

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Sensibilisierung gegenüber inhalativen Allergenen und deren  
klinische Relevanz in Europa

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Claudia Röhnelt

aus Husum

Gutachter/in:      1. Priv.-Doz. Dr. med. G. Burbach  
                         2. Prof. Dr. med. J. Weiss  
                         3. Priv.-Doz. Dr. med. P. Staubach-Renz

**Datum der Promotion: 07.09.2012**

Für meinen Vater

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>6</b>
1.1	Sozioökonomische Bedeutung allergischer Erkrankungen.....	6
1.2	Typ I Allergie und Atopie.....	7
1.3	Pricktest.....	8
1.4	Studienziele.....	10
<b>2</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>11</b>
2.1	Anzahl der Zentren.....	11
2.2	Ausschluss- und Einschlusskriterien.....	12
2.3	Durchführung des Pricktests.....	13
2.4	Datensammlung.....	16
	a. Klinische Relevanz.....	16
	b. Art der Symptome.....	16
2.5	Statistische Bewertung.....	17
	a. Allergene.....	17

<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>19</b>
3.1	Demographische Verteilung der Studienpopulation.....	19
3.2	Sensibilisierungen gegenüber inhalativen Allergenen in Europa.....	20
a.	Indoor- Allergene.....	21
b.	Outdoor- Allergene.....	23
c.	Nicht standardisierte Daten.....	26
3.3	Klinische Relevanz der erhobenen Sensibilisierungsraten.....	29
3.4	Steigende Wahrscheinlichkeit von allergischen Erkrankungen mit steigender Zahl der Sensibilisierungen.....	30
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>33</b>
4.1	Sensibilisierungsraten.....	33
4.2	Klinische Relevanz der Testergebnisse.....	35
4.3	Sensibilisierungsanzahl und Erkrankungswahrscheinlichkeit.....	36
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>38</b>
<b>6</b>	<b>Veröffentlichungen zum Thema.....</b>	<b>40</b>
<b>7</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>41</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>42</b>
<b>9</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>46</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>53</b>
<b>11</b>	<b>Erklärung.....</b>	<b>54</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Sozioökonomische Bedeutung allergischer Erkrankungen

Allergische Erkrankungen sind häufig auftretende Erkrankungen von hoher sozioökonomischer Bedeutung. Dazu zählen die allergische Rhinitis, das allergische Asthma, das atopische Ekzem sowie die verschiedenen Formen der Nahrungsmittelallergien. Beispielhaft sind in Deutschland bis zu 20 Prozent der Erwachsenen von der allergischen Rhinitis betroffen, welche die Betroffenen durchschnittlich 41 Tage im Jahr begleitet. Circa sieben Prozent der in Deutschland lebenden Kinder weisen atopische Ekzeme auf. Im europäischen Vergleich liegt Deutschland hiermit etwa im Mittelfeld bezüglich des Auftretens allergischer Symptome (offizielle Homepage des Robert- Koch- Institutes).

Die Inzidenz allergischer Erkrankungen wie Asthma, Heuschnupfen und atopischer Dermatitis ist in den letzten Jahrzehnten weltweit, und dabei besonders deutlich in den westlichen Industrieländern, angestiegen (Beasley et al., 2000; Masoli et al., 2004). In einer in Deutschland durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass ebenfalls ein Anstieg allergischer Erkrankungen vorliegt (Zöllner et al., 2005). Auch europaweit steigt die Prävalenz von Asthma und Allergien weiter an (Maziak et al., 2003). Es handelt sich dabei um eine echte Zunahme der Allergieprävalenz, die sich weder durch bessere diagnostische Möglichkeiten noch durch eine verstärkte öffentliche Aufmerksamkeit begründen lässt (Burr et al., 1989; Gergen et al., 1992; Maziak et al., 2003).

Nahezu die Hälfte der nordamerikanischen und europäischen Bevölkerung zeigt allergische Reaktionen auf weit verbreitete Umweltantigene. Lebensbedrohlich sind diese Symptome zwar selten, jedoch führen viele über Beschwerden zu langen Ausfallszeiten in der Ausbildung und am Arbeitsplatz (Gergen et al., 1992).

Allergische Erkrankungen zählen somit zu den großen Volkskrankheiten und der Trend im weiteren Anstieg dieser Erkrankungsbilder ist ungebrochen.

Neben den teils schwerwiegenden physischen, psychischen und sozialen Belastungen belaufen sich zum Beispiel die Gesundheitskosten zur Behandlung des Asthmas in den Industrieländern auf 1-2% der Gesamtausgaben (Sennhauser et al., 2005). Somit sind allergische Erkrankungen nicht nur ein weit reichendes gesundheitliches sondern auch ein bedeutendes sozioökonomisches Problem, wobei Prävalenz und Schwere der Symptome und

nachfolgend die damit verbundenen Kosten parallel ansteigen (Wöhrle et al, 2009; Ariano et al, 2009; Kjellman et al, 2000).

## 1.2 Typ 1 Allergie und Atopie

Allergien gehören zu einer Klasse von Immunreaktionen, die man als Hypersensibilität oder Überempfindlichkeit bezeichnet und die als nachteilige Immunreaktion zu Gewebeschäden und ernsthaften Erkrankungen führen können. Von Coombs und Gell wurden die hypersensiblen Reaktionen in vier Kategorien eingeteilt:

Während Typ II-, III- und IV-Allergien zum Beispiel bei hämolytischen Anämien, Vaskulitiden und Kontaktallergien eine Rolle spielen, zählen zu den Reaktionen des Typ I beispielsweise die allergische Rhinitis, das allergische Asthma sowie Nahrungsmittelallergien.

Durch den ersten Kontakt mit dem Allergen werden in der Sensibilisierungsphase Allergene von dendritischen Zellen aufgenommen und prozessiert. Über MHC II-Oberflächenrezeptoren präsentieren die aktivierten dendritischen Zellen Allergenteilstücke an naive CD4-positive T-Zellen. Durch Kostimulation und Zytokine werden diese zu aktivierten Th2-Zellen.

Zu einer T-Zell-B-Zell-Interaktion kommt es wenn nach Allergenkontakt naiver B-Zellen diese auf allergen-spezifisch aktivierte Th2-Zellen treffen. In der Folge bildet die B-Zelle danach allergen-spezifisches IgE und wird somit zur IgE-sezernierenden Plasmazelle.

IgE-Antikörper zeigen eine hohe Affinität zu ihren zellgebundenen Rezeptoren. Das hat zur Folge, dass die meisten der gebildeten IgE-Antikörper an die hochaffinen IgE-Rezeptoren an der Zelloberfläche von Mastzellen und Basophilen gebunden werden. Vergleichsweise kommen nur sehr wenige IgE-Antikörper frei im Blut vor.

Bei erneutem Kontakt mit dem Allergen (Effektorphase) kommt es zu einer Kreuzvernetzung der auf den Mastzellen gebundenen IgE-Moleküle durch das Allergen. In der Folge besteht eine durch Degranulation der Mastzellen und Ausschüttung von Histamin ausgelöste Vasodilatation. Innerhalb von Sekunden bis Minuten lösen die freigesetzten Entzündungsmediatoren allergische Symptome aus. Dabei können diese von allergischer Rhinitis über Konjunktivitis oder allergischem Asthma bis zum anaphylaktischen Schock reichen. Auch weitere der von aktivierten Mastzellen freigesetzten Stoffe wie zum Beispiel

Serotonin, Prostaglandine, Leukotriene, Proteasen sowie zahlreiche Chemokine und Zytokine spielen eine Rolle.

