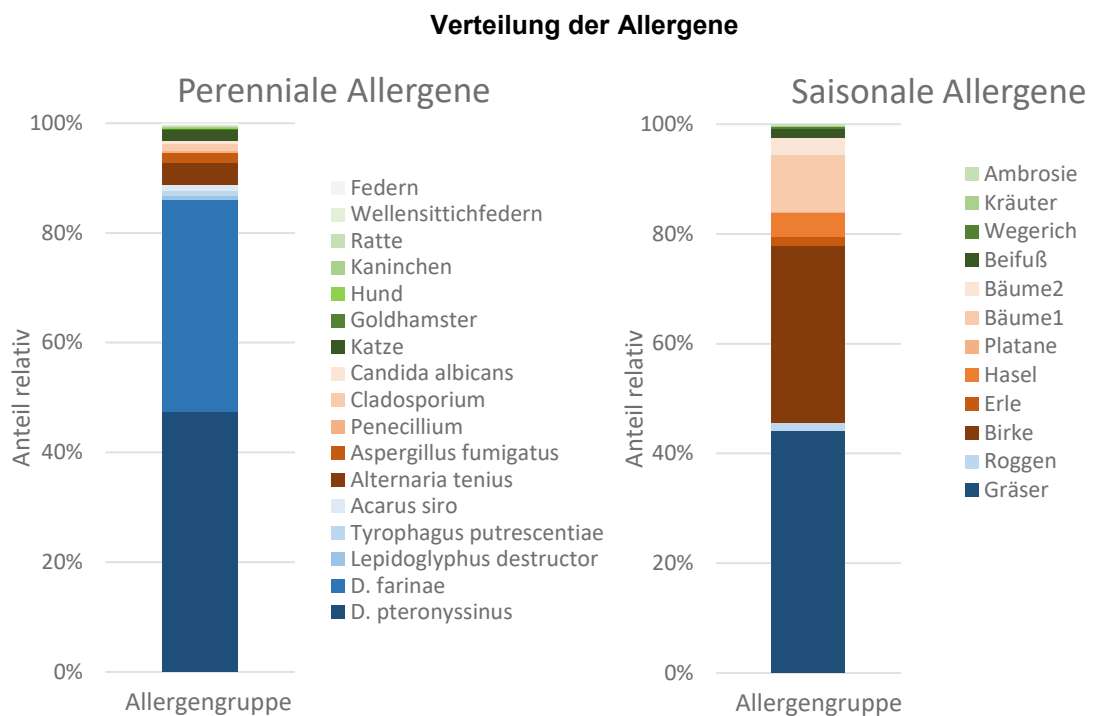


Abb. 25: Verteilung der Allergene

Relative Anteile der Allergene in der Gesamtstichprobe, gruppiert nach perennial und saisonal.

D. = Dermatophagoides

Es wurden 29 Allergene gruppiert. Die Abbildung zeigt eine klare Häufung für die beiden Allergene D. pteronyssinus und D. farinae für die Gruppe der perennialen Allergene. Diese wurden für die folgende Auswertung als Stellvertreter für die ganzjährigen Allergene ausgewählt. Für saisonale Allergene zeigt sich, dass das Allergen Gräser anteilig am häufigsten getestet wurde. Damit werden die Gräser als Vertreter dieser Gruppe bestimmt. Die Ergebnisse sind für Milben als perenniale Allergene in Tabelle 26 und für Gräser als saisonale Allergene in Tabelle 27 dargestellt.

Tabelle 26: Milben (perennial) und NPT

			NPT					
			5.000 BE/ml		25.000 BE/ml		50.000 BE/ml	
			negativ	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv
Pricktest	Symptomatik perennial	Pricktest positiv	60,5% (118)	39,5% (77)	52,9% (36)	47,1% (32)	71,8% (28)	28,2% (11)
		Pricktest negativ	82,2% (37)	17,8% (8)	100% (15)	0% (0)	100% (23)	0% (0)
	Symptomatik saisonal	Pricktest positiv	55,3% (26)	44,7% (21)	38,5% (10)	61,5% (16)	64,3% (9)	35,7% (5)
		Pricktest negativ	100% (7)	0% (0)	100% (5)	0% (0)	100% (4)	0% (0)
Sig. (p) / Cramers V			0,005 / 0,210		< 0,001 / 0,441		0,014 / 0,363	
Fallzahl (n)			294		114		80	
sIgE	Symptomatik perennial	sIgE positiv	47,0% (47)	53,0% (53)	52,8% (19)	47,2% (17)	56,0% (14)	44,0% (11)
		sIgE negativ	87,3% (55)	12,7% (8)	92,0% (23)	8,0% (2)	90,3% (28)	9,7% (3)
	Symptomatik saisonal	sIgE positiv	38,1% (8)	61,9% (13)	22,2% (2)	77,8% (7)	50,0% (2)	50,0% (2)
		sIgE negativ	90,0% (9)	10,0% (1)	71,4% (5)	28,6% (2)	83,3% (5)	16,7% (1)
Sig. (p) / Cramers V			< 0,001 / 0,424		0,001 / 0,475		0,018 / 0,390	
Fallzahl (n)			194		77		66	
Pricktest und sIgE	Symptomatik perennial	Pricktest und sIgE positiv	46,1% (41)	53,9% (48)	45,2% (14)	54,8% (17)	50,0% (10)	50,0% (10)
		Pricktest und sIgE negativ	87,1% (54)	12,9% (8)	92,0% (23)	8,0% (2)	90,3% (28)	9,7% (3)
		Pricktest oder sIgE positiv	64,5% (69)	35,5% (38)	55,9% (19)	44,1% (15)	77,3% (17)	22,7% (5)
	Symptomatik saisonal	Pricktest und sIgE positiv	38,1% (8)	61,9% (13)	22,2% (2)	77,8% (7)	50,0% (2)	50,0% (2)
		Pricktest und sIgE negativ	90,0% (9)	10,0% (1)	71,5% (5)	28,6% (2)	83,3% (5)	16,7% (1)
		Pricktest oder sIgE positiv	72,0% (18)	28,0% (7)	50,0% (8)	50,0% (8)	75,0% (6)	25,0% (2)
Sig. (p) / Cramers V			< 0,001 / 0,340		0,001 / 0,402		0,034 / 0,364	
Fallzahl (n)			314		122		91	

Relative (und absolute) Zusammenhänge von Pricktestergebnissen und/oder sIgE-Befunden (spezifisches Immunglobulin E) und nasalem Provokationstest (NPT), die jeweils nach positiven und negativen Ergebnissen gruppiert wurden, für Milben (perennial), differenziert nach perennialer/saisonaler Symptomatik. Zusätzlich sind die Ergebnisse des Signifikanztestes, das Korrelationsmaß und die Fallzahl, worauf sich die Korrelation bezieht, angegeben. Die Prozentangaben entsprechen Zeilenprozenten innerhalb der jeweiligen Provokationskonzentration.

BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter; Sig. (p) = Signifikanzwert

Bei den perennialen Allergenen Milben waren alle gefundenen Korrelationen signifikant. Für negative Testbestätigungen zeigte sich, dass sich ein negativer Pricktest mit einer Wahrscheinlichkeit von 82,2 bis 100 Prozent auch negativ im NPT bestätigen ließ. Im sIgE negativ getestete Fälle wurden mit einer Wahrscheinlichkeit von 71,4 bis 82 Prozent im NPT als negativ bestätigt. Für die Kombination aus Pricktest und sIgE-Befund gepaart mit der Anamnese zeigte sich eine Wahrscheinlichkeit von 71,5 bis 92 Prozent, bei vorangegangenen negativem Testergebnis im NPT als negativ auf das Allergen Milben getestet zu werden. Umgekehrt konnten bis zu 28,6 Prozent der vor einem NPT als negativ eingestuft Fälle im NPT als symptomatisch erkannt werden.

Positive Testbestätigungen konnten für alle im Pricktest als positiv getesteten Fälle in 28,2 bis 61,5 Prozent im NPT als positiv bestätigt werden. Die höchsten Wahrscheinlichkeiten einer positiven Testbestätigung fanden sich für den Vergleich eines positiven Pricktestergebnisses mit einem NPT mit 25.000 BE/ml Testlösung, unabhängig vom zeitlichen Auftreten der berichteten Symptomatik. Im Vergleich von sIgE und NPT-Verfahren reichten die Wahrscheinlichkeiten für eine positive Testbestätigung im NPT von 44 bis 77,8 Prozent. Die höchste Wahrscheinlichkeit einer erneuten positiven Testung im NPT bestand in der Gruppe aller positiven sIgE-Berichte im Vergleich mit einem NPT von 25.000 BE/ml. Das gleiche Bild zeichnete sich für den Testvergleich bei der Kombination von Pricktestergebnis und sIgE-Befund ab, wobei die Spannweite der Wahrscheinlichkeiten erneuter positiver Testungen von 50,0 bis 77,8 Prozent reichte. Weiterhin lässt sich eine zuvor als perennial beschriebene Symptomatik nicht vermehrt bestätigen, es wird häufiger eine als saisonal beschriebene Symptomatik im NPT bestätigt, vor allem bei einer Allergenkonzentration von 25.000 BE/ml (vgl. Abb. 26).

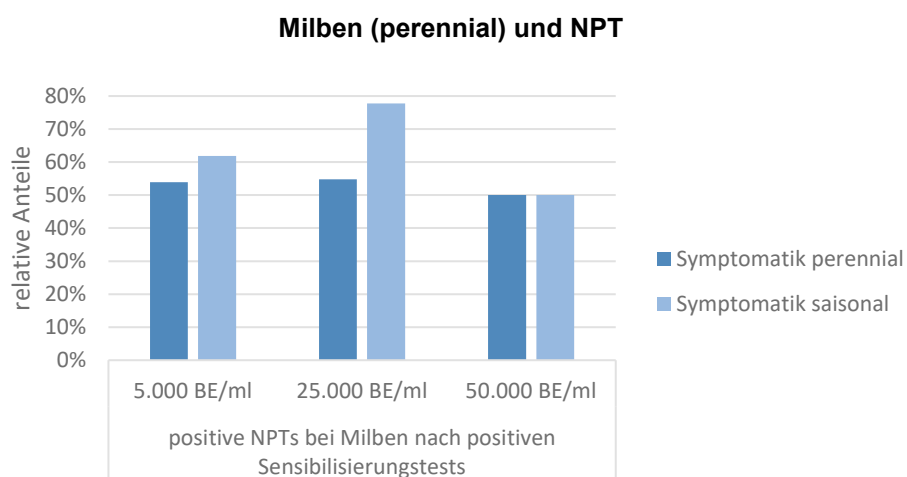


Abb. 26: Milben (perennial) und NPT

Die Abbildung zeigt die relativen Anteile positiver Befunde des nasalen Provokationstestes (NPT) bei Milben, einem perennialen Allergen, nach positiven Ergebnissen der Kombination aus Pricktest mit sIgE-Befund (spezifisches Immunglobulin E) differenziert für eine anamnestisch perennial und saisonal auftretende Symptomatik.

BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter

Tabelle 27: Gräser (saisonal) und NPT

			NPT					
			5.000 BE/ml		25.000 BE/ml		50.000 BE/ml	
			negativ	positiv	negativ	positiv	negativ	positiv
Pricktest	Symptomatik perennial	Pricktest positiv	52,8% (28)	47,2% (25)	38,5% (10)	61,5% (16)	69,2% (9)	30,8% (4)
		Pricktest negativ	100% (3)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	100% (1)
	Symptomatik saisonal	Pricktest positiv	48,1% (13)	51,9% (14)	38,9% (7)	61,1% (11)	66,7% (4)	33,3% (2)
		Pricktest negativ	33,3% (1)	66,7% (2)	100% (2)	0% (0)	100% (1)	0% (0)
Sig. (p) / Cramers V			0,339 / 0,198		0,226 / 0,254		0,468 / 0,348	
Fallzahl (n)			86		46		21	
slgE	Symptomatik perennial	slgE positiv	54,8% (17)	45,2% (14)	27,8% (5)	72,2% (13)	60,0% (6)	40,0% (4)
		slgE negativ	71,4% (5)	28,6% (2)	40,0% (2)	60,0% (3)	80,0% (4)	20,0% (1)
	Symptomatik saisonal	slgE positiv	46,7% (7)	53,3% (8)	12,5% (1)	87,5% (7)	100% (1)	0% (0)
		slgE negativ	50,0% (1)	50,0% (1)	100% (3)	0% (0)	75,0% (3)	25,0% (1)
Sig. (p) / Cramers V			0,753 / 0,148		0,046 / 0,486		0,755 / 0,244	
Fallzahl (n)			55		34		20	
Pricktest und slgE	Symptomatik perennial	Pricktest und slgE positiv	51,9% (14)	48,1% (13)	25,0% (4)	75,0% (12)	62,5% (5)	37,5% (3)
		Pricktest und slgE negativ	71,4% (5)	28,6% (2)	40,0% (2)	60,0% (3)	80,0% (4)	20,0% (1)
		Pricktest oder slgE positiv	53,1% (17)	46,9% (15)	53,8% (7)	46,2% (6)	60,0% (3)	40,0% (2)
	Symptomatik saisonal	Pricktest und slgE positiv	46,7% (7)	53,3% (8)	12,5% (1)	87,5% (7)	100% (1)	0% (0)
		Pricktest und slgE negativ	50,0% (1)	50,0% (1)	100% (3)	0% (0)	75,0% (3)	25,0% (1)
		Pricktest oder slgE positiv	46,7% (7)	53,3% (8)	55,6% (5)	44,4% (4)	33,3% (1)	66,7% (2)
Sig. (p) / Cramers V			0,922 / 0,120		0,065 / 0,439		0,758 / 0,317	
Fallzahl (n)			98		54		26	

Relative (und absolute) Zusammenhänge von Pricktestergebnissen und/oder slgE-Befunden (spezifisches Immunglobulin E) und nasalem Provokationstest (NPT), die jeweils nach positiven und negativen Ergebnissen gruppiert wurden, für Gräser (saisonal), differenziert nach perennialer/saisonalen Symptomatik. Zusätzlich sind die Ergebnisse des Signifikanztestes, das Korrelationsmaß und die Fallzahl, worauf sich die Korrelation bezieht, angegeben. Die Prozentangaben entsprechen Zeilenprozenten innerhalb der jeweiligen Provokationskonzentration.

BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter; Sig. (p) = Signifikanzwert

Beim saisonalen Allergen Gräser war der Zusammenhang von slgE-Testergebnissen und NPT-Befunden mit 25.000 BE/ml signifikant, die übrigen Korrelationen nicht.

Eine negative Testbestätigung des Pricktestes zeigte sich bei zumeist 100 Prozent der Fälle gegenüber dem NPT. Abweichend davon stellte sich der Vergleich von saisonal berichteten Beschwerden mit anschließendem negativen Pricktest dar, dieser wurde im NPT mit 5.000 BE/ml in 33,3 Prozent der Fälle bestätigt, absolut handelte es sich um einen aus drei Fällen. Ein ähnliches Bild zeigte sich auch für im slgE negativ getestete Fälle. Sie wurden im NPT

mit einer Wahrscheinlichkeit von 71,4 bis 100 Prozent als negativ bestätigt. Abweichende Werte fanden sich beim Vergleich von perennial berichteten Symptomen und einem negativen sIgE mit einem NPT von 25.000 BE/ml. Hier lag die Wahrscheinlichkeit, im NPT als negativ bestätigt zu werden, bei 40 Prozent mit absolut zwei von fünf Fällen. Der andere abweichende Wert fand sich für saisonal berichtete Beschwerden in der Anamnese kombiniert mit einem negativen sIgE-Befund im Vergleich zu einem NPT mit 5.000 BE/ml. Hier bestand eine Wahrscheinlichkeit von 50 Prozent, als negativ bestätigt zu werden, mit einem aus zwei Fällen. Für die Kombination aus Pricktest und sIgE-Befund gepaart mit der Anamnese zeigte sich eine Wahrscheinlichkeit von 71,4 bis 100 Prozent, bei vorangegangenen negativem Testergebnis im NPT als negativ auf das Allergen getestet zu werden. Es fanden sich abweichende Werte für perenniale Symptome bei einem NPT mit 25.000 BE/ml bei zwei aus fünf Fällen und für saisonale Symptome bei einem NPT mit 5.000 BE/ml mit einem aus zwei Fällen. Umgekehrt konnten bis zu 66,7 Prozent der vor einem NPT als negativ eingestuften Fälle im NPT als symptomatisch erkannt werden. Positive Testbestätigungen konnten für alle im Pricktest als positiv getesteten Fälle in 30,8 bis 61,5 Prozent im NPT als positiv bestätigt werden. Die höchsten Wahrscheinlichkeiten einer positiven Testbestätigung fanden sich für den Vergleich eines positiven Pricktestergebnisses mit einem NPT mit 25.000 BE/ml Testlösung, unabhängig vom zeitlichen Auftreten der berichteten Symptomatik. Im Vergleich von sIgE und NPT reichten die Wahrscheinlichkeiten für eine positive Testbestätigung im NPT von null bis 87,5 Prozent, wobei der Wert null aus einer Paarung der positiven Bestätigung im NPT mit 50.000 BE/ml aus einem Fall bestand. Im Vergleich von sIgE und NPT zeigte sich die höchste Wahrscheinlichkeit der erneuten positiven Testung im NPT für die Konzentration von 25.000 BE/ml, unabhängig vom zeitlichen Auftreten der berichteten Symptomatik. Das gleiche Bild zeichnete sich für den Testvergleich bei Kombination von Pricktestergebnis und sIgE-Befund ab, wobei die Spannweite der Wahrscheinlichkeiten erneuter positiver Testungen von null bis 87,5 Prozent reichte. Auch hier resultierten die null Prozent aus einem Wert für den Vergleich perennialer Symptome mit einem NPT von 50.000 BE/ml mit null aus einem Fall (vgl. Abb. 27).