Die Mastzellen sind dabei überwiegend in den Geweben entlang der Körperoberflächen (Lamina propria) der oberen und unteren Atemwege, der Bindehaut, der Haut, der gastrointestinalen Schleimhaut sowie im perivaskulären Gewebe lokalisiert.

In der westlichen Welt zeigen 40 Prozent der Bevölkerung die Veranlagung auf eine Vielzahl von Antigenen mit übermäßig starken IgE-Antworten zu reagieren. Atopie beschreibt dabei eine Veranlagung eher an allergischen Krankheiten wie allergischem Asthma, allergischem Ekzem, allergischer Rhinitis oder einer Nahrungsmittelallergie zu erkranken. Diese Veranlagung geht insbesondere mit einer erhöhten IgE- Serumkonzentration der Betroffenen einher (Beasley et al, 2000).

Atopien scheinen dabei durch mehrere Genloci beeinflusst zu werden, atopische Patienten zeigen einen höheren Gesamtspiegel an IgE und eine erhöhte Konzentration der eosinophilen Zellen im Serum und leiden dabei gleichzeitig häufiger als die Allgemeinbevölkerung an allergischen Erkrankungen wie Asthma und Heuschnupfen. Treten nur Auffälligkeiten im Labor, jedoch keine passenden allergischen Symptome auf, ist nicht von einem atopischen Phänotypen zu sprechen (Röcken et al., 1998).

### 1.3 Pricktest

Der Pricktest gilt als die Methode der Wahl in Bezug auf die Diagnostik der Allergien vom Soforttyp und ist die am häufigsten angewandte Hauttestmethode in der Allergologie überhaupt. Methodisch macht man sich hier das klinische Korrelat der Typ-1 Reaktion zunutze indem nach Auftropfen einer Allergenlösung und ‚Pricken` der Haut mit einer Lanzette eine positive Reaktion für die Entstehung einer künstlich provozierten Quaddel steht. Eingesetzt wird dieses Verfahren zum Nachweis beziehungsweise Ausschluss einer Typ I-Sensibilisierung, als Such- und Bestätigungstest oder zur Absicherung von Diagnosen als Indikationsprüfung vor Einleitung einer spezifischen Immuntherapie.

Andere Verfahren der Allergietestung im Hautbereich stellen der Intrakutantest, der Epikutantest, der so genannte Scratch- oder Ritztest sowie der Reibetest dar. Dabei werden im Gegensatz zum Hautpricktest während der Durchführung des Intrakutantestes mit einer



speziellen Nadel die vorher festgelegten Allergenextrakte in steriler Lösung direkt unter die Haut am Rücken gespritzt bis sich ein etwa 1 bis 2 Millimeter großes Bläschen bildet. Somit ist dieses Testverfahren wesentlich empfindlicher und invasiver als der Hautpricktest. Hauptsächlich wird dieses Testverfahren zum Nachweis von Empfindlichkeiten auf sogenannte "schwache" Allergene, wie beispielsweise Hausmilbenstaub oder Schimmelpilzsporen, angewendet. Der Epikutantest oder auch Patch-Test ist ein Provokationstest, mit dem ermittelt werden soll, ob eine Kontaktallergie vorliegt. Auf der Haut werden mittels Pflaster die auszutestenden Allergene (z. B. Nickel, Farbstoffe) für ungefähr 48 Stunden fixiert. Danach wird das Pflaster entfernt und es kommt zur ersten Ablesung. Beim sogenannten Scratch-Test werden zur Austestung als Extrakte natürliche Substanzen angewandt. Der Reibetest ist die am wenigsten invasive Methodik und daher ein relativ unempfindlicher Hauttest, der sich nur für Patienten eignet, die hochgradig sensibel auf Allergene reagieren. Hierbei werden keine kommerziellen Testlösungen, sondern wie bei dem zuvor genannten Scratch-Test die natürliche Substanz als Rohmaterial (beispielsweise Tierhaare, Obstsorten oder Nüsse), verwendet. Die zu testende Substanz wird auf der Haut des Unterarmes mehrfach hin- und her gerieben. Da der Test nicht sehr empfindlich ist, gilt er im Allgemeinen als nicht zuverlässig.

Vorteile bei der Ausführung des Hautpricktests in der Praxis im Vergleich mit den anderen genannten Testverfahren sind vor allem die niedrigen Kosten, die exakte Vorgehensweise sowie die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Auch die wenig invasive Vorgehensweise sowie die lokale Begrenzung der allergischen Reaktionen sind als weitere positive Punkte zu nennen.

Da während des Hautpricktest bei hochgradig allergischen Patienten in vereinzelten Fällen gefährliche allergische Reaktionen mit Anaphylaxie beschrieben wurden sollte der Test nur unter ärztlicher Kontrolle in Praxen bzw Kliniken durchgeführt werden. Die Aussagekraft des Testes kann außerdem durch die Einnahme bestimmter Medikamente verfälscht werden.

Vor der Untersuchung dürfen daher keine Antihistaminika oder Kortikosteroide eingenommen werden, da diese die Entstehung einer Quaddel beeinflussen und folglich das Testergebnis falsch negativ ausfallen kann.

Grundsätzlich ist der Pricktest der Test, der gerade wegen seiner Sicherheit und Zuverlässigkeit als Hauttestmethode der Wahl zur Diagnostik von IgE-vermittelten Allergien anerkannt ist.

Der Hautpricktest ist somit derzeit die Standardmethode der Allergiediagnostik, wurde aber innerhalb Europas bisher mit deutlichen Unterschieden in der Durchführung praktiziert.

#### 1.4 Studienziele

Die unterschiedlichen Durchführungsarten eines Pricktestes wurden von Heinzerling et al. (2005) in einer großen pan-europäischen Studie in insgesamt 29 Allergie-Zentren verglichen. Dabei wurde beobachtet, dass die Durchführung in den Grundzügen zwar grob zu vergleichen ist (Verwendung von kommerziellen Extrakten, Definition eines positiven Testergebnisses bei Hautreaktionen  $> 3\text{mm}$  Durchmesser), aber besonders bei den Intervallen der exakten Ablesezeit der Ergebnisse sowie der Wahl der Allergene deutliche Unterschiede zu verzeichnen sind. Standardprickpräparate wie Hund, Katze oder *Dermatophagoides pteronyssinus* wurden nahezu in jedem Zentrum getestet. Andere Allergene waren den jeweils verschiedenen regionalen Klimata und den entsprechenden botanischen Verhältnissen angepasst.

Schlussfolgerung der Studie war, dass für eine bessere Bewertung der Ergebnisse eine europaweite Standardisierung des Hautpricktestes anzustreben sei (Heinzerling et al., 2005). Auch andere Studien fordern in Zukunft Methodik und Bewertungskriterien des Hautpricktestes zu standardisieren um die Vergleichsmöglichkeiten zwischen verschiedenen Studien zu verbessern (Wieringa et al., 2001).

Da die Allergenprodukte der verschiedenen Firmen zwar in standardisierten Herstellungsprozessen produziert werden, Produkte verschiedener Firmen jedoch prinzipiell nicht untereinander standardisiert sind (Rhodius et al., 2002), muss auch die Wahl der jeweiligen Allergenprodukte und deren Herstellungsverfahren bei der Standardisierung der Pricktestung berücksichtigt werden.