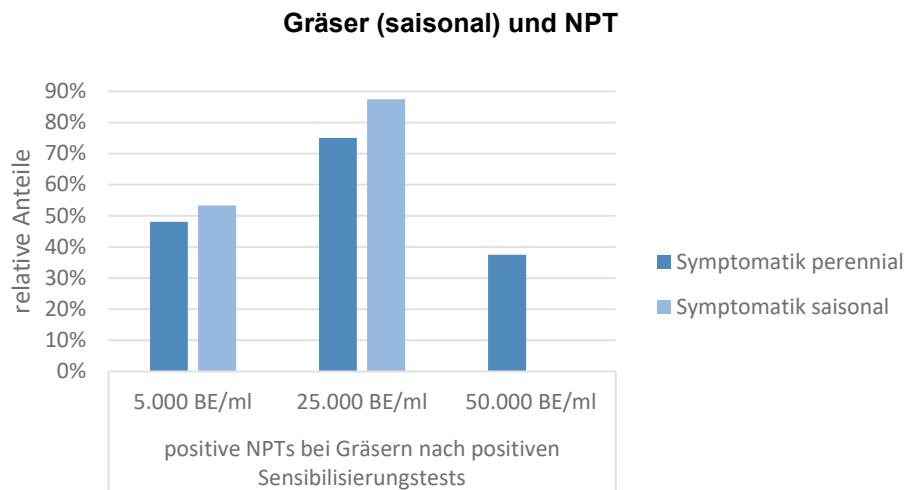


Abb. 27: Gräser (saisonal) und NPT

Die Abbildung zeigt die relativen Anteile positiver Befunde des nasalen Provokationstestes (NPT) bei Gräsern, einem saisonalen Allergen, nach positiven Ergebnissen der Kombination aus Pricktest mit sIgE-Befund (spezifisches Immunglobulin E) differenziert für eine anamnestisch perennial und saisonal auftretende Symptomatik.

BE/ml = Biologische Einheiten pro Milliliter

3.6 Lokale allergische Rhinitis

Um zu untersuchen, wie groß der Anteil an Fällen mit einer Lokalen Allergischen Rhinitis war, wurden alle Fälle der Stichprobe immer dann als LAR definiert, wenn neben einer positiven Anamnese, also dem Auftreten von nasalen Symptomen, das Ergebnis aus sIgE und Pricktest negativ waren (NAR) und mindestens ein NPT positiv ausfiel. Eine LAR wurde ausgeschlossen, wenn sIgE und/ oder Pricktest positiv ausfielen ODER sIgE und Pricktest negativ ausfielen, jedoch kein NPT positiv ausfiel ODER sIgE oder Pricktest negativ ausfielen, während der jeweils andere Test nicht durchgeführt wurde und kein NPT positiv ausfiel.

141 Fälle wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da für diese Fälle keine Angabe über das Auftreten nasaler Symptome vorlag oder Pricktest und sIgE nicht vorlagen oder auswertbar waren oder wenn der NPT nicht auswertbar war.

Es fanden sich insgesamt 35 aus 862 auswertungsrelevanten Fällen, für die eine LAR mit beiden negativ ausgefallenen Sensibilisierungstests festgestellt werden konnte. Das entspricht 4,05 Prozent aus der Auswahlgesamtheit. Weiterhin wurde bei acht Fällen eine LAR bestimmt, bei welcher entweder Pricktest oder sIgE negativ waren und der jeweils andere Test nicht durchgeführt wurde (vgl. Tabelle 28).

Tabelle 28: Häufigkeit LAR

	keine LAR	LAR
Pricktest und slgE negativ	78,7% (129)	21,3% (35)
Pricktest und slgE positiv	100% (333)	0% (0)
Pricktest oder slgE positiv	97,8% (357)	2,2% (8)
Sig. (p)	< 0,001	
Cramers V	0,401	

Relative (und absolute) Zusammenhänge von Pricktestergebnis und/oder slgE-Befund und Lokaler Allergischer Rhinitis (LAR). Die Prozentangaben entsprechen Zeilenprozenten.
Sig. (p) = Signifikanzwert

Von den sowohl im Pricktest als auch im slgE als negativ getesteten Fällen zeigte der NPT anschließend ein positives Ergebnis bei einem Anteil von 21,3 Prozent. Bei mehr als einem Fünftel dieser Fälle kann also eine LAR nachgewiesen werden. Das Ergebnis ist signifikant.

Zur Untersuchung der bei LAR-Patienten positiv getesteten Allergene wurde eine Häufigkeitsverteilung für Fälle mit einem und für Fälle mit beiden negativen Sensibilisierungstests erstellt (vgl. Abb. 28).

Allergenverteilung LAR

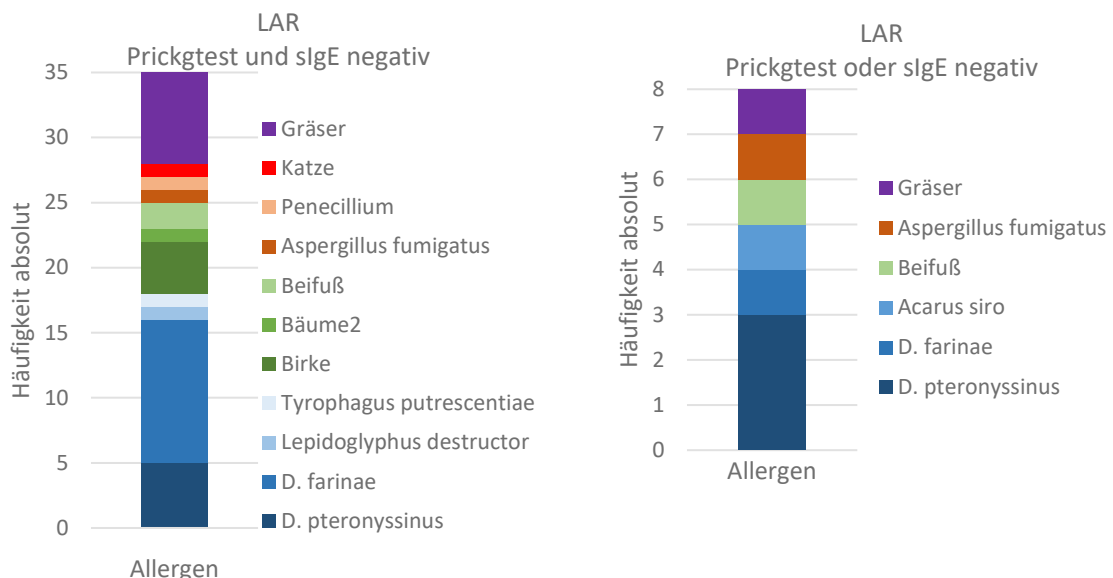


Abb. 28: Allergenverteilung LAR

Absolute Verteilung der Allergene, die innerhalb der Stichprobe positiv bei Patienten mit Lokaler Allergischer Rhinitis (LAR) getestet wurden, differenziert nach Patienten, bei denen ein oder beide Sensibilisierungstests negativ ausfielen.

D. = Dermatophagoides

Es traten 12 der 29 Allergene aus der Gesamtstichprobe (vgl. Kapitel 3.5, Abb. 25) auf. Die Verteilungen zeigten in 20 Fällen einen positiven Nachweis der beiden Milbenarten *D. pteronyssinus* und *D. farinae* mit einem Anteil von etwa 50 Prozent an positiven Testungen für LAR-Patienten. Auch Gräser wurden in acht Fällen positiv getestet.

Um zu untersuchen, ob ein Zusammenhang zwischen Asthma bronchiale und der Häufigkeit von LAR bestand, wurde eine Korrelationsanalyse dieser beiden Parameter durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass bei acht von 35 Fällen ein Asthma bronchiale bekannt war, was 22,9 Prozent entspricht. Auch bei einem der acht Fälle, bei denen nur ein negativer Sensibilisierungstest vorlag, gab es in Bezug auf Asthma bronchiale eine positive Anamnese (vgl. Tabelle 29). Das Ergebnis ist nicht signifikant.

Tabelle 29: LAR und Asthma bronchiale

	kein Asthma nachgewiesen	Asthma nachgewiesen
keine LAR	69,4% (569)	30,6% (251)
LAR Pricktest und sIgE negativ	77,1% (27)	22,9% (8)
LAR Pricktest oder sIgE negativ	87,5% (7)	12,5% (1)
Sig. (p)	0,324	
Cramers V	0,052	

Relative (und absolute) Zusammenhänge der Lokalen Allergischen Rhinitis (LAR) und Asthma bronchiale innerhalb der Stichprobe. Die Prozentangaben entsprechen Zeilenprozenten.

So konnte bei etwa einem Fünftel der in beiden Sensibilisierungstests negativ getesteten Fälle eine LAR diagnostiziert werden, bei ebenfalls etwa einem Fünftel der LAR-Fälle lag anamnestisch ein Asthma bronchiale vor (vgl. Abb. 29).

LAR und Asthma bronchiale

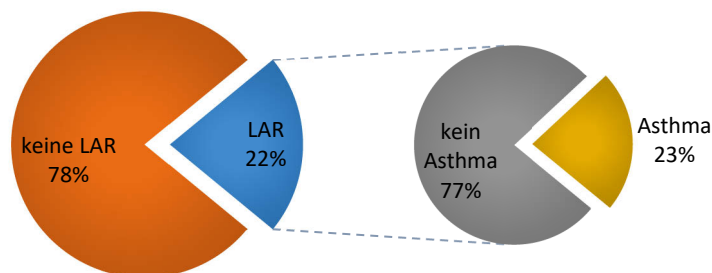


Abb. 29: LAR und Asthma bronchiale

Die Abbildung zeigt die relative Häufigkeit der Lokalen Allergischen Rhinitis (LAR)-Fälle mit zwei negativen Sensibilisierungstests und die relative Häufigkeit des anamnestischen Auftretens von Asthma bronchiale in dieser Gruppe.

4 Diskussion

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass der NPT gegenüber den Hauttests und serologischen Testverfahren deutlich in seiner Aussagekraft überlegen ist. Selbst unter Berücksichtigung der Anamnese eines Patienten konnte die Übereinstimmung eines positiven Testergebnisses nur mit etwa 50 Prozent bestimmt werden. Die Übereinstimmung negativer Ergebnisse liegt in diesem selektierten Kollektiv bei ca. 80 Prozent, womit sich Haut- und serologische Tests unter Berücksichtigung der Anamnese als Selektionsverfahren für eine mögliche Allergie bewähren konnten. Zur Indikationsstellung einer AIT besteht jedoch die Notwendigkeit eines NPTs. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass das NPT-Verfahren in seiner Effizienz deutlich gesteigert werden kann, wenn die Dosis gegenüber der Herstellerempfehlung um das bis zu Zehnfache erhöht wird. Dabei fand parallel eine Unbedenklichkeitsprüfung hinsichtlich der Patientensicherheit statt, welche Sicherheitsbedenken, auch für die spezielle Risikogruppe von Asthmatikern, ausräumen konnte. Es ließen sich in diesem Patientenkollektiv etwa 20 Prozent der negativ auf Sensibilisierungen getesteten Patienten im NPT positiv einordnen, womit die Diagnose einer LAR gestellt werden konnte.

Die dargestellten Ergebnisse wurden aus Korrelationsanalysen gewonnen, welche um einen Signifikanztest ergänzt wurden. Eine Signifikanz der Ergebnisse konnte bis auf wenige beschriebene Ausnahmen für alle Ergebnisse nachgewiesen werden, wodurch eine Interpretation der Ergebnisse für die Gesamtpopulation über die Stichprobengröße hinaus zulässig ist.

Kritisch muss zum einen bedacht werden, dass die Daten aus einer retrospektiven Analyse stammen. Daher sind durch die Untersucher nicht immer sämtliche Daten erhoben oder dokumentiert worden, sodass es bei fehlenden Angaben zu Fallausschlüssen bei den einzelnen Analysen kam. Zudem können auch bei größter Sorgfalt bei der Datenerhebung Übertragungsfehler aufgetreten sein. Es ist zudem möglich, dass einzelne Informationen oder auch ganze Akten nicht in der Datenerhebung berücksichtigt werden konnten, weil sie zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht verfügbar waren oder über die lange Zeit gänzlich verloren gingen. Ein großer Vorteil dieser großen Zeitspanne ist die Möglichkeit der Erstellung eines repräsentativen Datensatzes mit hier über 1.000 vorliegenden Fällen. Ein Selektionsfehler tritt auf, da hier ausschließlich Daten aus einer allergologischen Sprechstunde einer Universitätsklinik ausgewertet wurden. Der entscheidende Vorteil des Datensatzes liegt darin, dass über die gesamte Erhebungszeit eine einheitliche Durchführung des NPTs und damit eine einheitliche Datengenerierung stattfand. Auch die Verwendung der immer gleichen Allergene des gleichen Herstellers tragen zur Datenqualität bei. Einschränkend ist zu erwähnen, dass die Testungen nicht vom immer

gleichen Untersucher oder Untersucherteam durchgeführt wurden. Im Folgenden werden nun die Einzelergebnisse im Kontext der Fragestellungen kritisch diskutiert.

4.1 Sicherheit der nasalen Allergenprovokation

Die vorliegende Arbeit ist durch eine gezielte Auswertung der Sicherheitsrisiken bei einem nennenswert großem Kollektiv in der Lage zu zeigen, dass der NPT ein sicheres Verfahren im Rahmen der klinischen Routine, auch beim Einsatz erhöhter Konzentrationen sowie für mit Asthma bronchiale vorbelastete Patientengruppen ist.

In 1.003 analysierten Fällen wurden lediglich zwei Komplikationen berichtet (entspricht 0,2 Prozent). In beiden beobachteten Fällen waren die angegebenen Symptome mild und kurz anhaltend. Sie bedurften keiner intensivmedizinischen Therapie und die Patienten konnten nach kurzer Überwachung entlassen werden. Diese Fälle zeigen somit keine relevanten Sicherheitsprobleme bei der Anwendung des NPT auf.

Diese Ergebnisse zur Sicherheit stehen im Konsens mit publizierten Daten (Bachert, 1987; Gosepath et al., 2005; Saloga et al., 2011). In einer Studie von Pfaar et al. zeigte sich, dass bei einem NPT weder die gemessenen Vitalparameter noch das gemessene EKG beeinflusst wurden. Die Studie stützt sich auf eine Untersuchung von 80 Probanden im Alter zwischen 18 und 65 Jahren (Pfaar et al., 2011).

Für die Sicherheit im Rahmen der Dosissteigerung bei der Durchführung des NPT finden sich in der Literatur nur wenige Informationen. So wird in einigen Studien, bei denen eine Dosissteigerung durchgeführt wurde, nicht auf Komplikationen eingegangen (Bachert, 1987; Bachert und Keilmann, 1988; Druce und Schumacher 1990). In anderen Studien wird kurz erwähnt, dass es zu keinen schwerwiegenden Komplikationen gekommen ist (vgl. Klimek et al., 1997).

4.2 Konzentration der Provokationslösungen

Die Erhöhung der Konzentration der Allergenlösung im nasalen Provokationstest steigert die Rate an positiven Testergebnissen. Es lassen sich damit Allergien nachweisen, welche sonst unerkannt blieben. Die Effektivität des NPT ist also in der Anwendung gegenüber der vom Hersteller empfohlenen Dosis durch Konzentrationssteigerungen wie der „Düsseldorfer Modifikation“ noch verbesserbar.

Dieser Befund konnte sowohl auf Grundlage von Patienten mit mindestens zwei NPT-Testungen (Kollektiv 1), als auch auf Grundlage aller Patienten, welche alle drei Dosierungen im NPT erhalten haben (Kollektiv 2), bestätigt werden. Dabei ist die nicht

signifikante Auswertung zwischen den Konzentrationen 5.000 und 50.000 BE/ml zu beachten, was unter Umständen auf die niedrige Fallzahl von fünf, die in diese Analyse eingeschlossen werden konnte, zurückzuführen ist.

Beim Kollektiv mit zwei provozierten Konzentrationen tritt die stärkste Zunahme an positiven Testergebnissen gegenüber zuvor negativ getesteten Patienten mit 39,4 Prozent bei einer Dosissteigerung von 5.000 BE/ml auf 25.000 BE/ml auf. Diese Steigerung um mehr als ein Drittel zeigt, dass die übliche Allergenkonzentration von 5.000 BE/ml zu niedrig gewählt sein könnte.

Zu prüfen gilt es nun darüber hinaus, ob eine Dosissteigerung um das Fünffache genügt, oder sogar die Steigerung um das zehnfache entsprechend 50.000 BE/ml empfohlen werden sollte. Da zwischen den mit 25.000 BE/ml behandelten Patienten mit vormals negativem Testergebnis eine Steigerung um 24 Prozent zu positiven Testergebnissen gefunden werden konnte, kann die Durchführung des NPT mit 50.000 BE/ml als wiederum ergebnisverbessernd angesehen werden. Zwar handelt es sich nicht um eine fortwährende Steigerung der Testungen, da den beiden Messwerten unterschiedliche Patientenkollektive zugrunde liegen, jedoch kann jeweils eine Verbesserung der Ergebnisqualität festgestellt werden.

Um auch eine solche Steigerung innerhalb eines Patientenkollektivs zu untersuchen, wurde eine zweite Analyse mit allen 85 Patienten, welche alle drei NPT-Dosierungen erhalten haben, angeschlossen. Da das hier vorliegende Kollektiv alle NPT-Dosierungen erhalten hat, lässt sich eine fortwährende Tendenz für Testergebnisveränderungen ableiten, was bei den Daten aus dem ersten Kollektiv nicht möglich war. Die Daten aus dem zweiten Kollektiv bestätigen, dass eine erhöhte Rate an positiven Provokationsergebnissen mit Dosissteigerungen erreicht werden kann. Also selbst wenn ein und derselbe Patient bei einem NPT mit 5.000 BE/ml keine Reaktion aufwies, so trat bei über 25 Prozent von ihnen in der höchsten Dosierung mit 50.000 BE/ml eine positive Reaktion auf. Kritisch muss angemerkt werden, dass es sich hier um ein sehr ausgewähltes Patientenkollektiv handelt, da zum einen eine Vorstellung in einer allergologischen Sprechstunde einer Universitätsklinik erfolgte und zum anderen nicht bei allen Patienten alle Konzentrationen getestet wurden. Für die Auswahl der Patienten, die mit mehreren Konzentrationen provoziert wurden, gab es kein einheitliches Schema. Trotz der signifikanten Ergebnisse sind auch hier die niedrigen Fallzahlen von zum Teil nur zehn Fällen innerhalb der einzelnen Analysen zu beachten.

Aus den Ergebnissen dieser Studie kann abgeleitet werden, dass eine höhere Dosis der NPT-Testlösungen für genauere Ergebnisse verwendet werden sollte. Unter allen Fällen, die mit der niedrigsten Dosis negativ getestet wurden, zeigte sich für etwa ein Viertel dieser Fälle eine positive Testung mit einer höheren Konzentration des Allergens. Diese Fälle wären also ohne eine Dosissteigerung als falsch negativ bewertet worden. Gerade wenn –

wie empfohlen – die Ergebnisse der nasalen Allergenprovokation für die Indikationsstellung zur AIT herangezogen werden, hätte dies potentiell einen erheblichen Effekt auf die Auswahl der geeigneten Therapie für die betroffenen Patienten.

In dieser Studie wurden ausschließlich Allergenprovokationslösungen eines einzigen Herstellers verwendet. Ein großes Problem bei Allergenlösungen stellt das Fehlen einer allgemeingültigen Standardisierung dar. So sind zwar Standardisierungen herstellerintern vorhanden, die häufig auch durch unterschiedliche Einheiten wiedergegeben werden, weswegen ein Vergleich zwischen verschiedenen Herstellern nur eingeschränkt bis gar nicht möglich ist (Augé et al., 2018). Der Versuch, den Allergengehalt anhand der biologischen Aktivität zu messen, stellt aufgrund der patientenindividuellen Reaktionsstärke der Immunantwort auf ein identisches Allergen keine zufriedenstellende Lösung dar (Becker et al., 2006). Auch die durch die WHO vorgeschlagene Standardisierung nach Konzentration des enthaltenen Majorallergens (Riechelmann et al., 2002) stößt bei Allergenextrakten an ihre Grenzen, da die Allergenextrakte eine Mischung von relevanten Allergenen, weiteren Proteinen, nicht-allergischen Materialien, aber möglicherweise auch Verunreinigungen oder zugesetzten Stabilisatoren sind, wobei weder die genauen Bestandteile noch deren Mischungsverhältnis bekannt sind (Valenta et al., 2018). Allein die Allergenqualität des Ausgangsmaterials unterliegt Schwankungen bei differierenden Umweltbedingungen, die beim Milben- oder Pollenwachstum geherrscht haben (Valenta et al., 2018). Weiterhin erschwert das Vorhandensein von verschiedenen Isoformen der einzelnen Allergene das Erstellen eines Standards (Förster et al., 2013). Die zusätzlich zu den Allergenen enthaltenen Proteine können als Proteasen fungieren und damit die biologische Aktivität durch Spaltung der relevanten Allergene reduzieren (Chapman et al., 2000). Es wird aktuell eine Standardisierung über den Majorallergengehalt in Bezug auf ein Referenzallergen angestrebt, eine Möglichkeit, ein solches Referenzallergen mit entsprechender Reinheit herzustellen, ist die Produktion rekombinanter Allergene (Chapman et al., 2008). Da die in dieser Studie verwendeten Allergenlösungen herstellerintern standardisierten Allergenextrakten entsprechen, lässt sich die Frage einer Übertragbarkeit auf andere Hersteller anhand der vorliegenden Daten nicht beantworten. Da aber nur Allergene eines Herstellers verwendet wurden, ist die Konsistenz der Daten gewährleistet.

Dass der NPT in der gängigen Praxis bisher weiterhin mit vergleichsweise niedrigen Allergenkonzentrationen durchgeführt wird, verwundert umso mehr, da bereits der vorhandenen Literatur entnommen werden kann, dass eine Dosissteigerung im NPT zu genaueren Ergebnissen führen kann. Gosepath, Amedee und Mann empfahlen 2005 eine Dosissteigerung im NPT, wenn ein negativer Befund im NPT kein passendes Bild zur Anamnese lieferte (Gosepath et al., 2005). Eine experimentelle Überprüfung dieser Empfehlung erfolgte von den Autoren allerdings nicht. Hingegen verglichen Bachert und

Keilmann 1988 sechs verschiedene Allergenkonzentrationen für Wiesenlieschgräser zwischen 500.000 und 100.000 BE/ml ebenfalls des Herstellers Allergopharma. Die Autoren stellten fest, dass eine Erhöhung der Dosis zu einer kontinuierlichen Steigerung der positiv getesteten Patienten führte. Allerdings stützt sich diese Studie nur auf 43 Probanden und beschränkt sich auf ein spezielles Allergen (Bachert und Keilmann, 1988). Doch Bachert und Keilmanns Befunde sowie auch frühere Untersuchungen von Bachert (Bachert, 1987) decken sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie.

Der überwiegende Anteil an Arbeiten, welche Dosierungsversuche mit den Allergenkonzentraten für einen nasalen Provokationstest unternahmen, zielte darauf ab, eine Schwelle für die Sensibilität zu bestimmen. Druce und Schumacher bestimmten 1990 den Schwellenwert, indem sie die Allergenlösung von ihrer ursprünglichen Dosierung aus verdünnt haben und nicht wie in der vorliegenden Arbeit die Konzentrationen über die empfohlene Dosis hinaus gesteigert haben (Druce und Schumacher, 1990). Klimek et al. zeigten 1997 in einer Schwellenwertbestimmung, dass innerhalb der Pollenflugsaison durch das *Priming* aufgrund der natürlichen Allergenexposition niedrigere Allergenkonzentrationen erforderlich sind, um eine positive Reaktion auszulösen. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Allergendosis außerhalb der Pollenflugsaison um das bis zu 20-fache erhöht werden muss, um eine positive Reaktion zu erzielen (Klimek et al., 1997). In dieser Arbeit erfolgte eine 10-fache Dosissteigerung. Ob bessere Testergebnisse erzielt werden können, wenn die Dosis weiter gesteigert werden würde, lässt sich anhand dieser Daten nicht beantworten und müsste durch eine weitere Studie geklärt werden. Jedoch bleibt zu bedenken, dass bei einer erneuten Dosissteigerung die Sicherheit des Verfahrens erneut zu testen wäre. Bei der bisher angewendeten 10-fachen Steigerung konnte eine sehr hohe Sicherheit des Verfahrens bereits nachgewiesen werden.

Der Empfehlung von Klimek et al., bei saisonal unabhängiger Anwendung von Allergenpräparaten im NPT eine angemessen hohe Dosierung zu wählen (Klimek et al., 1997), die eben diese Schwankungen der Schwellenwerte auffängt, unterstreicht die Aussage dieser Arbeit, dass die anzuwendende Dosierung über den empfohlenen Konzentrationen liegen sollte, um verlässliche Ergebnisse zu produzieren, ohne konkrete Schwellenwerte je Allergen bestimmen zu müssen.

Eine mögliche Erklärung für diese verbesserte Aussagekraft der Testergebnisse bei genereller Dosissteigerung liefern Bachert und Keilmann (1988). Sie kommen zu dem Schluss, dass vor allem auch unterschiedliche immunologische Signalwege der einzelnen Probanden beeinflussen können, in welchem Grad und ab welcher Dosierung nasale Reaktionen in der Testung auftreten können (Bachert und Keilmann, 1988). Neben dem oben angesprochenen *Priming* sind hier auch die genetische Variabilität der Patienten, die zu einer unterschiedlichen Reagibilität des Immunsystems führt, von Bedeutung (Becker et al., 2006). Auch der Einfluss regulatorischer T-Zellen bestimmt die Stärke einer allergischen

Reaktion, da bei anormal ablaufenden Regulationsmechanismen die allergische Reaktion weniger gut gehemmt werden kann (Murphy und Weaver, 2018). So gibt es neben Patienten, die besonders sensibel reagieren, auch Patienten, die ggf. kein *Priming* erfahren haben oder aufgrund von Regulationsmechanismen eine höhere Schwelle für eine Reaktion aufweisen. Im Hinblick auf diese Annahmen ist es nachvollziehbar, dass eine patientenübergreifende Dosissteigerung die Gesamtzahl an ausgelösten Reaktionen steigert, da sie auch solche Patienten auffängt, die bedingt durch ihre geringere Sensibilität bei geringeren Allergendosen unerkannt blieben.

Eine mögliche Kritik an dem Ergebnis dieser Arbeit könnte jedoch darin bestehen, dass anzuzweifeln ist, ob nicht eine ausreichende Steigerung der Konzentration letztlich bei jedem Patienten ein positives Ergebnis hervorbringen kann, unabhängig davon, ob tatsächlich eine allergische Erkrankung vorliegt oder nicht. Es stellt sich die Frage, ob jeder Proband ab einer entsprechend hohen Konzentration positiv reagieren würde, beispielsweise durch eine unspezifische Reizung der Schleimhäute.

Dies wäre denkbar bei einer Exposition durch Mannitol, welches einen der Bestandteile des Allergenlyophilisates darstellt. Mannitol löst nasal appliziert Reaktionen wie Brennen, Juckreiz, Rhinorrhoe oder nasale Obstruktion aus, wobei die zitierte Arbeit reines Mannitolpulver verwendet (Koskela et al., 2000). Da bei der nasalen Provokation ein einzelner Sprühstoß verwendet wird, liegt die Mannitolkonzentration auf den Schleimhäuten wesentlich niedriger. Aber auch unspezifische Reaktionen bei nasaler Applikation von erhöhten Dosen von Proteinen, was die Allergene letztlich sind, scheinen möglich zu sein. Die gefundenen Fälle mit gegenläufigen Befunden lassen sich wahrscheinlich über Nasenzyklusphänomene (Hagemann et al., 2002) und nasale Hyperreagibilität (Förster et al., 2013) erklären. In Studien mit gesunden Kontrollprobanden reagieren diese auch bei hohen Allergenkonzentrationen im nasalen Provokationstest nicht falsch-positiv (Bachert und Keilmann, 1988), auch ein Anstieg an Entzündungsmediatoren ist nicht messbar (Wagenmann et al., 1996). Darüber hinaus nehmen Klimek et al. an, dass die Schwelle für unspezifische Reaktionen ausreichend weit von der Schwelle für das Auftreten von allergischen Reaktionen entfernt ist (Klimek et al., 1997). Die Daten müssten andernfalls überwiegend positive Ergebnisse bei den Probanden erzeugen. Zwar ist eine Zunahme der Positivtestung bei Dosissteigerung zu beobachten, jedoch bei weitem keine vollständige Positivtestung aller Probanden. Krayenbuhl et al. ergänzen, dass eine nasale Hyperreagibilität durch eine hyperosmolare NaCl-Lösung bei Allergikern hervorgerufen werden kann, diese aber lediglich zu einem *Flow*-Abfall aber zu milder ausgeprägten Symptomen führen (Krayenbuhl et al., 1988).

4.3 Asthma und NPT

Die Ergebnisse zeigten, dass ein Asthma bronchiale keine Hyperreaktivität auf das Lösungsmittel birgt.

In einer Gegenüberstellung der verwertbaren NPT-Testergebnisse von Patienten mit und ohne Asthma konnte gezeigt werden, dass nahezu keine Unterschiede bestanden. In beiden Gruppen konnten etwa 73 Prozent der NPT-Testergebnisse verwendet werden. Die Testergebnisse werden also durch ein Asthma bronchiale nicht verzerrt. Bezüglich der Sicherheit konnte bereits in Kapitel 3.1 gezeigt werden, dass ein Asthma bronchiale kein erhöhtes Risiko darstellt. Von 304 Fällen mit Asthma bronchiale wurde nur für einen Fall ein Zwischenfall berichtet, welcher sich nach weiteren Untersuchungen als unproblematisch herausstellte. Ein erhöhtes Sicherheitsrisiko bei der Durchführung eines NPT besteht also auch für die Gruppe der asthmatisch vorbelasteten Patienten nicht. Darüber hinaus konnte dieser Ausschluss von Sicherheitsbedenken für alle drei verabreichten Dosen der Testlösung untermauert werden, da ausreichend viele Asthma-Patienten sowohl die fünffache als auch die zehnfache der vom Hersteller empfohlenen Dosis erhalten haben.

Dieser Befund zeigt erstmals auf Grundlage einer großen Datenbasis, was durch kleinere Versuchskollektive bereits vermutet wurde. Jean et al. untersuchen 1988 50 Kinder zwischen vier und 18 Jahren, darunter 21 Asthmatiker. Sie stellen fest, dass der bronchiale Atemwegswiderstand durch einen NPT nicht erhöht wird. Es wurden auch keine anderen Nebenwirkungen berichtet. Die Autoren schließen daraus, dass der NPT als ein sicheres Verfahren für Asthmatiker einzustufen ist (Jean et al., 1988).

Corren et al. 1991 beobachten 11 Probanden zwischen 15 und 39 Jahren nach Durchführung eines NPT. Anschließend wurden in verschiedenen zeitlichen Abständen Lungenfunktionstests bei den Patienten durchgeführt und ein Symptومتagebuch geführt. Auch bei diesem Kollektiv zeigten sich weder Veränderungen im Lungenfunktionstest noch Spätreaktionen (Corren et al., 1991).

Schließlich testeten Baki und Ucar 1995 die Sicherheit des NPT in Bezug auf mögliche Auswirkungen auf Lungenfunktion und die Sauerstoffsättigung im Blut bei Asthmatikern. Für 25 Kinder zwischen sechs und 17 Jahren mit bekanntem Asthma konnte (gegen eine Kontrollgruppe) gezeigt werden, dass der NPT keinen Effekt auf diese Parameter ausübt. Das Testverfahren wurde von den Autoren daher als unbedenklich eingestuft, und, wie sich zeigt, auch für Kinder und Asthmatiker. Da die vorliegende Arbeit ebenfalls Minderjährige und Asthmatiker enthält und keine Sicherheitsbedenken für das Testverfahren aufzeigen konnte, decken sich die Erkenntnisse mit denen der früheren Arbeit von Baki und Ucar.

4.4 Notwendigkeit NPT nach Sensibilisierungstests

Der NPT bietet einen nennenswerten Mehrnutzen zu den Verfahren des Pricktestes und slgE, da in nur 50 Prozent einer Sensibilisierung diese auch durch den NPT als klinisch relevant bestätigt wird.

4.4.1 NPT nach Pricktest

Nach jedem Pricktest oder slgE, welche dem Nachweis einer allergischen Sensibilisierung dienen, ist ein nasaler Provokationstest, der dem Nachweis der Relevanz des Allergens dient, als Anschlussuntersuchung unerlässlich, um das korrekte Allergen, welches die Symptome verursacht, für einen Patienten zu bestimmen. Das zeigen die durchgeführten Analysen, denn in jeder Teilanalyse sind teilweise erhebliche Abweichungen der NPT-Testungen von den Einstufungen der Prick- und slgE-Befunde erkennbar. Bei signifikanten Ergebnissen ist von einer Übertragbarkeit über diese Stichprobe hinaus auszugehen.

Beim Vergleich der NPT-Befunde mit vorangegangenem Pricktest zeigte sich zwar, dass die überwiegende Mehrheit der bereits als negativ getesteten Patienten im NPT als nicht allergiebelastet bestätigt werden konnten. Darüber hinaus war jedoch zu erkennen, dass Patienten mit einem positiven Pricktestergebnis nur mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 50 Prozent auch Symptome auf das im Pricktest untersuchte Allergen entwickelten. Vergleicht man den Pricktest sogar mit dem in dieser Arbeit am effektivsten benannten NPT-Test mit einer 50.000 BE/ml-Konzentration, so liegt die Wahrscheinlichkeit eines bestätigten positiven Befundes mit 36,1 Prozent sogar noch niedriger. Ein Pricktest könnte somit als ein Instrument zur Selektion nicht betroffener Patienten dienen, kann aber unter keinen Umständen als Indikation für eine kausale Therapie gelten.