In der vorliegenden Arbeit sollen durch europaweite Vereinheitlichung der Pricktest-Methodik vergleichbare Daten bezüglich der Sensibilisierung inhalativer Allergene sowie Daten bezüglich der klinischen Relevanz der jeweiligen Sensibilisierungen erhoben werden. Dieses Vorgehen soll es ermöglichen Diagnostik und Therapie allergischer Symptome zu optimieren.

## 2 Material und Methoden

Die hier vorliegende Studie ist eine europaweite multizentrische, offene Studie. Die Datenerfassung wurde über einen Zeitraum von 18 Monaten durchgeführt.

### 2.1 Anzahl der Zentren

Ursprünglich hatten 25 Zentren in sechzehn verschiedenen europäischen Ländern einer Teilnahme an der Studie zugestimmt.

Auswertbare Datensätze wurden von siebzehn Allergie-Zentren aus insgesamt vierzehn verschiedenen europäischen Ländern erhoben.

Folgende Allergiezentren waren während des gesamten Zeitraums an der Studie beteiligt (geordnet nach Ländern):

- |                   |   |
|-------------------|---|
| a. Belgien        | - Universitätsklinikum, Gent  |
| b. Dänemark       | - Universitätsklinikum, Odense  |
| c. Deutschland    | - Charite- Universitätsmedizin, Berlin<br>- Ludwig- Maximilians Universität, München<br>- Technische Universität, München |
| d. Finnland       | - Zentrales Universitätsklinikum, Helsinki  |
| e. Frankreich     | - Universitätsklinikum, Montpellier   |
| f. Griechenland   | - Nationale Universität, Athen  |
| g. Großbritannien | - Royal Brompton Hospital, London   |
| h. Italien        | - Consiglio Nazionale delle Ricerche, Palermo<br>- Medizinische Universität, Genua  |
| i. Niederlande    | - Akademisches medizinisches Zentrum, Amsterdam   |
| j. Österreich     | - Medizinische Universität, Wien  |
| k. Polen          | - Medizinische Universität, Lodz  |
| l. Portugal       | - Coimbra Universität, Coimbra  |

- m. Schweiz - Universitätskinderklinik, Zürich
- n. Ungarn - Semmelweis- Medizinische Universität, Budapest

Insgesamt wurden über den gesamten Zeitraum der Studie n= 3034 auswertbare Daten gesammelt.

## 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien:

Eingeschlossen wurden Patienten, welche die Sprechstunde des jeweiligen Allergiezentrum besuchten um den aktuellen oder schon länger bestehenden Verdacht einer allergischen Reaktion auf ein inhalatives Allergen auszuschließen beziehungsweise zu bestätigen.

Ausschlusskriterien bildeten dabei bekannte Kontraindikationen der Hautprick- Testung wie die Einnahme von Antihistaminika, Betablockern oder Glukokortikoiden.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Charite-Universitätsmedizin Berlin sowie von den jeweiligen Ethikkommissionen aller teilnehmenden Allergie-Zentren genehmigt und zur Durchführung freigegeben. Eine schriftliche Zustimmung der Patienten wurde nach genauer Beschreibung der Ziele, der Methoden, des erwarteten Nutzens sowie den möglichen Risiken bei der Durchführung erfragt und die schriftliche Einverständniserklärung aufbewahrt (Abbildung 2 im Anhang).

Eine Kopie der Einverständniserklärung wurde den an der Studie teilnehmenden Patienten ausgehändigt.

Der Schutz der Patientendaten wurde durch eine Pseudonymisierung der persönlichen Daten gewährleistet.

## 2. 3 Durchführung des Pricktest

Folgende achtzehn inhalative Allergene wurden in jedem teilnehmenden Zentrum zur Durchführung des Hautpricktest im Rahmen der Studie von den jeweils genannten Firmen kostenfrei zur Verfügung gestellt:

### *Konzentrationen der Extrakte*

Aspergillus fumigatus	( 10000 BE/ml)
Katze	( 10 HEP)
Hund	( 10 HEP)
Dermatophagoides pteronissinus	( 100 IR/ml)
Dermatophagoides farinae	( 100 IR/ml)
Blatella	( 1 mg/ml)
Hasel	( 50000 BE/ml)
Erle	( 50000 BE/ml)
Birke	( 50000 BE/ml)
Platane	( 100 IC/ml)
Zypresse	( 100 IC/ml)
Olive	( 100 IR/ml)
Gräsermischung*	( 10 HEP)
Artemisia	( 100 IR/ml)
Ambrosia	( 1:100 G/V)
Alternaria	( 1:20 G/V)
Cladosporium herbarum	( 10000 BE/ml)
Parietaria	( 10 HEP)

### *Hersteller der Extrakte*

Aspergillus fumigatus	Allergopharma (Reinbek, Deutschland)
Katze	ALK-Abello (Hamburg, Deutschland)
Hund	ALK-Abello (Hamburg, Deutschland)
Dermatophagoides pteronissinus	Stallergenes (Kamp-Lintfort, Deutschland)
Dermatophagoides farinae	Stallergenes (Kamp-Lintfort, Deutschland)

Blatella	Leti Pharma (Witten, Deutschland)
Hasel	Allergopharma (Reinbek, Deutschland)
Erle	Allergopharma (Reinbek, Deutschland)
Birke	Allergopharma (Reinbek, Deutschland)
Platane	Stallergenes (Kamp-Lintfort, Deutschland)
Zypresse	Stallergenes (Kamp-Lintfort, Deutschland)
Olive	Stallergenes (Kamp-Lintfort, Deutschland)
Gräsermischung*	ALK-Abello (Hamburg, Deutschland)
Ambrosia	ALK-Abello (Hamburg, Deutschland)
Artemisia	Stallergenes (Kamp-Lintfort, Deutschland)
Parietaria	ALK-Abello (Hamburg, Deutschland)
Alternaria	ALK-Abello (Hamburg, Deutschland)
Cladosporium herbarum	Allergopharma (Reinbek, Deutschland)
Kontrollen	ALK-Abello (Hamburg, Deutschland)

\* Gräsermischung= Meadow oat grass, cocks foot grass, meadow fescue, perennial rye grass, timothy grass, smooth meadow grass.

Zur differenzierten Beurteilung der Daten erfolgte eine Einteilung der Allergene nach Indoor- und Outdoor-Allergenen

Indoor ( sechs Allergene)	Katze
	Hund
	Aspergillus fumigatus
	Dermatophagoides pteronissinus
	Dermatophagoides farinae
	Blatella
Outdoor ( zwölf Allergene)	Hasel
	Erle
	Birke

Platane  
Zypresse  
Olive  
Gräsermischung  
Ambrosia  
Artemisia  
Parietaria  
Alternaria  
Cladosporium herbarum

Als Positivkontrolle diente Histamin in 1:100 Verdünnung, als Negativkontrolle wurde eine Verdünnungslösung verwendet.

Die Testlösungen wurden bei +2 bis +8°C zwischengelagert. Während der Testung wurde auf der Unterseite des Unterarms des Patienten eine im Rahmen der Studie angefertigte Schablone aufgebracht und eine stets gleiche Markierung der Testungen zur späteren Orientierung vorgenommen.