Da die eben ausgeführten Einschätzungen dem Erkenntnisgewinn durch einen Pricktest auf Basis einer Gruppierung seiner Befunde in negative und positive Einstufungen beruhten, wurde außerdem stufenspezifisch ein Vergleich der Pricktestbefunde mit den NPT-Ergebnissen vorgenommen. Denn es könnte vermutet werden, dass die Ergebnisse durch nur leicht positive Befunde verzerrt wurden. Die Anschlussanalyse zeigt zwar eine ansteigende Wahrscheinlichkeit eines positiven Testbefundes im NPT mit steigender Ausprägung des positiven Vorbefundes im Pricktest, jedoch liegt die Wahrscheinlichkeit für ein positives Ergebnis im NPT selbst bei der deutlichsten Ergebnisstufe im Pricktest nur bei 38,9 bis 60,5 Prozent (je nach NPT-Dosis). Die Ergebnisse der Analysen sind zwar signifikant, beruhen jedoch in den einzelnen Korrelationen auf geringen Fallzahlen. So sind in den Vergleich des Pricktestergebnisses „+“ mit einer NPT-Konzentration von 50.000 BE/ml lediglich elf Fälle eingeschlossen worden. Die Erkenntnisse aus der

Gesamtstichprobe bestätigen sich damit auch in der Aufschlüsselung der Ergebnisse. Der Pricktest ist damit ein geeignetes Screeninginstrument, um mögliche Sensibilisierungen zu erfassen. Die Ergebnisse müssen jedoch im Anschluss auf ihre klinische Relevanz überprüft werden, bevor eine Entscheidung zur Therapie getroffen werden kann.

4.4.2 NPT nach sIgE-Bestimmung

Betrachtet man nun die Ergebnisse zum Vergleich der NPT-Ergebnisse mit sIgE-Befunden, so zeigt sich ein ähnliches Bild wie beim Pricktest in Kapitel 4.4.1. Auch hier wurden die Befunde zu positiven und negativen Ergebnissen zusammengefasst, um allgemeine Tendenzen zu erkennen und die Fälle auf möglichst großen Gruppen zu verteilen. Die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten, welcher im sIgE-Befund als sensibilisiert eingestuft wurde, liegt auch hier bei ungefähr 50%, um im NPT auch als symptomatisch bestätigt zu werden. Eine CAP-klassenspezifische Analyse erbrachte nur bedingt neue Erkenntnisse. Zwar konnte die Tendenz abgeleitet werden, dass mit steigender CAP-Klasse auch mehr Patienten als richtig positiv durch die Serologie eingestuft werden. Allerdings wird diese Tendenz bei näherer Betrachtung durch Unregelmäßigkeiten durchbrochen, was auf die zum Teil sehr kleinen Fallzahlen, in Einzelfällen von zwei, zurückzuführen sein könnte. Trotz der kleinen Fallzahlen der einzelnen Korrelationen, die die Aussagekraft einschränken, sind die Ergebnisse auch hier signifikant. Das sIgE ist insgesamt betrachtet nicht aussagekräftiger als ein Pricktestergebnis und sollte daher ähnlich dem Pricktest als Selektionsinstrument genutzt werden. Therapieentscheidungen für die spezifische Immuntherapie sollten ebenfalls erst nach Bestätigung der Allergie in einem NPT getroffen werden.

4.4.3 NPT nach Kombination aus Pricktest und sIgE-Bestimmung

Nachdem in den vorangegangenen Abschnitten der Pricktest und sIgE-Befunde jeweils für sich genommen mit NPT-Ergebnissen verglichen wurden, soll in der folgenden Analyse die Kombination beider Testergebnisse mit den Ergebnissen aus dem NPT verglichen werden. So soll geprüft werden, ob auch trotz einer Kombination beider Tests zusätzliche relevante Erkenntnisse durch einen NPT geliefert werden können. Wiederum bestätigte dieser die vorangegangenen Ergebnisse. Ein weiteres Mal lag die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten, welcher in beiden vorangegangenen Tests als sensibilisiert erkannt wurde, auch im NPT positiv getestet zu werden, bei etwa 50 Prozent. Auch eine Kombination von Pricktest und Serumtest kann kein hinreichendes Ergebnis liefern, um die Therapie eines Patienten zu bestimmen. Selbst wenn beide Tests durchgeführt wurden, muss ein NPT angeschlossen werden, da er die zusätzlichen relevanten Erkenntnisse liefert, um eine Therapieentscheidung treffen zu können.

Die erläuterten Potentiale eines Pricktestes, einer serologischen Testung oder einer Kombination aus beiden Verfahren, die Ergebnisse des NPT vorherbestimmend einzuschätzen, spiegeln sich auch in den gefundenen Zusammenhangsmaßen wider, welche in allen Fällen nur einen schwachen bis niedrigen Zusammenhang in den Korrelationen aufweisen konnten.

Es ist jedoch derzeit in vielen Haus- und Facharztpraxen in Deutschland gängige Praxis, dass die Ergebnisse eines Pricktestes und bzw. oder eines sIgE-Befundes als Grundlage für eine Diagnose und anschließende Therapie dienen. Dieses Vorgehen wird in der Fachliteratur teilweise unterstützt (vgl. bspw. Kaliner et al., 1987). Die vorliegende Arbeit postuliert jedoch nicht zum ersten Mal, dass dieser Ansatz möglicherweise insuffizient ist. Der generelle Zweifel an der Gültigkeit von Hauttests und sIgE-Befunden wurde bereits 1978 durch eine Arbeit von Stenius-Aarniala et al. deutlich. Sie zeigten, dass die Wahrscheinlichkeit einer positiven Testung im NPT in keiner messbaren Relation zu den Ergebnissen von Pricktest und sIgE-Test steht. Während der Pricktest in allen Fällen der Studienkohorte einen positiven Befund zeigte, konnte dieses Ergebnis lediglich in der Hälfte der Fälle durch den NPT bestätigt werden. Vergleicht man die NPT-Befunde mit den Ergebnissen der sIgE-Testung, so zeigte sich auch hier eine etwa 50-prozentige Chance, dass sich die Testergebnisse widersprechen. Dies erhärtet die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit, es sei jedoch angemerkt, dass die Studie von Stenius-Aarniala et al. lediglich auf einer Stichprobe von 15 Probanden beruht. Weiterhin beziffert Bachert den Anteil unzuverlässiger Testergebnisse mit bis zu 60 Prozent (Bachert, 1987). Auch jüngere Arbeiten erhärten diese Ergebnisse. Für ein Kollektiv von 44 erwachsenen Probanden zeigen Krouse, Shah und Kerswill, dass 47 Prozent der im Pricktest positiven Probanden auch im NPT positiv getestet wurden. (Krouse et al., 2004). Der Befund für übereinstimmend positive Ergebnisse in beiden Testverfahren deckt sich mit den Erkenntnissen dieser Arbeit. Es bleibt die gemeinsame Aussage, dass der Pricktest ein gutes Screeninginstrument in Bezug auf Sensibilisierungen darstellt, Sensibilisierungen aber nicht immer für Symptome verantwortlich sein müssen und daher auf ihre klinische Relevanz hin überprüft werden müssen.

Neben solchen Studien, welche bisher die Effizienz des NPT gegenüber dem Pricktest oder sIgE-Befund verglichen haben, gibt es außerdem Vergleiche zwischen den Ergebnissen von Pricktest und sIgE untereinander. De Vos zeigt 2014 anhand eines Kollektivs von 3.456 Patienten in den USA, dass in nur 58 Prozent der Fälle sowohl der Pricktest als auch der sIgE-Befund eine Sensibilisierung für ein Allergen bei einem Patienten bestätigten (de Vos, 2014). Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass für jeden vierten Patienten eine allergische Erkrankung unerkannt bliebe, wenn nur eines der beiden Testverfahren angewendet wird (de Vos, 2014). Grundsätzlich ist an diesem Vorgehen zu bemängeln, dass der Nachweis einer Sensibilisierung nicht dem Vorhandensein einer Allergie entspricht und damit der

Nachweis einer Sensibilisierung nicht automatisch eine Therapieindikation für eine AIT darstellt. Die von de Vos empfohlene Anwendung beider Testverfahren für genauere Ergebnisse liefert demnach zwar ein genaueres Ergebnis über die mögliche Sensibilisierung eines Patienten, jedoch keine ausreichende Grundlage für eine kausale Behandlung. Es fehlt nach dieser Logik ein Testverfahren, welches über die Sensibilisierung hinaus das Vorhandensein einer Allergie tatsächlich nachweisen kann. Diese Aufgabe kommt dem NPT zu. Nur der NPT ist in der Lage, eine tatsächlich vorliegende Allergie zu bestimmen und ist dadurch in seiner Aussagekraft dem Pricktest und sIgE-Befund deutlich überlegen (Gosepath et al., 2005). Diese bessere Aussagekraft konnte anhand der vorliegenden Daten bestätigt werden.

Natürlich ist es auch möglich, dass der NPT falsche Ergebnisse liefert. Falsch-negative Ergebnisse sind durch Fehler bei der Durchführung möglich. Wird das Allergen nicht richtig appliziert oder die Rhinomanometrie nicht richtig durchgeführt, sind fehlerhafte Ergebnisse denkbar. Auch anatomische Besonderheiten wie Septumperforation, starke nasale Obstruktion oder ein nicht korrekt abdichtender Nasenadapter können Fehlmessungen verursachen. Testreaktionen können durch den Einfluss eingenommener Medikamente, wie Antihistaminika, Glukokortikosteroide oder Dekongestiva abgeschwächt oder komplett unterdrückt werden. Probleme mit dem zu applizierenden Allergen können durch unzureichende Allergenqualität, nicht adäquat gelagerte Allergene oder durch die Provokation mit dem falschen Allergen entstehen. Falsch-positive Ergebnisse können durch den physiologischen Nasenzyklus oder eine unspezifische Hyperreaktivität der Nasenschleimhaut, die durch die Kontrollprovokation ausgeschlossen sein sollte, entstehen (Gosepath et al., 2005).

Eine Frequenz dieser fehlerhaften Ergebnisse ist durch das Fehlen eines entsprechenden Vergleichstests bisher nicht bezifferbar, jedoch können die meisten der genannten Problematiken durch sorgfältige Vorbesprechungen mit den Patienten und eine ordnungsgemäße Durchführung des Tests vermieden werden, weshalb diese Effekte als vernachlässigbar angesehen werden können.

4.5 Notwendigkeit NPT nach Sensibilisierungstests und bewerteter Anamnese

Die leitliniengerechte Vorgehensweise einer Allergiediagnostik ist im Vergleich zum NPT-Testergebnis nicht ausreichend reliabel, denn auch unter Berücksichtigung der Anamnese wird einer Sensibilisierung nur in 50 Prozent der Fälle auch durch den NPT als klinisch relevant bestätigt.

Die Schlussfolgerung, dass ein Pricktest oder eine serologische Allergiediagnostik nicht ausreichen, um das relevante Allergen, welches die Beschwerden eines Patienten auslöst,

zu bestimmen, beruht bislang auf einer Analyse, welche keine anamnestischen Informationen eines Patienten in der Analyse berücksichtigt. Zwar ist aufgrund der Anamnese des Patienten die Allergiediagnostik mittels Sensibilisierungstests begonnen worden, aber um zu überprüfen, ob anamnestische Informationen, die zusammen mit den Ergebnissen der Sensibilisierungstests gewürdigt werden müssen, eine zusätzliche Trennschärfe in Bezug auf die Indikationsstellung bei der AIT bereitstellen, müssen die Informationen in der Analyse berücksichtigt werden. Denn die leitliniengerechte Allergiediagnostik sieht vor, dass bei einem durch die Anamnese entstandenen Verdachtsfall ein Pricktest und/ oder eine Bestimmung des spezifischen Immunglobulin E (sIgE) zur Weiterverfolgung eingesetzt werden (vgl. Kleine-Tebbe, 2009; Roberts et al., 2018). Eine Therapie wird nach eben jenen Leitlinien dann verordnet, wenn Anamnese und eine Sensibilisierung im Pricktest/ sIgE vorhanden sind sowie ein Zusammenhang zwischen diesen beiden bei einer Relevanzprüfung erhoben werden kann. Obwohl der nasale Provokationstest als Goldstandard der allergologischen Diagnostik betrachtet wird, erfolgt die Durchführung nur in Fällen, in denen Anamnese und Sensibilisierung nicht zusammenpassen.

In der Analyse dieser Arbeit wurden in Ergänzung der Auswertung hinsichtlich der Sensibilisierungstests die anamnestischen Informationen, die das zeitliche Auftreten der Beschwerden erfassen, in Bezug zum Ergebnis der Sensibilisierungstests in die Auswertung eingeschlossen, um zu überprüfen, ob so eine zusätzliche Trennschärfe generiert werden kann. Die Analyse aller Allergene, gruppiert nach perennial und saisonal, wurde gewählt, um die Fallzahl möglichst nicht zu reduzieren und somit möglichst aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Um jedoch auszuschließen, dass Verzerrungen einzelner Allergene die Gültigkeit der beschriebenen Ergebnisse in Frage stellen, wurde die Analyse beispielhaft für ein Allergen jeder Gruppe wiederholt und somit die Robustheit des Modells überprüft. Die dadurch limitierte Fallzahl wurde berücksichtigt, indem versucht wurde, das Allergen mit dem jeweils größten Anteil je Gruppe als Stellvertreter auszuwählen. Dabei wurden für die perennialen Allergene die Milbenarten *D. pteronyssinus* und *D. farinae* mit einem Anteil von über 80 Prozent an allen Provokationen dieser Stichprobe mit perennialen Allergenen und für die saisonalen die Gräser mit einem Anteil von mehr als 40 Prozent an allen Provokationen dieser Stichprobe gewählt. Die ausgewählten Allergene beider Gruppen können auch dem epidemiologischen Allergievorkommen nach als passende Vertreter ihrer Gruppen angesehen werden (vgl. Kapitel 1.2).

Eine Gegenüberstellung der in der Anamnese berichteten Symptome in Kombination mit Pricktestergebnissen, sIgE-Befunden und kombinierten Befunden mit den NPT-Ergebnissen zeigte sowohl für perenniale als auch saisonale Allergene keine Verbesserung

der Aussagekraft eines Pricktestes oder sIgE-Befundes durch die Berücksichtigung der Anamnese.

In einem Vergleich dieser Testergebnisse für alle Allergengruppen konnten negative Testergebnisse im NPT mit 57,1 bis 100 Prozent bestätigt werden, negative sIgE-Befunde wurden zu 66,7 bis 93,3 Prozent bestätigt und waren beide Tests zuvor negativ, so wurden sie auch im NPT mit 66,7 bis 91,4 Prozent bestätigt. Auch unter der Hinzunahme der Anamnese gelten also die bisherigen Erkenntnisse, dass Pricktest und sIgE-Befunde eine gute Selektionsgrundlage für nicht von Allergien betroffene Patienten darstellen, bei der jedoch auch im Schnitt 17 Prozent der von Allergien betroffene Patienten unerkannt bleiben. Die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten im NPT positiv getestet zu werden, wenn er in beiden vorangegangenen Tests als sensibilisiert erkannt wurde, lag auch unter Berücksichtigung der Anamnese bei etwa 50 Prozent.

Es fällt dabei jedoch auf, dass generell eher die Fälle positiv im NPT bestätigt werden, die in der Anamnese ein saisonales Auftreten der Symptome angaben. Diese Tendenz macht meist eine Differenz von ca. 10 Prozentpunkten aus. In abweichenden Fällen, beispielsweise bei saisonalen Allergenen für die Kombination aus positiven Sensibilisierungstests gegenüber der Provokation mit 50.000 BE/ml, fällt eine kleine Fallzahl auf, die den Ausreißer erklären könnte. Weiterhin werden höhere Raten an positiven Bestätigungen der Sensibilisierungstests mit der Allergenkonzentration von 25.000 BE/ml erzielt, wobei dann auch hier die Differenz von 10 Prozentpunkten zwischen anamnestischen perennialen und saisonalen Symptomzeiträumen auftreten. Diese sind unabhängig davon, ob mit einem perennialen oder saisonalen Allergen provoziert wurde. Es macht daher keinen Unterschied, ob in der Anamnese ein perenniales oder saisonales Auftreten der Beschwerden angegeben wurde.

Die Ergebnisse sind für die Korrelationen mit der Allergenkonzentration von 25.000 BE/ml signifikant, für die anderen Konzentrationen gelten die Zusammenhänge nicht über die Stichprobe hinaus, sowohl bei den perennialen als auch den saisonalen Allergenen. Diese Ergebnisse wurden durch ein zweites Testverfahren mit jeweils ausgewählten Vertretern für perenniale und saisonale Allergene bestätigt. Hier sind die Analysen für die Milben signifikant, für die Gräser nicht und damit auf die vorliegende Stichprobe beschränkt, was an geringen Fallzahlen liegen kann. Weiterhin muss angemerkt werden, dass hier nur Patienten mit durchgeführtem NPT ausgewertet wurden, aber nicht alle Patienten der Allergiesprechstunde der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Düsseldorf einen NPT bekommen haben. Bei negativen Sensibilisierungstests wurde nur dann ein NPT durchgeführt, wenn es einen Verdacht auf eine (lokale) allergische Rhinitis gab. Daher werden die Werte dieser Analysen einem erheblichen Selektionsbias unterliegen.