Im Zentrum dieser Markierungen wurden dann jeweils in der gleichen Reihenfolge ein kleiner Tropfen der jeweiligen Testlösungen aufgetragen. Für jede Testlösung wurde eine neue Lanzette benutzt, die zur Testung jeweils für ungefähr eine Sekunde inmitten des Testlösungs-Tropfen in die Haut gedrückt wurde mit dem Ziel diese zu durchbrechen, ohne eine Blutung zu erzeugen.

Anschließend wurde die Orientierungsschablone entfernt. Überschüssige Testlösung wurde zur Vermeidung von Kontaminationen entfernt.

Die Ablesung der Ergebnisse erfolgte nach exakt 15 Minuten. Gemessen wurden dabei bei jeder sichtbaren Reaktion der größte und der jeweils zu diesem senkrechte Durchmesser. Diese Werte wurden addiert und durch die Summe zwei geteilt.

Als ein positives Testergebnis galt eine Reaktion von mehr als 3mm Größe beziehungsweise wenn die Hälfte der Ausprägung von der Positivkontrolle der gleichen Testung erreicht war.

Alle Anweisungen zur Durchführung des Pricktestes wurden in Standard procedures zusammengefasst und allen teilnehmenden Allergie-Zentren zur Verfügung gestellt (Abbildung 3 im Anhang).

Die Ergebnisse der entsprechenden Messungen am Patienten wurden in eine entsprechende Tabelle eingetragen, die ebenfalls allen teilnehmenden Allergie-Zentren zur Verfügung gestellt wurde. Eine deutsche Version ist in Abbildung vier im Anhang zu sehen.

## 2.4 Datensammlung

Die nach oben genannter Methode ermittelten Größen der Pricktest-Hautreaktionen von Positiv- und Negativkontrolle sowie der achtzehn verschiedenen Allergene wurden von allen beteiligten Zentren in eine vorgegebene standardisierte Tabelle übertragen. Neben den genauen Messwerten der Hautreaktionen wurden folgende weitere Daten ermittelt und ebenfalls in der standardisierten Tabelle dokumentiert:

### a. Klinische Relevanz

Die klinische Relevanz wurde bei jedem positiven Pricktest anhand der Anamnese und der gegebenenfalls bestehenden derzeitigen klinischen Symptomen ermittelt. Die Testpersonen wurden von dem jeweils behandelnden Arzt zu relevanten Symptomen im Zusammenhang mit Kontakt mit dem positiv getesteten Allergen befragt.

### b. Art der Symptome

Die Symptome nach Kontakt mit dem positiv getesteten Allergen wurden in allergische Rhinitis, allergisches Asthma, atopische Dermatitis oder Nahrungsmittelallergie eingeteilt. Zusätzlich wurde eine Unterteilung in derzeit bestehende und in der Anamnese dokumentierte Symptome vorgenommen. Zeigte ein Patient weder gegenwärtige noch frühere Symptome wurde dieses entsprechend dokumentiert. In dem Falle, dass keine eindeutige Zuordnung möglich war, wurde das Feld ‚unknown‘ markiert.



## 2.5 Statistische Bewertung

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit der STATA 10.0 Software (StataCorp LP, College Station, USA) durchgeführt.

Die für die Standardisierung nach Alter und Geschlecht ermittelte Population, welche alle an der Studie teilnehmende Patienten einschließt, ist in Tabelle 1 im Anhang dargestellt.

P-Werte, die sich kleiner als 0,05 darstellen, wurden als signifikant bewertet, ergänzend wurde 95 % als Konfidenzintervall berechnet.

Odds Ratios wurden ermittelt um einen direkten Zusammenhang zwischen den Zahlen der Sensibilisierungen und dem Auftreten allergischer Symptome darzustellen.

Unterschiede der Studienbevölkerung im Vergleich zu der Gesamtbevölkerung der Europäischen Union (EU27 Bevölkerung vom 01.01.2007, Eurostat, Luxemburg, <http://epp.eurostat.ec.europa.eu>) können durch geschlechts- und altersspezifische Prävalenzraten für bestimmte allergische Erkrankungen bedingt sein. Im Vergleich zur EU27-Bevölkerung sind ältere Frauen und Männer in der Population dieser Studie leicht unterrepräsentiert, jüngere Frauen verzeichnen dagegen einen weitaus größeren Anteil.

### a. Allergene

Die in der Pricktestung verwendeten Extrakte wurden innerhalb der Studie, wie bereits oben erwähnt, nach Indoor- und Outdoor- Zugehörigkeit sowie zur besseren Übersicht ebenfalls nach folgenden Untergruppen eingeteilt:

#### Indoor- Allergene

##### *Haustierhaare*

Katze, Hund

##### *Pilze*

Aspergillus

##### *Spinnentiere und Insekten*

Dermatophagoides pteronissinus, Dermatophagoides farinae,  
Blatella

Outdoor- Allergene

*Nördliche Bäume*

Hasel, Erle, Birke

*Südliche Bäume*

Platane, Zypresse, Olive, Gräser

*Kräuter*

Ambrosia, Artemisia, Parietaria

*Pilze*

Alternaria, Cladosporidium

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Demographische Verteilung der Studienpopulation

Es konnten von 3034 Patienten komplette Datensätze im Rahmen der vorliegenden Studie gewonnen und analysiert werden. Zur besseren Darstellung der demographischen Daten (Tabelle 2, siehe unten), wurden die teilnehmenden Länder wie folgt in Länder Skandinaviens (Dänemark und Finnland), Zentral- und Westeuropas (Österreich, Belgien, Deutschland, Niederlande sowie Schweiz) sowie des mediterranen Raumes (Frankreich, Griechenland, Italien und Portugal) eingeteilt. Die Länder Polen und Ungarn wurden keiner Region zugeteilt.

	Skandinavien	Zentral- und West-Europa	Mediterrane Länder	Polen	Ungarn	Total
<b>Patienten</b>						
Anzahl(n)	377	1394	808	198	257	3034
Prozent (%)	12,4	45,9	26,6	6,5	8,5	100,0
<b>Geschlecht(%)</b>						
Männlich	36,3	42,7	47,8	37,4	43,6	43,0
Weiblich	63,7	57,3	52,2	62,6	56,4	57,0
<b>Alter (in Jahren)</b>						
Median	39	35	25	26	39	33
25. Perzentile	29	23	12	18	28	21
75. Perzentile	52	49	41	38	55	47

*Tabelle 2 Demographische Darstellung der Studienpopulation*

Bezüglich der demographischen Daten zeigt sich unter der Gesamtpopulation von 3034 Personen eine Geschlechtsverteilung zugunsten des weiblichen Geschlechtes mit 57,0 %. Besonders deutlich fällt diese Differenz dabei in den Ländern Skandinaviens sowie in Polen aus (Skandinavien: männlich=36,3 %; weiblich=63,7 %/ Polen: männlich=37,4 %; weiblich=62,6 %).

Das Alter der Studienpopulation lag im Median bei 33 Jahren. Die jüngste Population war mit 25 Jahren im Median in den mediterranen Ländern anzutreffen, die älteste mit 39 Jahren im Median in Skandinavien sowie in Ungarn.

### 3.2 Sensibilisierung gegenüber inhalativen Allergenen in Europa

Die geographische Verteilung der Sensibilisierungsraten der verschiedenen getesteten Allergene und Allergengruppen sind in Tabelle 3a, 3b und 3c länderspezifisch nach Outdoor- und Indoor- Allergensensibilisierungen aufgeteilt dargestellt.