Es wurde weiterhin gezeigt, dass die Wahrscheinlichkeit einer Testbestätigung durch den NPT auch unter Berücksichtigung der Anamnese bei lediglich um die 50 Prozent lag. Dies gilt für beide Zeitraumausprägungen der Symptomatik (perennial oder saisonal), egal ob diese tatsächlich dem Allergen entsprach oder nur bei der Anamnese als solche berichtet wurde. Positive Prick- oder sIgE-Testergebnisse ließen sich für eine zuvor berichtete Symptomatik nicht vermehrt für die entsprechende Allergengruppe bestätigen.

Vergleichend zu den bisher dargestellten Ergebnissen lässt sich weiter ausführen, dass auch die exemplarische Betrachtung einzelner Allergene eine hohe Wahrscheinlichkeit zeigt, dass zuvor positiv getestete Fälle mit einer Wahrscheinlichkeit von ungefähr 50 Prozent auch im NPT als symptomatisch erkannt werden.

Vor allem aufgrund der geringeren Fallzahlen variieren diese Zusammenhänge etwas stärker und zeigen auch einige Ausreißer, bestätigen jedoch die Erkenntnisse der vorherigen Analyse, wodurch diese als robust betrachtet werden darf.

Die Hinzunahme der Anamnese kann insofern auch keinen relevanten Effekt ausüben, als dass sie offensichtlich oftmals unpassend zum tatsächlichen Auftreten eines Allergens berichtet wird.

In allen Analysen konnten maximal mittelstarke Zusammenhänge gefunden werden. Es zeigt sich damit erneut, dass die erhobenen Informationen Anamnese, Pricktestergebnis und sIgE-Bewertung das Ergebnis eines NPTs nicht vorhersagen können. Die Durchführung eines NPTs ist demnach unerlässlich, um zu klären, ob das vermutete Allergen eine klinische Relevanz hat.

Die beschriebene Diskrepanz zwischen den berichteten Beschwerden in der Anamnese und den Befunden im Pricktest und sIgE ist bekannt und dient bereits als Entscheidungsgrundlage, den NPT einem Pricktest oder sIgE-Befund bei widersprüchlicher Anamnese anzuschließen. Gosepath, Amedee und Mann weisen darauf hin, dass der NPT therapieentscheidend wirken kann, wenn der Anamnesebefund nicht zum Befund des Pricktestes oder des sIgE-Befundes passt. Die Autoren postulieren, dass der NPT in einer solchen Situation zur Klärung zurate gezogen werden muss (Gosepath et al., 2005). In dieser Arbeit konnte über diese Annahme hinaus jedoch gezeigt werden, dass auch bei einem einheitlichen Befund in Anamnese und Pricktest oder sIgE-Befund der NPT widersprüchliche Ergebnisse liefern kann. Diesen Zusammenhang erkennen auch Berdel und Koch (1981). Sie benennen die Korrelation zwischen positivem Pricktest, positivem serologischen Test und NPT im Durchschnitt mit 50 Prozent. Die Autoren stellen dazu fest, dass die Anamnese den Testergebnissen oftmals nicht entspricht. Diese Annahme aus den 1980er-Jahren deckt sich vollends mit den Erkenntnissen dieser Arbeit.

Wie bereits bei der vorherigen Analyseauswertung beschrieben, werden diese Befunde auch durch die Arbeit von Stenius-Aarniala et al. (1978) bestätigt. Sie zeigten anhand einer kleineren Stichprobe, dass auch beim Vorliegen von positiven Testergebnissen sowohl im

Pricktest als auch im sIgE-Befund die Wahrscheinlichkeit eines positiven Testergebnisses im NPT bei gerade einmal etwa 50 Prozent lag.

Die Anamnese zusätzlich zu den Hauttest- und serologischen Befunden auszuwerten, kann somit nicht als ausreichend therapiebestimmend gelten und kann sogar im Zweifel noch zu widersprüchlichen Aussagen führen.

4.6 Lokale Allergische Rhinitis

In dieser Stichprobe wurde die Häufigkeit des Auftretens einer lokalen allergischen Rhinitis (LAR) untersucht. Dabei handelt es sich um ein Krankheitsbild, bei welchem der Patient zwar klinisch an lokalen, nasalen Symptomen leidet, aber sowohl im Pricktest als auch im sIgE negativ auf ein Allergen getestet wird, also keine Zeichen einer systemischen Atopie aufweist (Huggins und Brostoff, 1975). Die Reaktion auf das Allergen wird im NPT nachgewiesen (Rondón et al., 2011). Weiterhin ist die Bestimmung des sIgE im Nasensekret nach Allergenkontakt möglich (Klimek et al., 2015), wird aber wie auch der BAT als zusätzliche Diagnostik angesehen (Eguiluz-Gracia et al., 2019). In dieser Studie wurden bei mehr als einem Fünftel aller Fälle mit nasalen Symptomen und einem in der Folge negativen Testergebnis sowohl im Pricktest als auch im sIgE-Befund (zutreffend für 164 Fälle) eine tatsächlich vorliegende Allergie verkannt (zutreffend für 35 Fälle). Weiterhin sind Fälle mit nur einem negativen Sensibilisierungstest, wobei der jeweils andere nicht durchgeführt wurde, im NPT positiv (zutreffend für weitere acht Fälle). Hier kann zumindest eine LAR vermutet werden, wenn ein systemischer Sensibilisierungsnachweis entweder im Pricktest oder im sIgE-Befund negativ ausfällt, könnte der jeweils andere Test dennoch positiv sein. Die Diagnose LAR kann daher bei diesen Fällen angezweifelt werden. Bei der LAR kann erst durch die positive Testung im NPT die allergische Genese der Symptome festgestellt und der Patient daraufhin angemessen behandelt werden (Wagenmann et al., 2017).

Vergleichbare Untersuchungen wurden von verschiedenen Autoren durchgeführt: Rondón et al. konnten zeigen, dass Patienten mit als nicht allergischer Rhinitis (NAR) eingestufte Symptomatik, denen also aufgrund von Pricktest und sIgE-Befunden keine allergische Ursache für eine Rhinitis nachgewiesen werden konnte, in bis zu 25,7 Prozent der Fälle eigentlich an einer LAR leiden (Rondón et al., 2012). In einer weiteren Studie von 50 Teilnehmern, die mit *Dermatophagoides pteronyssinus* provoziert wurden, waren 54 Prozent der zuvor als persistierend nichtallergischen Rhinitispatienten von einer LAR betroffen (Rondón et al., 2007). Ebenfalls Rondón et al. konnten in einer Studiengruppe von 32 Patienten mit saisonaler Symptomatik, aber nicht nachweisbarer systemischer Sensibilisierung bei 63 Prozent der Patienten eine Reaktion im NPT auf Gräser, zum Teil

auch auf Olivenpollen nachweisen (Rondón et al., 2008). Carney et al. konnten 2002 aus einer Stichprobe von 21 Patienten mit ungeklärter Rhinitis 62 Prozent als LAR identifizieren (Carney et al., 2002).

Es zeigt sich also, dass andere Arbeitsgruppen ähnliche Anteile von ca. 20 bis 25 Prozent bis hin zum dreifachen von 63 Prozent an LAR-Patienten in ihren Studienpopulationen feststellen konnten. Die großen Unterschiede können zum einen an den teilweise kleinen Fallzahlen liegen, zum anderen aber auch in den Vorauswahlkriterien begründet sein. So werden häufig aus der heterogenen Gruppe der nichtallergischen Rhinitispatienten Studienteilnehmer ausgewählt. Besonders bei Rondón et al., die drei Gruppen untersuchen, die jeweils unterschiedlich vorselektiert waren, zeigte sich eine Spannbreite von 25 bis 63 Prozent. Dabei ist der Anteil aus der Arbeit von 2012, wo in einem Gesamtkollektiv nach LAR gesucht wurde und keine weitere Vorselektion nach zeitlichem Auftreten erfolgte, von der Herangehensweise dieser Arbeit am ähnlichsten mit auch ähnlichem Ergebnis (21,9 Prozent gegenüber 25,7 Prozent (Rondón et al., 2012)). Da in allen Kollektiven LAR-Patienten gefunden wurden, unterstreicht dieser Befund die Relevanz der Diagnose und damit die Wichtigkeit der Durchführung eines NPTs.

Die Patienten in dieser Stichprobe, die eine LAR aufweisen, sind über die Geschlechter in etwa gleich verteilt. Die Verteilung der Altersgruppen dieser Patienten sind ab dem 30. Lebensjahr in etwa gleich verteilt, jüngere Patienten treten nur vereinzelt auf. Eine mögliche Begründung für diese eher später auftretende Diagnose ist, dass eine LAR selten und schwer festzustellen ist und somit eher im späteren Lebensabschnitt zu finden ist. Auch wurde in diesem Kollektiv nicht gezielt nach einer LAR gesucht. Es ist jedoch auch zu vermuten, dass die geringe Fallzahl der mit einer LAR betroffenen Patienten zu einer zufälligen Selektion der Altersgruppen geführt hat. Die am häufigsten auftretenden Allergene sind Milben mit einem Anteil von 51,4% an allen relevanten Allergenen. Diese Allergenhäufung beschrieben auch Rondón et al., sie berichten jedoch von einem höheren Anteil an weiblichen Betroffenen (vgl. Rondón et al., 2012). Sie weisen außerdem auf einen hohen Zusammenhang der LAR mit dem Krankheitsbild des Asthma bronchiale hin. Dieses kann sich außerdem im Verlauf verschlechtern (vgl. Rondón et al., 2018b). In dieser Studie zeigt sich für 22,9 Prozent der LAR-Patienten außerdem ein berichtetes Asthma bronchiale, ein vergleichbarer Anteil zur Gesamtstichprobe mit 32,4 Prozent. In der Gesamtbevölkerung wurde 2017 eine Prävalenz von 6,2 Prozent bestimmt (Steppuhn et al., 2017). Der Unterschied gegenüber der Untersuchungsstichprobe ist wahrscheinlich vor allem auf einen erheblichen Selektionsfehler durch die zugrunde gelegte Datenauswahl innerhalb der Allergiesprechstunde einer Universitätsklinik zurückzuführen. Bezüglich des Asthmatikeranteils an LAR-Patienten kamen Campo et al. mit 28 Prozent auf ein ähnliches Ergebnis wie die vorliegende Arbeit (Campo et al., 2019).

Um nun ein bekanntes Asthma bronchiale adäquat behandeln zu können, ist dessen Genese von Bedeutung. Wird eine allergische Ursache dieser Erkrankung erkannt, wird nicht mittels einer krankheitsmodifizierenden AIT kausal behandelt werden. Die Wahrscheinlichkeit dieses Erkennens der allergischen Genese bei der LAR ist hoch, wenn kein NPT durchgeführt wird, da Pricktest und sIgE negativ sind. Damit wäre zwar eine symptomatische Behandlung möglich, ein mögliches Voranschreiten der Erkrankung wird jedoch nicht verhindert (Trautmann und Kleine-Tebbe, 2013). Noch besser, als die Verschlechterung eines Asthma bronchiale zu verhindern, ist das Entstehen der Erkrankung zu verhindern. So wäre es von großem Vorteil, eine LAR früh zu erkennen, um die Komorbidität Asthma bronchiale und damit den Etagenwechsel der Allergie gar nicht erst entstehen zu lassen (Eguiluz-Gracia et al., 2019).

Es konnte gezeigt werden, dass bei mehr als einem Fünftel aller NAR-Patienten tatsächlich eine LAR vorliegt und wiederum bei einem Fünftel aller LAR-Patienten ein Asthma bronchiale bekannt ist. Somit ist es gegebenenfalls möglich, dank des Ergebnisses des NPT eine kausale Therapie zu beginnen. Die Problematik, die LAR über einen NPT zu bestimmen, besteht darin, dass der NPT kein Screeningtest ist, sondern bei jedem Untersuchungsdurchgang speziell ein Allergen nachweist oder ausschließt (vgl. Kapitel 1.8). Es kann darum nur bedingt die Handlungsempfehlung ausgesprochen werden, gezielte LAR-Diagnosen über NPT stellen zu wollen, da ein vorheriges Screeninginstrument notwendig wäre. In ausgewählten Fällen ist es denkbar, die Anamnese hierfür zu bemühen, wenn sich durch sie der starke Verdacht auf ein bestimmtes Allergen ergibt. Jedoch zeigte die Auswertung in Kapitel 3.5, dass die Anamnese im Allgemeinen kein verlässliches Instrument darstellt. Da in der Regel auch durch die Anamnese kein bestimmtes Allergen für einen NPT eruiert werden kann, wäre eine Modifikation des NPT-Verfahrens zu einem Screeningtest durch den Einsatz von Allergenkombinationen denkbar. Bei einem negativen Testergebnis des NPT wäre eine LAR für die getesteten Allergene ausgeschlossen, bei positivem Ergebnis müsste weiter differenziert werden, gegen welches Allergen aus der Mischung sich die Reaktion gerichtet hat, um eine spezifische Therapie einleiten zu können, ähnlich wie bei den sIgE-Bestimmungen (vgl. Kapitel 1.7).

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

Annunziato, F., et al. (2015). "The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 135(3): 626-635.

Arbeitsgruppe, I., et al. (2003). "Allergische Rhinokonjunktivitis." *Allergo J* 12: 182-194.

Atzpodien, K., et al. (2009). "20 Jahre nach dem Fall der Mauer: Wie hat sich die Gesundheit in Deutschland entwickelt?"

Atzpodien, K., et al. (2009). "20 Jahre nach dem Fall der Mauer: Wie hat sich die Gesundheit in Deutschland entwickelt?"

Augé, J., et al. (2018). "EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges." *Allergy* 73(8): 1597-1608.

Augustin, M., et al. (2010). *Dermatologie. Duale Reihe*, Thieme, Stuttgart.

Bachert, C. (1987). "Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit des intranasalen Provokationstestes1." *Laryngologie, Rhinologie, Otologie und ihre Grenzgebiete* 66(03): 157-160.

Bachert, C. (1997). *Nasal provocation test: critical evaluation. New Trends in Allergy IV: Together with Environmental Allergy and Allergotoxicology III*, Springer.

Bachert, C., et al. (1990). "Richtlinien für die Durchführung von nasalen Provokationstests mit Allergenen bei Erkrankungen der oberen Luftwege." *Allergologie* 13(1): 53-55.

Bachert, C. and A. Keilmann (1988). "Zur Sensitivität und Spezifität der intranasalen provokation." *Laryngologie, Rhinologie, Otologie und ihre Grenzgebiete* 67(02): 57-60.

Bachmann, W. (1976). "Nasalttest mit Hilfe der Rhinomanometrie." *Schriftenreihe der Allergopharma* 7: 27-40.

Baki, A. and B. Uçar (1995). "Diagnostic value of the nasal provocation test with *Dermatophagoides pteronyssinus* in childhood asthma." *Allergy* 50(9): 751-754.

Becker, S., et al. (2016). "Non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome is not associated with local production of specific IgE in nasal mucosa." *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 273: 1469-1475.

- Becker, W.-M., et al. (2006). "Standardization of allergen extracts for immunotherapy: where do we stand?" *Current opinion in allergy and clinical immunology* 6(6): 470-475.
- Beickert, P. (1960). "Allergie im Hals-, Nasen-, Ohrenbereich." *Archiv für Ohren-, Nasen-und Kehlkopfheilkunde* 176: 82-236.
- Berdel, D. and R. Gast (1979). "Registrierung der Nasenwiderstandsänderung mit dem Oszillationsverfahren während der nasalen Provokation mit Allergenen." *Allergologie* 2: 252-254.
- Berdel, D. and U. Koch (1981). "Die Bedeutung der „Nasalen Provokation“ in der Allergiediagnostik und ihre Objektivierung mit der Rhinomanometrie." *Laryngologie, Rhinologie, Otologie und ihre Grenzgebiete* 60(09): 491-495.
- Bergmann, K.-C., et al. (2016). "Current status of allergy prevalence in Germany: position paper of the Environmental Medicine Commission of the Robert Koch Institute." *Allergo journal international* 25: 6-10.
- Bernstein, I. L., et al. (2008). "Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter." *Annals of allergy, asthma & immunology* 100(3): S1-S148.
- Bernstein, I. L. and W. W. Storms (1995). "Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the diagnosis and treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology." *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 75(6 Pt 2): 543-625.
- Böcker, W., et al. (2008). *Pathologie*. Auflage: 4, München, Germany: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
- Böcking, C., et al. (2012). "Prävalenz und sozioökonomische Bedeutung von Allergien in Deutschland." *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 3(55): 303-307.
- Boluda, L., et al. (1997). "The role of IgG in type-I allergy: an unsolved problem." *Journal of investigational allergology & clinical immunology* 7(4): 205-210.
- Bousquet, J., et al. (2008). "Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008." *Allergy* 63: 8-160.
- Bousquet, J., et al. (2018). "Onset of action of the fixed combination intranasal azelastine-fluticasone propionate in an allergen exposure chamber." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 6(5): 1726-1732. e1726.

Bousquet, J., et al. (2001). "Allergic rhinitis and its impact on asthma." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 108(5): S147-S334.

Bozek, A., et al. (2020). "Potential Differences between Local and Systemic Allergic Rhinitis Induced by Birch Pollen." *International Archives of Allergy and Immunology* 181(11): 831-838.

Brożek, J. L., et al. (2017). "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 140(4): 950-958.

Burney, P., et al. (1997). "The distribution of total and specific serum IgE in the European Community Respiratory Health Survey." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 99(3): 314-322.

Campo, P., et al. (2019). "Bronchial asthma triggered by house dust mites in patients with local allergic rhinitis." *Allergy* 74(8): 1502-1510.

Chaker, A. and M. Wagenmann (2016). "Allergische Rhinitis." *Allergo Journal* 25: 14-17.

Chang, G. U., et al. (2014). "Nonspecific hyper-reactivity and localized allergy: cause of discrepancy between skin prick and nasal provocation test." *Otolaryngology--Head and Neck Surgery* 150(2): 194-200.

Chapman, M. D., et al. (2008). "The European Union CREATE project: a model for international standardization of allergy diagnostics and vaccines." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 122(5): 882-889. e882.

Chapman, M. D., et al. (2000). "Recombinant allergens for diagnosis and therapy of allergic disease." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 106(3): 409-418.

Cheng, K.-J., et al. (2017). "The role of local allergy in the nasal inflammation." *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 274: 3275-3281.

Ciprandi, G., et al. (1995). "Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 96(6): 971-979.

Connell, J. T. (1969). "Quantitative intranasal pollen challenges: III. The priming effect in allergic rhinitis." *Journal of Allergy* 43(1): 33-44.

Corder, W. T. and N. W. Wilson (1995). "Comparison of three methods of using the DermaPIK with the standard prick method for epicutaneous skin testing." *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 75(5): 434-438.

Corren, J., et al. (1992). "Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 89(2): 611-618.

Crobach, M., et al. (1994). "The phadiatop® test compared with RAST, with the CAP system; proposal for a third phadiatop outcome: "inconclusive"." *Allergy* 49(3): 170-176.

de Vos, G. (2014). "Skin testing versus serum-specific IgE testing: which is better for diagnosing aeroallergen sensitization and predicting clinical allergy?" *Current allergy and asthma reports* 14: 1-8.

Druce, H. M. and M. J. Schumacher (1990). "Nasal provocation challenge." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 86(2): 261-264.

DUKE, W. (1925). "PROGRESS IN OTOLARYNGOLOGY: Summaries of the Bibliographic Material Available in the Field of Otolaryngology: PRESENT STATUS OF OUR KNOWLEDGE OF ALLERGY IN ITS RELATIONSHIP TO OTOLARYNGOLOGY." *Archives of Otolaryngology* 2(6): 587-606.

Eguiluz-Gracia, I., et al. (2019). "How to diagnose and treat local allergic rhinitis: a challenge for clinicians." *Journal of Clinical Medicine* 8(7): 1062.

Förster, U., et al. (2013). "Der NPT in der allergologischen Forschung." *HNO* 10(61): 818-825.

Garman, S. C., et al. (2000). "Structure of the Fc fragment of human IgE bound to its high-affinity receptor FcεR1α." *Nature* 406(6793): 259-266.

Gell, P. G. H. and R. R. A. Coombs (1963). "Clinical aspects of immunology." *Clinical Aspects of Immunology*.

Genuneit, J., et al. (2012). "Epidemiologische Forschung zu allergischen Erkrankungen in Deutschland: eine Chronologie." *Allergologie* 35(1): 3-10.

Glowania, A., et al. (2012). "Rhinitis—allergisch oder nicht?" *Allergo J* 21: 486-497.

Gosepath, J., et al. (2005). "Nasal provocation testing as an international standard for evaluation of allergic and nonallergic rhinitis." *The Laryngoscope* 115(3): 512-516.

Gronemeyer, W. and M. Debelić (1967). "Der sogenannte «Reibtest», seine Anwendung und klinische Bedeutung." *Dermatology* 134(4): 208-218.

Haftenberger, M., et al. (2013). "Prävalenz von Sensibilisierungen gegen Inhalations- und Nahrungsmittelallergene."

Hagemann, H., et al. (2002). "Vergleichbarkeit verschiedener Messmethoden bei der nasalen Provokation mit Allergenen." *Pneumologie* 56(06): 363-368.

Hansel, F. K. (1929). "Clinical and histopathologic studies of the nose and sinuses in allergy." *Journal of Allergy* 1(1): 43-70.

Hartung, J., et al. (2009). "Statistik: Lehr-und Handbuch der angewandten Statistik."

Hauswald, B. and Y. Yarin (2015). "Moderne Diagnostik und Therapie der Rhinitis allergica." *Laryngo-Rhino-Otologie* 94(05): 331-345.

Heinzerling, L., et al. (2013). "The skin prick test–European standards." *Clinical and translational allergy* 3: 1-10.

Heppt, W. J. and C. Bachert (2010). *Praktische Allergologie*, Georg Thieme Verlag.

Huggins, K. and J. Brostoff (1975). "Local production of specific IgE antibodies in allergic-rhinitis patients with negative skin tests." *The Lancet* 306(7926): 148-150.

Jean, R., et al. (1988). "Nasal eosinophilia in children: its use in the nasal allergen provocation test." *Diagnostic cytopathology* 4(1): 23-27.

Jung, C.-G., et al. (2017). "Prevalence and clinical characteristics of local allergic rhinitis to house dust mites." *Yonsei medical journal* 58(5): 1047-1050.

Kaliner, M., et al. (1987). "Rhinitis and asthma." *Jama* 258(20): 2851-2873.

Kam, S. T., et al. (1970). "IgE antibodies in nasal secretions of ragweed-allergic subjects." *Journal of Allergy* 46(6): 352-358.

Kirkman, W. P. (1852). "Case of hay fever." *Provincial Medical and Surgical Journal* 16(15): 360.

Kleine-Tebbe, J., et al. (2009). "Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen." *Allergo J* 18: 508-537.

Kleine-Tebbe, J., et al. (2009). "Keine Empfehlung für IgG- und IgG4-Bestimmungen gegen Nahrungsmittel." *Allergo J* 18: 267-273.

- Klimek, L. (2017). "Allergenspezifische Immuntherapie: Gute Praxis und innovative Ansätze." Dtsch Arztebl 114(12): A-587-C-493.
- Klimek, L., et al. (2020). "ARIA Guideline 2019: Treatment of allergic Rhinitis in the German Healthcare System."
- Klimek, L., et al. (2015). "Lokale allergische Rhinitis auf *Alternaria alternata*: Nachweis bei Patienten mit persistierender nasaler Symptomatik." HNO 63(5): 364-372.
- Klimek, L., et al. (2013). "Die (ausschließlich) lokale IgE-Produktion in der Nasenschleimhaut." HNO 3(61): 217-223.
- Klimek, L., et al. (1997). "Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit und jahreszeitlichen Abhängigkeit von spezifischen intranasalen Provokationstests bei Birkenpollenallergikern." Laryngo-Rhino-Otologie 76(08): 475-479.
- Klimek, L., et al. (2018). Weißbuch allergie in deutschland, Springer.
- Koskela, H., et al. (2000). "Nasal hyperosmolar challenge with a dry powder of mannitol in patients with allergic rhinitis. Evidence for epithelial cell involvement." Clinical & Experimental Allergy 30(11): 1628-1636.
- Krayenbuhl, M., et al. (1988). "Nasal response to allergen and hyperosmolar challenge." Clinical & Experimental Allergy 18(2): 157-164.
- Krouse, J. H., et al. (2004). "Skin testing in predicting response to nasal provocation with *alternaria*." The Laryngoscope 114(8): 1389-1393.
- Kuntz, B., et al. (2014). "Heuschnupfen."
- Langen, U., et al. (2013). "Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland."
- Lockey, R. F., et al. (1987). "Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST)." Journal of Allergy and Clinical Immunology 79(4): 660-677.
- Lüderitz-Püchel, U., et al. (2001). "Neubewertung des Risikos von Test-und Therapieallergenen Eine Analyse der UAW-Meldungen von 1991 bis 2000: Eine Analyse der UAW-Meldungen von 1991 bis 2000." Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz 44: 709-718.
- Malm, L., et al. (2000). "Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. International Committee on Objective Assessment of the Nasal Airways, International Rhinologic Society." Rhinology 38(1): 1-6.

Maziak, W., et al. (2003). "Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Münster, Germany." *Allergy* 58(7): 572-579.

Meng, Y., et al. (2019). "Specific immunoglobulin E in nasal secretions for the diagnosis of local allergic rhinitis." *Rhinology* 57(4): 313-320.

Miehlke, K. and H. Möllmann (1990). *Allergiediagnostik. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin: 96. Kongreß gehalten zu Wiesbaden vom 21. bis 25. April 1990*, Springer.

Murphy, K. and C. Weaver (2018). *Janeway immunologie*, Springer-Verlag.

Nelson, H. S., et al. (1996). "Effect of distance between sites and region of the body on results of skin prick tests." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 97(2): 596-601.

Nelson, H. S., et al. (1996). "An assessment of the role of intradermal skin testing in the diagnosis of clinically relevant allergy to timothy grass." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 97(6): 1193-1201.

Nicolai, T., et al. (1997). "Increased prevalence of sensitization against aeroallergens in adults in West compared with East Germany." *Clinical & Experimental Allergy* 27(8): 886-892.

Ollert, M., et al. (2005). "Allergen-specific IgE measured by a continuous random-access immunoanalyzer: interassay comparison and agreement with skin testing." *Clinical Chemistry* 51(7): 1241-1249.

Orban, N. T., et al. (2021). "Repetitive nasal allergen challenge in allergic rhinitis: Priming and Th2-type inflammation but no evidence of remodelling." *Clinical & Experimental Allergy* 51(2): 329-338.

Persi, L., et al. (1999). "Comparison between nasal provocation tests and skin tests in patients treated with loratadine and cetirizine." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 103(4): 591-594.

Pfaar, O., et al. (2014). "Leitlinie zur (allergen-) spezifischen Immuntherapie bei IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen: S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI), der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf-und Halschirurgie (DGHNO-KHC), der Deutschen Gesellschaft für Kinder-und Jugendmedizin (DGKJ), der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), des Deutschen Berufsverbandes der HNO-Ärzte (BV-HNO), des Berufsverbandes der Kinder-und Jugendärzte (BVKJ), des Bundesverbandes der Pneumologen (BDP) und des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen (BVDD)." *Allergo Journal* 23: 28-67.

Pfaar, O., et al. (2022). "Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2K Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), Society of Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), Medical Association of German Allergologists (AeDA), Austrian Society of Allergology and Immunology (OGAI), Swiss Society for Allergology and Immunology (SSAI), German Dermatological Society (DDG), German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), Society of Pediatric Pulmonology (GPP), German Respiratory Society (DGP), German Professional Association of Otolaryngologists (BVHNO), German Association of Paediatric and Adolescent Care Specialists (BVKJ), Federal Association of Pneumologists, Sleep and Respiratory Physicians (BdP), Professional Association of German Dermatologists (BVDD)." *Allergologie select* 6(1).

Pfaar, O., et al. (2011). "Sublingual allergen-specific immunotherapy adjuvanted with monophosphoryl lipid A: a phase I/IIa study." *International Archives of Allergy and Immunology* 154(4): 336-344.

Piette, V., et al. (2002). "Prick tests to aeroallergens: is it possible simply to wipe the device between tests?" *Allergy* 57(10): 940-942.

Poole, J. A. and L. J. Rosenwasser (2005). "The role of immunoglobulin E and immune inflammation: implications in allergic rhinitis." *Current allergy and asthma reports* 5(3): 252-258.

Probst, R., et al. (2008). *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*, Thieme.

Reid, M. J., et al. (1993). "Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985–1989." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 92(1): 6-15.

Renz, H., et al. (2010a). "S1-Leitlinie In-vitro-Allergiediagnostik (AWMF 061-017)." *Allergo Journal* 19: 110-128.

Renz, H., et al. (2010b). "Leitlinien-Update 061/017 In-vitro-Allergiediagnostik1, 2/In-vitro allergy diagnostics Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI), Ärzteverband deutscher Allergologen (ÄDA), Gesellschaft für pädiatrische Allergologie (GPA), Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)." *LaboratoriumsMedizin* 34(4): 177-195.

Riechelmann, H., et al. (2002). "Durchführung des nasalen Provokationstests bei Erkrankungen der oberen Atemwege: Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (Sektion HNO) gemeinsam mit der Arbeitsgemeinschaft Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie." *Allergologie* 25(9): 489-496.

Riechelmann, H., et al. (2003). "German Society for Allergology and Clinical Immunology (ENT Section); Working Team for Clinical Immunology. Application of the nasal provocation test on diseases of the upper airways. Position paper of the German Society for Allergology and Clinical

Immunology (ENT Section) in cooperation with the Working Team for Clinical Immunology." Laryngorhinootologie 82(3): 183-188.

Riechelmann, H., et al. (1995). "Objective measures of nasal function." Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery 3(3): 207-212.

Rieck, A. (2008). Erkennen-Bewerten-Handeln: Zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland, Robert-Koch-Inst.

Roberts, G., et al. (2018). "EAACI guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis." Allergy 73(4): 765-798.

Rondón, C., et al. (2011). "Local allergic rhinitis: allergen tolerance and immunologic changes after preseasonal immunotherapy with grass pollen." Journal of Allergy and Clinical Immunology 127(4): 1069-1071. e1067.

Rondon, C., et al. (2018a). "Specific immunotherapy in local allergic rhinitis: a randomized, double-blind placebo-controlled trial with Phleum pratense subcutaneous allergen immunotherapy." Allergy 73(4): 905-915.

Rondon, C., et al. (2018b). "Local allergic rhinitis is an independent rhinitis phenotype: the results of a 10-year follow-up study." Allergy 73(2): 470-478.

Rondón, C., et al. (2012). "Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis." Allergy 67(10): 1282-1288.

Rondón, C., et al. (2016). "Efficacy and safety of D. pteronyssinus immunotherapy in local allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled clinical trial." Allergy 71(7): 1057-1061.

Rondón, C., et al. (2014). "Follow-up study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis." Journal of Allergy and Clinical Immunology 133(4): 1026-1031.

Rondón, C., et al. (2008). "Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response." Allergy 63(10): 1352-1358.

Rondon, C., et al. (2007). "Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis." Journal of Allergy and Clinical Immunology 119(4): 899-905.

Rüdiger, W. and E. Braun (1978). "Der Intranasaltest (INT) rhinomanometrisch (Rhmg) ausgewertet im Verhältnis zu Hauttest und RAST." Allergologie 1(13): 6-139.

Ruëff, F., et al. (2010). "Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen." *Allergo J* 19: 402-415.

S. Carney, A., et al. (2002). "Atypical nasal challenges in patients with idiopathic rhinitis: more evidence for the existence of allergy in the absence of atopy?" *Clinical & Experimental Allergy* 32(10): 1436-1440.

Saloga, J., et al. (2011). "Allergologie-Handbuch: Grundlagen und klinische Praxis." Auflage:4, Stuttgart: Schattauer-Verlag

Scadding, G., et al. (2011). "Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper." *Clinical and translational allergy* 1: 1-39.

Scadding, G. W., et al. (2015). "Effect of grass pollen immunotherapy on clinical and local immune response to nasal allergen challenge." *Allergy* 70(6): 689-696.

Schlittgen, R. (2011). *Multivariate Statistik*, Walter de Gruyter.

Schmitz, R., et al. (2014). "Verbreitung häufiger Allergien bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland."

Shamji, M. H. and S. R. Durham (2017). "Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 140(6): 1485-1498.

Statistisches Bundesamt (2013). "Statistisches Jahrbuch." 2013, Wiesbaden

Stenius-Aarniala, B., et al. (1978). "Relationship between the results of bronchial, nasal and conjunctival provocation tests in patients with asthma." *Clinical & Experimental Allergy* 8(4): 403-409.

Steppuhn, H., et al. (2017). "12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen in Deutschland."

Stone, K. D., et al. (2010). "IgE, mast cells, basophils, and eosinophils." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125(2): S73-S80.

Tantilipikorn, P., et al. (2010). "Nasal provocation test: how to maximize its clinical use." *Asian Pac J Allergy Immunol* 28(4): 225-231.

Thorpe, S. J., et al. (2013). The 3rd International Standard for serum IgE: report of the international collaborative study to evaluate the candidate preparation: Geneva, 21 to 25 October 2013, World Health Organization.

Trautmann, A. and J. Kleine-Tebbe (2013). "Allergologie in Klinik und Praxis: Allergene, Diagnostik." Therapie. Thieme, Stuttgart.

Urbach E (1935). „Fortschritte in der Testung und Behandlung allergischer Kranker“, klin Wochenschr 48

Urbach, E. (1935). "Klinik und Therapie der allergischen Krankheiten", W. Maudrich.

Valenta, R., et al. (2018). "Allergen extracts for in vivo diagnosis and treatment of allergy: is there a future?" The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice 6(6): 1845-1855. e1842.

Vogt, K., et al. (2016). "Four-phase rhinomanometry: a multicentric retrospective analysis of 36,563 clinical measurements." European Archives of Oto-Rhino-Laryngology 273: 1185-1198.

Von Pirquet, C. (1906). "Allergie." Munchen Med Wchnschr 53: 1457-1458.

Wagenmann, M., et al. (1996). "Unilateral nasal allergen challenge leads to bilateral release of prostaglandin D2." Clinical & Experimental Allergy 26(4): 371-378.