Um die Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten wurden die Daten der Zentren in Belgien, der Schweiz und Griechenland aufgrund differierender Alters- und Geschlechtsverteilungen bei der Darstellung der standardisierten Daten nicht berücksichtigt. Diese Daten, die aus den genannten Gründen nicht in die Studiauswertung eingeschlossen werden konnten, sind in Tabelle 4 gesondert dargestellt.

## a. Indoor- Allergene

Die Sensibilisierungsraten der insgesamt sechs verwendeten Indoor-Allergene sind länderspezifisch in Tabelle 3a dargestellt.

Land	SR	Katze	Hund	Asper- Gillus	Dermat. pteronys.	Dermat. farinae	Blatella
	KI						
Europa	SR (%)	26,3	27,2	4,4	31,3	28,9	8,9
	95% KI	(24,8;27,9)	(25,6;28,8)	(3,7; 5,2)	(29,7;33,0)	(27,3;30,5)	(7,9; 9,9)
Österreich	SR (%)	16,8	16,1	0,5	24,6	20,5	4
	95% KI	(11,1;22,5)	(10,6;21,6)	(0,0; 1,3)	(18,2;31,0)	(14,5;26,4)	(1,1; 6,9)
Belgien	SR (%)	18,4	17,8	2,4	29,9	26,4	2,1
	95% KI	(13,0;23,8)	(12,5;23,2)	(0,3; 4,5)	(23,6;36,1)	(20,4;32,4)	(0,3; 4,0)
Dänemark	SR (%)	49,3	56	4,8	51,5	51,8	11,1
	95% KI	(41,3;57,2)	(48,3;63,7)	(1,2; 8,4)	(44,1;58,8)	(44,3;59,4)	(5,7; 16,5)
Finnland	SR (%)	30,4	36,5	2,5	16,8	15,5	10
	95% KI	(23,2;37,5)	(29,2;43,7)	(0,1; 4,9)	(10,9;22,8)	(9,9; 21,1)	(5,6; 14,4)
Frankreich	SR (%)	23	24,6	4,3	38,1	31,8	11,4
	95% KI	(17,2;28,8)	(18,6;30,6)	(1,6; 7,1)	(31,5;44,8)	(25,4;38,2)	(7,0; 15,9)
Deutschland	SR (%)	28,1	27,4	6,2	23,5	21,1	12
	95% KI	(23,0;33,1)	(22,4;32,3)	(3,5; 8,8)	(18,8;28,2)	(16,5;25,6)	(8,3; 15,8)
Ungarn	SR (%)	32,5	32,8	2,5	31,3	26,3	4,6
	95% KI	(26,5;38,4)	(26,9;38,7)	(0,7; 4,3)	(25,6;36,9)	(20,8;31,8)	(1,9; 7,3)
Italien	SR (%)	21,3	17,4	0,4	38,9	35,1	3,4
	95% KI	(16,1;26,6)	(12,8;22,0)	(0,0; 1,1)	(32,6;45,1)	(28,9;41,2)	(1,0; 5,7)
Niederlande	SR (%)	18,5	29,9	4,6	29	30,9	8,8
	95% KI	(13,7;23,3)	(24,4;35,4)	(2,0; 7,2)	(23,5;34,6)	(25,3;36,6)	(5,3; 12,3)
Polen	SR (%)	23,8	34,7	4,8	22,2	19,1	8,2
	95% KI	(17,7;29,9)	(27,8;41,6)	(1,6; 7,9)	(16,6;27,8)	(14,0;24,3)	(4,3; 12,2)
Portugal	SR (%)	25,4	20,7	6,9	68,8	68	33,4
	95% KI	(19,4;31,5)	(13,8;27,6)	(3,2;10,5)	(61,8;75,8)	(60,9;75,2)	(26,1;40,7)

(SR= Sensibilisierungsraten; KI= Konfidenzintervall)

*Tabelle 3a Sensibilisierungsraten Indoor- Allergene*

Unter den eingeschlossenen europäischen Allergie-Zentren zeigten die Sensibilisierungsraten gegen das Katzenhaar-Allergen in den teilnehmenden nördlichen europäischen Ländern Dänemark (49,3 %), Finnland (30,4 %) und Ungarn (32,5 %) im Vergleich zu den anderen europäischen Ländern besonders hohe Raten. Die Höhe der Sensibilisierungsraten gegen das Hundehaar-Allergen in ganz Europa war in den teilnehmenden nördlichen europäischen Ländern mit der höchsten Rate in Dänemark (56,0 %) noch deutlicher.

Niedrige Sensibilisierungsraten wurden dagegen in ganz Europa für den Indoor-Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus* (0,4 % in Italien bis zu 6,9 % in Portugal) gemessen.

In den nördlichen sowie den mediterranen europäischen Ländern wurden die höchsten Sensibilisierungsraten gegen Hausstaubmilben festgestellt. *Dermatophagoides pteronyssinus* und *Dermatophagoides farinae* zeigten jeweils die höchsten Raten in Portugal (*Dermatophagoides pteronyssinus*: 68,8 %; *Dermatophagoides farinae*: 68,0 %) und in Dänemark (*Dermatophagoides pteronyssinus*: 51,5 %; *Dermatophagoides farinae*: 51,8 %).

Die höchsten Sensibilisierungsraten gegenüber der Schabe (*Blatella*) wurden in den mediterranen Ländern ermittelt, wobei besonders Portugal mit 33,4 % in den Vordergrund tritt. Derweil zeigten die anderen untersuchten Länder für *Blatella* Sensibilisierungsraten zwischen 2,1 % (Belgien) und 12,0 % (Deutschland).

b. Outdoor- Allergene

Die Sensibilisierungsraten der Outdoor- Allergene sind in Tabelle 3b und 3c dargestellt. Tabelle 3b zeigt die Raten der eher im nördlichen beziehungsweise eher im südlichen Europa vorkommenden Bäume, die im Rahmen der vorliegenden Studie getestet wurden.