Wagenmann, M., et al. (2017). Frequency of local allergic rhinitis diagnosed by high dose nasal allergen provocation. Allergy, WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.

Wide, L., et al. (1967). "Diagnosis of allergy by an in-vitro test for allergen antibodies." The Lancet 290(7526): 1105-1107.

Wrede, H. and L. Klimek (2019). "Allergic rhinitis." Allergologie 42(10): 470-473.

Zarei, M., et al. (2004). "Optimal skin prick wheal size for diagnosis of cat allergy." Annals of allergy, asthma & immunology 92(6): 604-610.

6 Anhang

Tabelle 30: Allergenmischungen

Allergenmischung	Enthaltene Allergene
Bäume1 (Frühblüher)	Erle
	Hasel
	Pappel
	Ulme
	Weide
Bäume2 (Mittelblüher)	Birke
	Rotbuche
	Eiche
	Platane
Pilze 2	Aspergillus fumigatus
	Mucor mucedo
	Penicillium notatum
	Pullularia pullulans
	Rhizopus nigricans
	Serpula lacrymans
Pilze 1	Alternaria alternata
	Botrytis cinerea
	Cladosporium herbarum
	Curvularia lunata
	Fusarium moniliforme
	Helminthosporium halodes
Kräuter	Beifuß
	Brennnessel
	Löwenzahn
	Spitzwegerich
Gräser	Wolliges Honiggras
	Wiesenknäuelgras
	Weidelgras
	Wiesenlieschgras
	Wiesenrispengras
	Wiesenschwingel

Aufschlüsselung der Allergenmischungen zur Standardprickreihe der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Düsseldorf zum Zeitpunkt der retrospektiven Auswertung

Tabelle 31: Variablenübersicht

Bezeichnung	Beschreibung	Kategorien	Datenursprung
Flowabfall 25k	Wertet aus, wie groß der Flowabfall nach Provokation mit Allergendosis von 25.000 BE/ml gegenüber der Leer- bzw. der Messung mit dem Diluenten in Prozent bei 150 Pa ist	Prozentuale Flowänderung; 9999=fehlender Wert	entspricht dem Quotienten aus NPT25k Flow und NPTleer Flow bzw. NPTNaCl Flow
NPT25k Flow	Gibt den Flowwert in cm ³ /s des NPT nach Provokation mit Allergendosis von 25.000 BE/ml bei 150 Pa an	Zahlenwert in cm ³ /s; 9999=fehlender Wert	entspricht Erhebung aus Akten
NPT25k Reaktion	Gibt den Symptomscore des Probanden nach Provokation mit Allergendosis von 25.000 BE/ml an, wobei sich dieser aus Sekretion, Irritation und Fernsymptomen aus jeweils 0 bis 2 Punkten addiert	Symptomscore von 0 bis 6; 9999=fehlender Wert	entspricht Erhebung aus Akten
Flowabfall 50k	Wertet aus, wie groß der Flowabfall nach Provokation mit Allergendosis von 50.000 BE/ml gegenüber der Leer- bzw. der Messung mit dem Diluenten in Prozent bei 150 Pa ist	Prozentuale Flowänderung; 9999=fehlender Wert	entspricht dem Quotienten aus NPT50k Flow und NPTleer Flow bzw. NPTNaCl Flow
NPT50k Flow	Gibt den Flowwert in cm ³ /s des NPT nach Provokation mit Allergendosis von 50.000 BE/ml bei 150 Pa an	Zahlenwert in cm ³ /s; 9999=fehlender Wert	entspricht Erhebung aus Akten
NPT50k Reaktion	Gibt den Symptomscore des Probanden nach Provokation mit Allergendosis von 50.000 BE/ml an, wobei sich dieser aus Sekretion, Irritation und Fernsymptomen aus jeweils 0 bis 2 Punkten addiert	Symptomscore von 0 bis 6; 9999=fehlender Wert	entspricht Erhebung aus Akten
Flowabfall 5k	Wertet aus, wie groß der Flowabfall nach Provokation mit Allergendosis von 5.000 BE/ml gegenüber der Leer- bzw. der Messung mit dem Diluenten in Prozent bei 150 Pa ist	Prozentuale Flowänderung; 9999=fehlender Wert	entspricht dem Quotienten aus NPT5k Flow und NPTleer Flow bzw. NPTNaCl Flow
NPT5k Flow	Gibt den Flowwert in cm ³ /s des NPT nach Provokation mit Allergendosis von 5.000 BE/ml bei 150 Pa an	Zahlenwert in cm ³ /s; 9999=fehlender Wert	entspricht Erhebung aus Akten
NPT5k Reaktion	Gibt den Symptomscore des Probanden nach Provokation mit Allergendosis von 5.000 BE/ml an, wobei sich dieser aus Sekretion, Irritation und Fernsymptomen aus jeweils 0 bis 2 Punkten addiert	Symptomscore von 0 bis 6; 9999=fehlender Wert	entspricht Erhebung aus Akten
Allergenkode rung	Allergen, gegen das der NPT durchgeführt wurde	11=D. pteronyssinus; 12=D. farinae; 13=Lepidoglyphus destructor; 14=Tyrophagus	entspricht Erhebung aus Akten

		putrescentiae; 15=Acarus siro; 21=Birke; 22=Erle; 23=Hasel; 24=Platane; 26=Bäume1; 27=Bäume2; 31=Beifuß; 32=Wegerich; 33=Kräuter; 34=Ambrosie; 41=Alternaria tenius; 42=Aspergillus fumigatus; 43=Penecillium; 44=Cladosporium; 45=Candida albicans; 51=Katze; 52=Goldhamster, 53=Hund; 54=Kaninchen; 55=Ratte; 56=Wellensittichfe rn; 57=Federn; 61=Gräser; 62=Roggen; 71=Fermento; 72=Estradiol; 73=Chrysantheme; 74=Sauenfutter; 9999=fehlender Wert	
häufige Allergene	Gibt nur Allergene wieder, bei denen mehr als 10 Provokationen erfasst sind	11=D. pteronyssinus; 12=D. farinae; 21=Birke; 23=Hasel; 26=Bäume1; 27=Bäume2; 41=Alternaria tenius; 42=Aspergillus fumigatus; 51=Katze; 61=Gräser; 80=Allergene mit weniger als 10 Provokationen; 9999=fehlender Wert	gebildet wird eine elfstufige Variable, die in Abhängigkeit zu der Variable Allergenkodierung steht
wichtiges Allergen	Gibt 6 wichtige Allergene wieder	11=D. pteronyssinus; 12=D. farinae; 21=Birke; 41=Alternaria tenius; 51=Katze; 61=Gräser; 9999=fehlender Wert und alle anderen Allergene	gebildet wird eine sechsstufige Variable, die in Abhängigkeit zu der Variable Allergenkodierung steht
Alter	Gibt das Alter des Probanden bei Durchführung des Provokationstestes an	Zahlenwert in Jahren; 9999=fehlender Wert	entspricht der Differenz aus Datum NPT und Geburtsdatum
Asthma	Variable beschreibt, ob bereits ein Asthma bronchiale nachgewiesen wurde	0= kein Asthma nachgewiesen; 1=Asthma nachgewiesen; 9999=fehlender Wert	entspricht Erhebung aus Akten

Auge	Variable beschreibt, ob anamnestisch Symptome der Nase, wie Sekretion, Nies- oder Juckreiz angegeben wurden	0= kein Symptom vorhanden; 1=Symptom vorhanden; 9999=fehlender Wert	entspricht Erhebung aus Akten
Fernsymptom besonderheiten	Gibt das Auftreten von besonderen Fernsymptomen an	Freitext	entspricht Erhebung aus Akten
Geburtsdatum	Geburtsdatum des Probanden	tt.mm.jjjj; 9999=fehlender Wert	entspricht Erhebung aus Akten
Geschlecht	Geschlecht des Probanden	0=weiblich; 1=männlich; 9999=fehlender Wert	entspricht Erhebung aus Akten
Alter gestaffelt	Teilt das Alter des Probanden bei Durchführung des Provokationstestes in Lebensjahrzehnten ein	1=Alter von 0-<10; 2=Alter von 10-<20; 3= Alter von 20 -<30; 4=Alter von 30-<40; 5=Alter von 40-<50; 6=Alter von 50-<60; 7=Alter von 60-<70; 8=Alter von >=70; 9999=fehlender Wert	gebildet wird eine achtstufige Skala, die in Abhängigkeit zu der Variable Alter steht
Gräser	Gibt nur das Allergen Gräser wieder	1=Allergen Gräser wurde bei Provokation getestet; 9999=fehlender Wert und alle anderen Allergene außer Gräser	gebildet wird eine dichotome Variable, die in Abhängigkeit zu der Variable Allergenkodierung steht
Haut	Variable beschreibt, ob anamnestisch Symptome der Haut, wie Exantheme, andere Effloreszenzen oder Juckreiz angegeben wurden	0= kein Symptom vorhanden; 1=Symptom vorhanden; 9999= fehlender Wert	entspricht Erhebung aus Akten
komplette Fälle	Wertet aus, ob ein Proband mit allen Allergenkonzentrationen getestet wurde	1=alle Konzentrationen wurden getestet; 9999=fehlender Wert und alle Fälle, bei denen nicht alle Konzentrationen getestet wurden	gebildet wird eine dichotome Variable, die in Abhängigkeit zu den Variablen 5.000 pos neg, 25.000 pos neg und 50.000 pos neg steht
Fernsymptome	Wertet aus, ob Fernsymptome aufgetreten sind	0=keine außergewöhnlichen Fernsymptome; 1=außergewöhnliche Fernsymptome aufgetreten	entspricht Erhebung aus Akten
NPTleer Flow	Gibt den Flowwert in cm ³ /s des NPT bei Leermessung bei 150 Pa an	Zahlenwert in cm ³ /s; 9999=fehlender Wert	entspricht Erhebung aus Akten
Milben	Gibt nur die Allergene D. pteronyssinus und D. farinae wieder	1=Allergen D. pteronyssinus oder D. farinae wurde bei Provokation getestet; 9999=fehlender Wert und alle anderen Allergene außer Milben	gebildet wird eine dichotome Variable, die in Abhängigkeit zu der Variable Allergenkodierung steht
NPTNaCl Flow	Gibt den Flowwert in cm ³ /s des NPT nach Applikation des Diluenten bei 150 Pa an	Zahlenwert in cm ³ /s; 9999=fehlender Wert	entspricht Erhebung aus Akten

Nase	Variable beschreibt, ob anamnestisch Symptome der Nase, wie Sekretion, Nies- oder Juckreiz angegeben wurden	0= kein Symptom vorhanden; 1=Symptom vorhanden; 9999= fehlender Wert	entspricht Erhebung aus Akten
Datum NPT	Datum der Durchführung des Provokationstestes	tt.mm.jjjj; 9999=fehlender Wert	entspricht Erhebung aus Akten
nptposmin1	Wertet aus, ob mindestens bei einer Konzentration der Provokation ein positives Ergebnis bestand	0=alle getesteten Konzentrationen negativ; 1=mindestens eine getestete Konzentration positiv; 2=nicht auswertbar; 9999=fehlender Wert	gebildet wird eine dreistufige Variable, die in Abhängigkeit zu den Variablen 5.000 pos neg, 25.000 pos neg und 50.000 pos neg steht
Pricktest Abstufung	Wertet Prickergebnis aus und differenziert nach 0/+/-Schema	0=0 oder (+); 1=+; 2=++; 3=+++; 4=++++; 5=in Akte war nur positives Ergebnis vermerkt, keine Angabe über Ausprägung, 6=Pricktest nicht verwertbar; 9999=fehlender Wert	gebildet wird eine siebenstufige Skala, die in Abhängigkeit zu den Variablen Verwertbarkeit Pricktest, Pricktest Allergen Quaddel und Pricktest Allergen Erythem steht
Pricktest Allergen Erythem	Gibt den bei durchgeführtem Pricktest entstandenen Quaddeldurchmesser des auch im Provokationstest getesteten Allergens in mm wieder bzw. die Abstufung in "+" oder das Ergebnis des getesteten Allergens	Zahlenwert in mm; (+); +; ++; +++; ++++; pos; 9999=fehlender Wert	entspricht Erhebung aus Akten
Pricktest Allergen Quaddel	Gibt den bei durchgeführtem Pricktest entstandenen Quaddeldurchmesser des auch im Provokationstest getesteten Allergens in mm wieder bzw. die Abstufung in "+" oder das Ergebnis des getesteten Allergens	Zahlenwert in mm; (+); +; ++; +++; ++++; pos; 9999=fehlender Wert	entspricht Erhebung aus Akten
Pricktest Histamin Erythem	Gibt den bei durchgeführtem Pricktest entstandenen Erythemdurchmesser der Positivkontrolle mit Histamin in mm wieder bzw. die Abstufung in "+" oder das Ergebnis der Histatminkontrolle	Zahlenwert in mm; +; ++; +++; ++++; pos; 9999=fehlender Wert	entspricht Erhebung aus Akten
Pricktest Histamin Quaddel	Gibt den bei durchgeführtem Pricktest entstandenen Quaddeldurchmesser der Positivkontrolle mit Histamin in mm wieder bzw. die Abstufung in "+" oder das Ergebnis der Histatminkontrolle	Zahlenwert in mm; +; ++; +++; ++++; pos; 9999=fehlender Wert	entspricht Erhebung aus Akten
Pricktest pos neg	Wertet Prickergebnis aus und differenziert nach positivem oder negativem Ergebnis	0=negativer Pricktest; 1=positiver Pricktest; 2=nicht verwertbar; 9999=fehlender Wert	gebildet wird eine dreistufige Variable, die in Abhängigkeit zu der Variable Pricktest Abstufung steht

Pricktest pos neg Gräser	Wertet Prickergebnis nur für im Provokationstest auf das Allergen Gräser getestete Probanden aus und differenziert nach positivem oder negativem Ergebnis	0=negativer Pricktest; 1=positiver Pricktest; 2=nicht verwertbar; 9999=fehlender Wert und alle im Provokationstest getesteten Allergene außer Gräser	gebildet wird eine dreistufige Variable, die in Abhängigkeit zu den Variablen Pricktest pos neg und Gräser steht
Pricktest pos neg Milbe	Wertet Prickergebnis nur für im Provokationstest auf das Allergen Milben getestete Probanden aus und differenziert nach positivem oder negativem Ergebnis	0=negativer Pricktest; 1=positiver Pricktest; 2=nicht verwertbar; 9999=fehlender Wert und alle im Provokationstest getesteten Allergene außer Milben	gebildet wird eine dreistufige Variable, die in Abhängigkeit zu den Variablen Pricktest pos neg und Milbe steht
Pricktest und slgE pos neg	Wertet Pricktest- und slgE-Ergebnis aus und differenziert nach für beide Tests positivem, für einen der beiden Tests positivem oder für beide Tests negativem Ergebnis	0=Pricktest und slgE negativ; 1=Pricktest und slgE positiv; 2=Pricktest oder slgE positiv; 9999=fehlender Wert	gebildet wird eine dreistufige Variable, die in Abhängigkeit zu den Variablen Pricktest pos neg und slgE pos neg steht
Pricktest und slgE pos neg Gräser	Wertet Pricktest- und slgE-Ergebnis nur für im Provokationstest auf das Allergen Gräser getestete Probanden aus und differenziert nach für beide Tests positivem, für einen der beiden Tests positivem oder für beide Tests negativem Ergebnis	0=Pricktest und slgE negativ; 1=Pricktest und slgE positiv; 2=Pricktest oder slgE positiv; 9999=fehlender Wert	gebildet wird eine dreistufige Variable, die in Abhängigkeit zu den Variablen Gräser, Pricktest pos neg und slgE pos neg steht
Pricktest und slgE pos neg Milbe	Wertet Pricktest- und slgE-Ergebnis nur für im Provokationstest auf das Allergen Milbe getestete Probanden aus und differenziert nach für beide Tests positivem, für einen der beiden Tests positivem oder für beide Tests negativem Ergebnis	0=Pricktest und slgE negativ; 1=Pricktest und slgE positiv; 2=Pricktest oder slgE positiv; 9999=fehlender Wert	gebildet wird eine dreistufige Variable, die in Abhängigkeit zu den Variablen Milbe, Pricktest pos neg und slgE pos neg steht
25.000 pos neg	Wertet aus, ob bezogen auf Flowabfall und oder Symptomscore ein positives oder negatives Ergebnis des Provokationstestes vorliegt	0=negatives Testergebnis; 1=positives Testergebnis (Flowreduktion bei 150 Pa > 40% oder Symptomscore > 3 oder Flowreduktion > 20% und Symptomscore >2); 2=Reaktion auf Diluent >20% (nicht verwertbar); 9999=fehlender Wert	gebildet wird eine dreistufige Variable, die in Abhängigkeit zu den Variablen Verwertbarkeit NPT, NPT25k Flow, NPT25k Reaktion und Flowabfall 25k steht
25 komplette Fälle	Wertet bei Probanden, bei denen alle Allergenkonzentrationen	0=negatives Testergebnis; 1=positives	gebildet wird eine dreistufige Variable, die in Abhängigkeit

	getestet wurden, aus, ob bezogen auf Flowabfall und oder Symptomscore ein positives oder negatives Ergebnis des Provokationstestes vorliegt	Testergebnis (Flowreduktion bei 150 Pa > 40% oder Symptomscore > 3 oder Flowreduktion > 20% und Symptomscore >2); 2=Reaktion auf Diluent >20% (nicht verwertbar); 9999=fehlender Wert und alle Probanden, bei denen nicht alle Allergenkonzentrationen getestet wurden	zu den Variablen komplette Fälle und 25.000 pos neg steht
50.000 pos neg	Wertet aus, ob bezogen auf Flowabfall und oder Symptomscore ein positives oder negatives Ergebnis des Provokationstestes vorliegt	0=negatives Testergebnis; 1=positives Testergebnis (Flowreduktion bei 150 Pa > 40% oder Symptomscore > 3 oder Flowreduktion > 20% und Symptomscore >2); 2=Reaktion auf Diluent >20% (nicht verwertbar); 9999=fehlender Wert	gebildet wird eine dreistufige Variable, die in Abhängigkeit zu den Variablen Verwertbarkeit NPT, NPT50k Flow, NPT50k Reaktion und Flowabfall 50k steht
50 komplette Fälle	Wertet bei Probanden, bei denen alle Allergenkonzentrationen getestet wurden, aus, ob bezogen auf Flowabfall und oder Symptomscore ein positives oder negatives Ergebnis des Provokationstestes vorliegt	0=negatives Testergebnis; 1=positives Testergebnis (Flowreduktion bei 150 Pa > 40% oder Symptomscore > 3 oder Flowreduktion > 20% und Symptomscore >2); 2=Reaktion auf Diluent >20% (nicht verwertbar); 9999=fehlender Wert und alle Probanden, bei denen nicht alle Allergenkonzentrationen getestet wurden	gebildet wird eine dreistufige Variable, die in Abhängigkeit zu den Variablen komplette Fälle und 50.000 pos neg steht
5.000 pos neg	Wertet aus, ob bezogen auf Flowabfall und oder Symptomscore ein positives oder negatives Ergebnis des Provokationstestes vorliegt	0=negatives Testergebnis; 1=positives Testergebnis (Flowreduktion bei 150 Pa > 40% oder Symptomscore > 3 oder Flowreduktion > 20% und Symptomscore >2); 2=Reaktion auf Diluent >20% (nicht verwertbar); 9999=fehlender Wert	gebildet wird eine dreistufige Variable, die in Abhängigkeit zu den Variablen Verwertbarkeit NPT, NPT5k Flow, NPT5k Reaktion und Flowabfall 5k steht

5 komplette Fälle	Wertet bei Probanden, bei denen alle Allergenkonzentrationen getestet wurden, aus, ob bezogen auf Flowabfall und oder Symptomscore ein positives oder negatives Ergebnis des Provokationstestes vorliegt	0=negatives Testergebnis; 1=positives Testergebnis (Flowreduktion bei 150 Pa > 40% oder Symptomscore > 3 oder Flowreduktion > 20% und Symptomscore >2); 2=Reaktion auf Diluent >20% (nicht verwertbar); 9999=fehlender Wert und alle Probanden, bei denen nicht alle Allergenkonzentrationen getestet wurden	gebildet wird eine dreistufige Variable, die in Abhängigkeit zu den Variablen komplette Fälle und 5.000 pos neg steht
Sensibilisierungskodierung	Variable beschreibt, ob ein beschriebenes Symptom ganzjährig oder saisonal aufgetaucht ist	0=saisonal; 1=perennial; 9999=fehlender Wert	entspricht Erhebung aus Akten
Saison und Pricktest Milbe	Wertet Prickergebnis nur für im Provokationstest auf das Allergen Milben getestete Probanden aus und differenziert nach positivem oder negativem Pricktestergebnis und ob Symptomatik saisonal oder perennial angegeben wurde	1=Symptomatik perennial und Pricktest pos; 2=Symptomatik perennial und Pricktest neg; 3=Symptomatik saisonal und Pricktest pos; 4=Symptomatik saisonal und Pricktest neg; 9999=fehlender Wert und alle im Provokationstest getesteten Allergene außer Milben und nicht auswertbare Pricktests	gebildet wird eine vierstufige Variable, die in Abhängigkeit zu den Variablen Pricktest pos neg, Milbe und Sensibilisierungskodierung steht
Saison und Pricktest Gräser	Wertet Prickergebnis nur für im Provokationstest auf das Allergen Gräser getestete Probanden aus und differenziert nach positivem oder negativem Pricktestergebnis und ob Symptomatik saisonal oder perennial angegeben wurde	1=Symptomatik perennial und Pricktest pos; 2=Symptomatik perennial und Pricktest neg; 3=Symptomatik saisonal und Pricktest pos; 4=Symptomatik saisonal und Pricktest neg; 9999=fehlender Wert und alle im Provokationstest getesteten Allergene außer Gräser und nicht auswertbare Pricktests	gebildet wird eine vierstufige Variable, die in Abhängigkeit zu den Variablen Pricktest pos neg, Gräser und Sensibilisierungskodierung steht

Saison und Pricktest plus slgE Milbe	Wertet Pricktest- und slgE-Ergebnis nur für im Provokationstest auf das Allergen Milbe getestete Probanden aus und differenziert nach für beide Tests positivem, für einen der beiden Tests positivem oder für beide Tests negativem Ergebnis und ob Symptomatik saisonal oder perennial angegeben wurde	1=Symptomatik perennial und slgE und Pricktest positiv; 2=Symptomatik perennial und slgE und Pricktest negativ; 3=Symptomatik saisonal und slgE und Pricktest positiv; 4=Symptomatik saisonal und slgE und Pricktest negativ; 5=Symptomatik saisonal und slgE oder Pricktest positiv; 6=Symptomatik perennial und slgE oder Pricktest positiv; 9999=fehlender Wert	gebildet wird eine sechsstufige Variable, die in Abhängigkeit zu den Variablen Milbe, Prick pos neg und slgE pos neg steht
Saison und Pricktest plus slgE Gräser	Wertet Pricktest- und slgE-Ergebnis nur für im Provokationstest auf das Allergen Gräser getestete Probanden aus und differenziert nach für beide Tests positivem, für einen der beiden Tests positivem oder für beide Tests negativem Ergebnis und ob Symptomatik saisonal oder perennial angegeben wurde	1=Symptomatik perennial und slgE und Pricktest positiv; 2=Symptomatik perennial und slgE und Pricktest negativ; 3=Symptomatik saisonal und slgE und Pricktest positiv; 4=Symptomatik saisonal und slgE und Pricktest negativ; 5=Symptomatik saisonal und slgE oder Pricktest positiv; 6=Symptomatik perennial und slgE oder Pricktest positiv; 9999=fehlender Wert	gebildet wird eine sechsstufige Variable, die in Abhängigkeit zu den Variablen Gräser, Prick pos neg und slgE pos neg steht
Saison und slgE Milbe	Wertet slgE-Ergebnis nur für im Provokationstest auf das Allergen Milbe getestete Probanden aus und differenziert nach positivem oder negativem Testergebnis und ob Symptomatik saisonal oder perennial angegeben wurde	1=Symptomatik perennial und slgE pos; 2=Symptomatik perennial und slgE neg; 3=Symptomatik saisonal und slgE pos; 4=Symptomatik saisonal und slgE neg; 9999=fehlender Wert und alle im Provokationstest getesteten Allergene außer Milbe	gebildet wird eine vierstufige Variable, die in Abhängigkeit zu den Variablen slgE pos neg, Milbe und Sensibilisierungskodierung steht
Saison und slgE Gräser	Wertet slgE-Ergebnis nur für im Provokationstest auf das Allergen Gräser getestete Probanden aus und differenziert nach positivem oder negativem Testergebnis und ob Symptomatik saisonal	1=Symptomatik perennial und slgE pos; 2=Symptomatik perennial und slgE neg; 3=Symptomatik saisonal und slgE pos; 4=Symptomatik	gebildet wird eine vierstufige Variable, die in Abhängigkeit zu den Variablen slgE pos neg, Gräser und

	oder perennial angegeben wurde	saisonal und slgE neg; 9999=fehlender Wert und alle im Provokationstest getesteten Allergene außer Gräser	Sensibilisierungskodierung steht
slgE	Gibt die CAP-Klasse bei Bestimmung des slgE wieder	1=CAP-Klasse 1; 2=CAP-Klasse 2; 3=CAP-Klasse 3; 4=CAP-Klasse 4; 5=CAP-Klasse 5; 6=CAP-Klasse 6; 9999=fehlender Wert	entspricht Erhebung aus Akten
slgE pos neg	Wertet slgE-Ergebnis aus und differenziert nach positivem oder negativem Ergebnis	0=negativ (CAP-Klasse 0-1); 1=positiv (CAP-Klasse 2-6); 9999=fehlender Wert	gebildet wird eine dichotome Variable, die in Abhängigkeit zu der Variable slgE steht
slgE pos neg Gräser	Wertet slgE-Ergebnis nur für im Provokationstest auf das Allergen Gräser getestete Probanden aus und differenziert nach positivem oder negativem Ergebnis	0=negatives slgE; 1=positives slgE; 9999=fehlender Wert und alle im Provokationstest getesteten Allergene außer Gräser	gebildet wird eine dichotome Variable, die in Abhängigkeit zu den Variablen slgE pos neg und Gräser steht
slgE pos neg Milbe	Wertet slgE-Ergebnis nur für im Provokationstest auf das Allergen Milbe getestete Probanden aus und differenziert nach positivem oder negativem Ergebnis	0=negatives slgE; 1=positives slgE; 9999=fehlender Wert und alle im Provokationstest getesteten Allergene außer Milbe	gebildet wird eine dichotome Variable, die in Abhängigkeit zu den Variablen slgE pos neg und Milbe steht
SIT empfohlen	Gibt an, ob im Behandlungsverlauf die Empfehlung zu einer SIT ausgesprochen wurde	0=nicht empfohlen; 1=empfohlen	entspricht Erhebung aus Akten
25 besser als 5	Wertet aus, ob sich Provokationsergebnis bei unterschiedlicher Allergenkonzentration verändert	0=5.000 pos und 50.000 neg; 1=5.000 neg und 50.000 pos; 2=5.000 und 50.000 gleich; 3=Ergebnis nicht verwertbar; 9999=fehlender Wert	gebildet wird eine vierstufige Variable, die in Abhängigkeit zu den Variablen 5.000 pos neg und 25.000 pos neg steht
50 besser als 25	Wertet aus, ob sich Provokationsergebnis bei unterschiedlicher Allergenkonzentration verändert	0=25.000 pos und 25.000 neg; 1=25.000 neg und 25.000 pos; 2=25.000 und 25.000 gleich; 3=Ergebnis nicht verwertbar; 9999=fehlender Wert	gebildet wird eine vierstufige Variable, die in Abhängigkeit zu den Variablen 25.000 pos neg und 50.000 pos neg steht
50 besser als 5	Wertet aus, ob sich Provokationsergebnis bei unterschiedlicher Allergenkonzentration verändert	0=5.000 pos und 25.000 neg; 1=5.000 neg und 25.000 pos; 2=5.000 und 25.000 gleich; 3=Ergebnis nicht verwertbar; 9999=fehlender Wert	gebildet wird eine vierstufige Variable, die in Abhängigkeit zu den Variablen 5.000 pos neg und 50.000 pos neg steht
Verwertbarkeit NPT	Wertet aus, ob der Flowabfall nach Applikation des Diluenten gegenüber der Leermessung um mehr als 20% abfällt und	0=Ergebnis nicht verwertbar; 1=Ergebnis	entspricht dem Quotienten aus NPTNaCl Flow und NPTleer Flow

	damit die Messung verwertbar ist	verwertbar; 9999=fehlender Wert	
Verwertbarkeit Pricktest	Differenziert, ob Pricktest im Bezug auf Positivkontrolle auswertbar ist	0=Pricktest nicht auswertbar; 1=Pricktest auswertbar; 9999=fehlender Wert	gebildet wird eine dichotome Variable, die in Abhängigkeit zu den Variablen Pricktest Histamin Quaddel und Pricktest Histamin Erythem steht
LAR	Wertet aus, ob eine LAR vorliegt	1= slgE und Prick neg, min 1 NPT pos; 2= slgE oder Prick neg (andere Test nicht durchgeführt), min 1 NPT pos; 0= slgE und/oder Prick pos ODER slgE und Prick neg, kein NPT pos ODER slgE oder Prick neg (andere Test nicht durchgeführt), kein NPT pos; 9999=fehlender Wert	gebildet wird eine dreistufige Variable, die in Abhängigkeit zu den Variablen Nase, nptposmin1, Pricktest pos neg und slgE pos neg steht
LAR alter	Teilt das Alter des Probanden bei Durchführung des Provokationstestes in Lebensjahrzehnten ein, wenn eine LAR mit zwei negativen Sensibilisierungstests vorliegt	1=Alter von 0-<10; 2=Alter von 10-<20; 3= Alter von 20 -<30; 4=Alter von 30-<40; 5=Alter von 40-<50; 6=Alter von 50-<60; 7=Alter von 60-<70; 8=Alter von >=70; 9999=fehlender Wert	gebildet wird eine achtstufige Skala, die in Abhängigkeit zu der Variable Alter und LAR steht
LARverm alter	Teilt das Alter des Probanden bei Durchführung des Provokationstestes in Lebensjahrzehnten ein, wenn eine LAR mit einem negativen Sensibilisierungstest und dem jeweils anderen nicht durchgeführten Test vorliegt	1=Alter von 0-<10; 2=Alter von 10-<20; 3= Alter von 20 -<30; 4=Alter von 30-<40; 5=Alter von 40-<50; 6=Alter von 50-<60; 7=Alter von 60-<70; 8=Alter von >=70; 9999=fehlender Wert	gebildet wird eine achtstufige Skala, die in Abhängigkeit zu der Variable Alter und LAR steht
LAR Geschlecht	Gibt das Geschlecht des Probanden wieder, wenn eine LAR mit zwei negativen Sensibilisierungstests vorliegt	0=weiblich; 1=männlich; 9999=fehlender Wert	gebildet wird eine dichotome Variable, die in Abhängigkeit zu den Variablen Geschlecht und LAR steht
LARverm Geschlecht	Gibt das Geschlecht des Probanden wieder, wenn eine LAR mit einem negativen Sensibilisierungstest und dem jeweils anderen nicht durchgeführten Test vorliegt	0=weiblich; 1=männlich; 9999=fehlender Wert	gebildet wird eine dichotome Variable, die in Abhängigkeit zu den Variablen Geschlecht und LAR steht
LAR Allergen	Gibt das Allergen wieder, gegen das der NPT durchgeführt wurde, wenn eine LAR mit zwei negativen Sensibilisierungstests vorliegt	11=D. pteronyssinus; 12=D. farinae; 13=Lepidoglyphus destructor; 14=Tyrophagus putrescentiae;	entspricht Erhebung aus Akten, wenn eine LAR vorliegt

		15=Acarus siro; 21=Birke; 22=Erle; 23=Hasel; 24=Platane; 26=Bäume1; 27=Bäume2; 31=Beifuß; 32=Wegerich; 33=Kräuter; 34=Ambrosie; 41=Alternaria tenius; 42=Aspergillus fumigatus; 43=Penecillium; 44=Cladosporium; 45=Candida albicans; 51=Katze; 52=Goldhamster, 53=Hund; 54=Kaninchen; 55=Ratte; 56=Wellensittichfedern; 57=Federn; 61=Gräser; 62=Roggen; 71=Fermento; 72=Estradiol; 73=Chrysantheme; 74=Sauenfutter; 9999=fehlender Wert	
LARverm Allergen	Gibt das Allergen wieder, gegen das der NPT durchgeführt wurde, wenn eine LAR mit einem negativen Sensibilisierungstest und dem jeweils anderen nicht durchgeführten Test vorliegt	11=D. pteronyssinus; 12=D. farinae; 13=Lepidoglyphus destructor; 14=Tyrophagus putrescentiae; 15=Acarus siro; 21=Birke; 22=Erle; 23=Hasel; 24=Platane; 26=Bäume1; 27=Bäume2; 31=Beifuß; 32=Wegerich; 33=Kräuter; 34=Ambrosie; 41=Alternaria tenius; 42=Aspergillus fumigatus; 43=Penecillium; 44=Cladosporium; 45=Candida albicans; 51=Katze; 52=Goldhamster, 53=Hund; 54=Kaninchen; 55=Ratte; 56=Wellensittichfedern; 57=Federn; 61=Gräser; 62=Roggen; 71=Fermento;	entspricht Erhebung aus Akten, wenn eine LAR verliegt

		72=Estradiol; 73=Chrysantheme; 74=Sauenfutter; 9999=fehlender Wert	
--	--	---	--

Aufstellung der in der Anaylse verwendeten Variablen mit Aufschlüsselung der möglichen Ausprägungen der Variablen sowie der Herkunft der Daten.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich den Menschen danken, die mich bei meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Martin Wagenmann für die geduldige und hervorragende Betreuung während der gesamten Arbeit. Er nahm sich stets Zeit für meine Rückfragen und unterstützte mit wichtigen Anregungen und Gedanken das Gelingen dieser Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei der HNO-Klinik der Universität Düsseldorf und ihren Mitarbeitern bedanken für den Zugang und die vielen Stunden, in denen ich ihre Archive nutzen durfte, um die Datenbasis für meine Arbeit zu erstellen.

Darüber hinaus danke ich meiner Frau und meiner Familie für ihre Geduld und ihre Ermutigungen während der Arbeit an dieser Dissertation.