Land	SR	Bäume der nördlichen Region			Bäume der südlichen Region		
	KI	Hasel	Erle	Birke	Platane	Zypresse	Olive
Europa	SR (%)	22,8	21,1	24,2	5,6	3,9	15
	95% KI	(21,3;24,3)	(19,8;22,7)	(22,7;25,7)	(4,7;6,4)	(3,2;4,6)	(13,7;16,3)
Österreich	SR (%)	22,7	21,8	19,4	4,1	1,5	13,3
	95% KI	(16,4;29,0)	(15,6;28,0)	(13,4;25,4)	(1,5;6,7)	(0,0;2,9)	(8,4;18,2)
Belgien	SR (%)	16,6	16,1	17,6	1,2	2	4
	95% KI	(11,3;21,9)	(10,9;21,4)	(12,2;23,0)	(0,0;2,8)	(0,0;3,9)	(1,2;6,9)
Dänemark	SR (%)	49,4	47	57,4	8,9	5,8	9,1
	95% KI	(41,7;57,0)	(39,4;54,6)	(49,7;65,1)	(4,1;13,8)	(1,8;9,7)	(4,7;13,5)
Finnland	SR (%)	24,7	26,3	34	0,9	0	2
	95% KI	(18,0;31,4)	(19,5;33,2)	(26,8;41,2)	(0,0;2,5)	(0,0;1,5)	(0,0;4,5)
Frankreich	SR (%)	11,9	10,4	8,4	7,6	8,7	18,2
	95% KI	(7,5;16,4)	(6,3;14,6)	(4,6;12,2)	(3,9;11,3)	(4,8;12,6)	(12,8;23,5)
Deutschland	SR (%)	35,9	34,8	37,6	5,3	2,8	9,7
	95% KI	(30,6;41,2)	(29,5;40,1)	(32,3;43,0)	(3,1;7,5)	(1,3;4,2)	(6,6;12,8)
Ungarn	SR (%)	20,2	16	20,1	7	2,9	14,4
	95% KI	(15,2;25,2)	(11,5;20,5)	(15,1;25,0)	(4,0;10,0)	(0,9;4,9)	(9,9;18,9)
Italien	SR (%)	9,3	3,1	9,4	3,2	8,1	23,3
	95% KI	(5,5;13,1)	(0,8;5,4)	(5,5;13,2)	(0,8;5,6)	(4,6;11,6)	(17,7;29,0)
Niederlande	SR (%)	24,8	24,5	26,9	4,7	1,5	12,3
	95% KI	(19,6;30,0)	(19,3;29,7)	(21,5;32,2)	(2,1;7,2)	(0,0;2,9)	(8,2;16,4)
Polen	SR (%)	22,3	22,8	27,7	4	1,2	2,7
	95% KI	(16,4;28,2)	(16,9;28,7)	(21,4;34,0)	(1,6;6,5)	(0,0;2,6)	(0,7;4,7)
Portugal	SR (%)	7,4	6,8	6,8	7	5,1	21,3
	95% KI	(3,6;11,2)	(3,2;10,4)	(3,2;10,4)	(2,4;11,7)	(1,9;8,3)	(14,7;27,8)

(SR= Sensibilisierungsraten; KI= Konfidenzintervall)

Tabelle 3b Sensibilisierungsraten Outdoor- Allergene (Nordische und südliche Bäume)

Erwartungsgemäß wurden die höchsten Sensibilisierungsraten gegenüber Bäumen des nördlichen Europas wie Hasel, Erle und Birke auch in den teilnehmenden nördlichen Ländern ermittelt.

Am stärksten ausgeprägt zeigten sich diese Ergebnisse bei allen drei Baumgattungen in Dänemark: Hasel mit einer Sensibilisierungsrate von 49,4 %, Erle mit einer Sensibilisierungsrate von 47,0 % und die Birke mit 57,4 %. Hohe Sensibilisierungsraten gegen die Bäume Hasel, Erle und Birke wurden ebenso in Zentral- und Osteuropa, insbesondere in Deutschland mit den höchsten Raten für Hasel (35,9 %), Erle (34,8 %) und Birke (37,6 %) beobachtet.

Ebenso hohe Sensibilisierungsraten für die Bäume Hasel, Erle und Birke konnten auch in Polen mit den höchsten Raten für Birke (27,7 %) demonstriert werden. Auch in den mediterranen Ländern zeigten sich relevante Sensibilisierungsraten gegenüber Hasel (7,4 % (Portugal) bis 11,9 % (Frankreich)), gegenüber Erle (3,1 % (Italien) bis 10,4 % (Frankreich)) und gegenüber Birke (6,8 % (Portugal) bis 9,4 % (Italien)).

Niedrig waren in allen Regionen Europas Sensibilisierungsraten gegenüber Platane als typischen Baum des südlichen Europas: Es zeigte sich Sensibilisierungsraten von 0,9 % in Finnland bis 8,9 % in Dänemark.

Weiterhin waren auch die Ergebnisse bezüglich der Sensibilisierungen gegenüber Zypresse im Allgemeinen niedrig (0,0 % in Finnland bis 8,7 % in Frankreich). Hierbei zeigten sich erwartungsgemäß die im Verhältnis höchsten Sensibilisierungsraten im Mittelmeerraum. Portugal zeigte in dieser Region die niedrigste Rate mit 5,1 %, Frankreich dagegen den höchsten Wert mit 8,7 %. Auch Dänemark, welches in dieser Studie ein nördliches Land repräsentiert, zeigte mit 5,8 % eine den mediterranen Ländern vergleichbare Sensibilisierungsrate für Zypresse.

Die Sensibilisierungen gegenüber Olive waren erwartungsgemäß in den mediterranen Ländern mit Zahlen zwischen 18,2 % (Frankreich) und 23,3 % (Italien) hoch. Ebenfalls hohe Sensibilisierungsraten gegenüber Olive zeigten die zentral- und westeuropäischen Ländern wie Österreich mit 13,3 % und auch Deutschland mit 9,7 %.

Auch in den nördlichen Ländern konnten interessanterweise recht hohe Sensibilisierungsraten gegenüber Olive gezeigt werden (Dänemark mit 9,1 % und Finnland mit 2,0 %).

In Tabelle 3c werden nachfolgend die Sensibilisierungsraten der Outdoor- Allergene Gräser, Ambrosia, Artemisia, Parietaria, Alternaria sowie Cladosporidium dargestellt.



Land	SR	Gräser	Ambrosia	Artemisia	Parietaria	Alternaria	Cladosporidium
	KI						
Europa	SR (%)	37,8	14,1	16,8	9,2	8,9	4,9
	95% KI	(36,1;39,5)	(12,9;15,4)	(15,4; 18,1)	(8,2;10,2)	(7,9; 9,9)	(4,1; 5,6)
Österreich	SR (%)	30,8	8,5	10,6	2	6,5	1,1
	95% KI	(24,0;37,5)	(4,2; 12,7)	(5,8; 15,4)	(0,1; 3,8)	(2,7;10,2)	(0,0; 2,4)
Belgien	SR (%)	25,5	3	4,7	1,4	5,3	0,8
	95% KI	(19,5;31,4)	(0,5; 5,6)	(1,6; 7,9)	(0,0; 3,0)	(2,2; 8,3)	(0,0; 1,8)
Dänemark	SR (%)	69,9	17,1	28,3	5,6	8,2	7,9
	95% KI	(62,8;77,0)	(11,1;23,2)	(21,0; 35,7)	(1,8; 9,3)	(4,0; 12,3)	(3,7; 12,2)
Finnland	SR (%)	23,8	2,3	17,6	0,9	2	0,5
	95% KI	(16,6;30,9)	(0,3; 4,3)	(11,7; 23,4)	(0,0; 2,1)	(0,0; 4,1)	(0,0; 1,3)
Frankreich	SR (%)	26,4	9	10,7	6,5	10,3	3,4
	95% KI	(20,3;32,6)	(5,0; 12,9)	(6,4; 15,1)	(3,1; 9,9)	(6,1; 14,6)	(0,9; 5,9)
Deutschland	SR (%)	37,9	14,4	22,5	6,9	11	8
	95% KI	(32,6;43,3)	(10,3;18,5)	(17,7; 27,3)	(4,0; 9,9)	(7,4; 14,6)	(4,9; 11,2)
Ungarn	SR (%)	40,6	53,8	44,3	3,1	18,6	12,8
	95% KI	(34,5;46,7)	(47,8;59,8)	(38,1;50,5)	(0,8; 5,4)	(13,7;23,5)	(8,5; 17,1)
Italien	SR (%)	19,5	3,5	6,7	33,2	3,5	0
	95% KI	(14,3;24,7)	(1,1; 5,9)	(3,4; 10,0)	(27,0;39,5)	(1,1; 6,0)	(0,0; 1,3)
Niederlande	SR (%)	35,5	18,6	6,2	8,7	5,5	3,9
	95% KI	(29,8;41,1)	(13,9; 23,4)	(3,2; 9,1)	(5,2;12,1)	(2,7; 8,3)	(1,6; 6,2)
Polen	SR (%)	38	10,8	26,2	3	6,2	1,8
	95% KI	(31,1;44,9)	(6,1; 15,5)	(19,8;32,7)	(0,4; 5,7)	(3,3; 9,0)	(0,3; 3,4)
Portugal	SR (%)	34,4	12,4	16,3	17,5	8,5	10,3
	95% KI	(27,3;41,5)	(7,6; 17,1)	(10,3;22,4)	(12,1;22,9)	(4,5;12,5)	(5,4; 15,2)

(SR= Sensibilisierungsraten; KI= Konfidenzintervall)

*Tabelle 3c Sensibilisierungsraten Outdoor- Allergene ( Gräser, Kräuter und Pilze)*

Die Sensibilisierungsraten gegenüber Gräsern waren in allen teilnehmenden europäischen Zentren vergleichsweise hoch. Die Raten reichten von 19,5 % in Italien bis hin zu 69,9 % in Dänemark. Bezüglich des Allergens Ambrosia wurde mit 53,8 % die höchste Sensibilisierungsraten in Ungarn dokumentiert. Die vorliegenden Daten zeigen jedoch auch ein Vorkommen von Sensibilisierungen gegenüber Ambrosia, wenn auch in geringerer Ausprägung, in anderen europäischen Ländern. Die Sensibilisierungsraten reichten hier von 2,3 % in Finnland bis hin zu 18,6 % in den Niederlanden.

Die Sensibilisierungsraten gegenüber Artemisia waren ebenfalls mit 44,3 % in Ungarn am höchsten. Auch in Polen zeigte sich eine hohe Sensibilisierungsraten gegenüber Artemisia (26,2 %), ebenso in Dänemark (28,3 %) und Finnland (17,6 %). Niedrigere Sensibilisierungsraten gegenüber Artemisia wurden in Zentral- und Westeuropa

dokumentiert. Die Zahlen lagen hier zwischen 6,2 % in den Niederlanden und 22,5 % in Deutschland. Die Sensibilisierungsraten gegenüber *Parietaria* waren in allen europäischen Ländern, abgesehen von den Mittelmeerländern, von 0,9 % (Finnland) bis 8,7 % (Niederlande) sehr niedrig. Im geographischen Bereich der mediterranen Länder lagen die Sensibilisierungsraten gegenüber *Parietaria* mit 33,2% in Italien und 17,5 % in Portugal recht hoch.

Die Sensibilisierungsraten gegenüber den Outdoor-Pilzen *Alternaria* und *Cladosporium* waren in Ungarn am höchsten (*Alternaria*: 18,6 %; *Cladosporium*: 12,8 %). In den übrigen europäischen Ländern waren niedrigere Raten für *Alternaria*, von 2,0 % (Finnland) bis 11,0 % (Deutschland), und *Cladosporium*, von 0,5 % (Finnland) bis zu 10,3 % (Portugal), zu finden.

#### c. Nicht standardisierte Daten

Die während der Studie ermittelten Daten von Griechenland, Schweiz und Großbritannien konnten aufgrund einer im Vergleich zu den anderen Zentren differierenden Alters- und Geschlechtsverteilung nicht standardisiert werden.

In Griechenland und der Schweiz lag das höchste Alter unter den teilnehmenden Patienten bei 30 Jahren, in Großbritannien bei 50 Jahren. Diese Altersverteilung und die damit verbundenen Altersgrenzen waren mit denen der anderen Zentren nicht vergleichbar und wurden somit aus der Bewertung ausgeschlossen.

Zur vollständigen Darstellung aller innerhalb der Studie gewonnenen Daten werden die nicht standardisierten Werte gesondert in Tabelle 4 dargestellt.

Gattung	Allergen	Land	NSR(POS)	95%KI	NSR(PKR)	95% KI
Pilze	Aspergillus	Schweiz	2,1	(0,4; 5,9)	2,1	(0,4; 5,9)
		Griechenland	10,3	(6,6; 15,2)	5,6	(2,9; 9,6)
		Großbritannien	7,9	(3,9; 14,1)	7,1	(3,3; 13,1)
Haustierhaar	Katze	Schweiz	42,1	(33,9;50,5)	24,8	(18,0; 32,7)
		Griechenland	29,4	(23,4;36,0)	15,4	(10,9; 21,0)
		Großbritannien	31,7	(23,7;40,6)	27,8	(20,2; 36,5)
	Hund	Schweiz	23,4	(16,8;31,2)	13,1	(8,1; 19,7)
		Griechenland	29,1	(23,1;35,7)	10,8	(7,0; 15,8)
		Großbritannien	21,4	(14,6;29,6)	15,9	(10,0; 23,4)
Spinnentiere	Dermatoph. pteronyssin.	Schweiz	24,8	(18,0;32,7)	22,1	(15,6; 29,7)
		Griechenland	32,7	(26,5;39,4)	26,2	(20,4; 32,6)
		Großbritannien	39,7	(31,1;48,8)	31,7	(23,7; 40,6)
	Dermatoph. farinae	Schweiz	29,6	(19,9;34,9)	22,1	(15,6; 29,7)
		Griechenland	26,6	(20,8;33,1)	22,9	(17,4; 29,1)
		Großbritannien	34,9	(26,6;43,9)	31	(23,0; 39,8)
Insekten	Blatella	Schweiz	1,8	(0,2; 6,2)	0,9	(0,0; 4,8)
		Griechenland	9,8	(6,2; 14,6)	7	(4,0; 11,3)
		Großbritannien	0,8	(0,0; 4,3)	0	(0,0; 2,3)
Nordische Bäume	Hasel	Schweiz	51,7	(43,3;60,1)	24,8	(18,0; 32,7)
		Griechenland	10,3	(6,6; 15,2)	6,5	(3,6; 10,7)
		Großbritannien	15,9	(10,0;23,4)	10,3	(5,6; 17,0)
	Erle	Schweiz	44,1	(35,9;52,6)	22,8	(16,2; 30,5)
		Griechenland	8,4	(5,1; 13,0)	6,5	(3,6; 10,7)
		Großbritannien	16,7	(10,6;24,3)	11,1	(6,2; 17,9)
	Birke	Schweiz	50,3	(41,9;28,7)	43,4	(35,2; 51,9)
		Griechenland	9,8	(6,2; 14,6)	5,1	(2,6; 9,0)
		Großbritannien	19	(12,6;27,0)	11,9	(6,8; 18,9)
Südliche Bäume	Platane	Schweiz	3,4	(1,1; 7,9)	2,1	(0,4; 5,9)
		Griechenland	6,5	(3,6; 10,7)	4,2	(1,9; 7,8)
		Großbritannien	15,9	(10,0;23,4)	11,9	(6,8; 18,9)
	Zypresse	Schweiz	1,4	(0,2; 4,9)	1,4	(0,2; 4,9)
		Griechenland	5,6	(2,9; 9,6)	3,7	(1,6; 7,2)
		Großbritannien	11,1	(6,2; 17,9)	8,7	(4,4; 15,1)
	Olive	Schweiz	45,5	(37,2;54,0)	32,4	(24,9; 40,7)
		Griechenland	35	(28,7;41,8)	29,9	(23,9; 36,5)
		Großbritannien	15,1	(9,3; 22,5)	12,7	(7,4; 19,8)
Gräser	Gräser	Schweiz	78,6	(71,0;85,0)	71	(62,9; 78,3)
		Griechenland	49,5	(42,6;56,4)	42,3	(35,5; 49,2)
		Großbritannien	54	(44,9;62,9)	50,8	(41,7; 59,8)
Pilze	Alternaria	Schweiz	5,5	(2,4; 10,6)	4,1	(1,5; 8,8)
		Griechenland	23,8	(18,3;30,1)	18,7	(13,7; 24,6)
		Großbritannien	0,8	(0,0; 4,3)	0	(0,0; 2,3)
	Cladosporidium	Schweiz	0,7	(0,0; 3,8)	0,7	(0,0; 3,8)
		Griechenland	7	(4,0; 11,3)	5,1	(2,6; 9,0)
		Großbritannien	7,1	(3,3; 13,1)	5,6	(2,3; 11,1)

Gattung	Allergen	Land	NSR(POS)	95%KI	NSR(PKR)	95% KI
Kräuter	Ambrosia	Schweiz	18,6	(12,6;25,9)	9,7	(5,4; 15,7)
		Griechenland	11,7	(7,7; 16,8)	5,1	(2,6; 9,0)
		Großbritannien	7,9	(3,9; 14,1)	7,1	(3,3; 13,1)
	Artemisia	Schweiz	17,2	(11,5;24,4)	6,2	(2,9; 11,5)
		Griechenland	16,9	(12,1;22,6)	11,7	(7,7; 16,8)
		Großbritannien	5,6	(2,3; 11,1)	3,2	(0,9; 7,9)
Parietaria	Schweiz	2,1	(0,4; 5,9)	0,7	(0,0; 3,8)	
	Griechenland	24,8	(19,1 31,1)	20,6	(15,4; 26,6)	
	Großbritannien	17,5	(11,3;25,2)	16,7	(10,6; 24,3)	

(NSR= Nicht standardisierte Sensibilisierungsraten; POS= positiv; KI= Konfidenzintervall;  
PKR= positiv, mit klinischer Relevanz)

*Tabelle 4 Nicht standardisierte Studiendaten*

In den nicht standardisierten Daten, die in Tabelle 4 dargestellt sind, werden die erhobenen Sensibilisierungsraten zum einem mit und zum anderen ohne den Hintergrund einer klinischen Relevanz dargestellt.

Die Sensibilisierungsraten mit klinischer Relevanz zeigen für die drei von der Bewertung ausgeschlossenen Länder Schweiz, Griechenland und Großbritannien insgesamt hohe Raten gegenüber den Allergenen Gräser (71 % (Schweiz); 42,3 % (Griechenland); 50,8 % (Großbritannien)), Olive (32,4 % (Schweiz); 29,9 % (Griechenland); 12,7 % (Großbritannien)), Dermatophagoides farinae (22,1 % (Schweiz); 22,9 % (Griechenland); 31 % (Großbritannien)), Dermatophagoides pteronyssinus (22,1 % (Schweiz); 26,2 % (Griechenland); 31,7 % (Großbritannien)) sowie gegenüber Katze (24,8 % (Schweiz); 15,4 % (Griechenland); 27,8 % (Großbritannien)).

In den drei Ländern insgesamt niedrige Sensibilisierungsraten wurden gegenüber Blatella (0,9 % (Schweiz); 7 % (Griechenland); 0 % (Großbritannien)) und Cladosporidium (0,7 % (Schweiz); 5,1 % (Griechenland); 5,6 % (Großbritannien)) ermittelt.

### 3.3 Klinische Relevanz der erhobenen Sensibilisierungsraten

Einen Überblick über klinisch relevante Sensibilisierungen im Verhältnis zu allen positiven Sensibilisierungen gegenüber allen getesteten inhalativen Allergenen gibt Tabelle 5 im Anhang.

Das Allergen mit der höchsten klinischen Relevanz stellt die Gräsermischung dar: Von allen gegenüber Gräsern sensibilisierten Patienten waren bei insgesamt 88,4 % klinisch relevante allergische Symptome zu finden.

Die niedrigste klinische Relevanz zeigt dagegen Platane mit 59,0 %.

Bei allen anderen getesteten Allergenen wurden jeweils mehr als 60 % der entdeckten Sensibilisierungen während der Pricktestung als klinisch relevant eingestuft und dokumentiert. Diese Zahlen sind in Tabelle 5.1 dargestellt.

Allergen	Land	SR	KR	95% KI	KR (%)/ SR
<b>Outdoor</b>					
Hasel	gesamt	22,8	17,1	(15,7; 18,4)	<b>75</b>
Erle	gesamt	21,2	16,2	(14,8; 17,5)	<b>76,4</b>
Birke	gesamt	24,2	19,6	(18,2; 21,0)	<b>81</b>
Platane	gesamt	5,6	3,3	(2,7; 4,0)	<b>59</b>
Zypresse	gesamt	3,9	2,6	(2,0; 3,1)	<b>66,7</b>
Olive	gesamt	15	11,5	(10,3; 12,6)	<b>76,7</b>
Gräser	gesamt	37,8	33,4	(31,7; 35,1)	<b>88,4</b>
Ambrosia	gesamt	14,1	10,7	(9,6; 11,8)	<b>75,9</b>
Artemisia	gesamt	16,8	12,6	(11,4; 13,8)	<b>75</b>
Parietaria	gesamt	9,2	7,5	(6,6; 8,5)	<b>81,5</b>
Alternaria	gesamt	8,9	6,1	(5,3; 7,0)	<b>68,5</b>
Cladosporidium	gesamt	4,9	3	(2,4; 3,6)	<b>61,2</b>
<b>Indoor</b>					
Katze	gesamt	26,3	19,4	(18,0; 20,8)	<b>73,8</b>
Hund	gesamt	27,2	16,4	(15,1; 17,7)	<b>60,3</b>
Aspergillus	gesamt	4,4	2,7	(2,1; 3,2)	<b>61,4</b>
Derm. pteronys.	gesamt	31,3	26,5	(24,9; 28,0)	<b>84,7</b>
Derm. farinae	gesamt	28,9	25	(23,5; 26,6)	<b>86,5</b>
Blatella	gesamt	8,9	5,7	(4,9; 6,6)	<b>64</b>

(SR= Sensibilisierungsraten; KR= klinische Relevanz; KI= Konfidenzintervall)

*Tabelle 5.1 Klinische Relevanzen aller positiv getesteten Allergene in Bezug auf die Sensibilisierungsrate (gesamt= alle teilnehmenden Länder)*

Tabelle 5 im Anhang zeigt länderspezifisch die klinische Relevanz der Sensibilisierungsraten gegenüber allen Outdoor- und Indoorallergenen. Dabei werden sowohl die Sensibilisierungsraten und die klinische Relevanz getrennt betrachtet als auch bezogen auf die Sensibilisierungsraten die klinische Relevanz der Testergebnisse betrachtet.

#### 3.4 Steigende Wahrscheinlichkeit von allergischen Erkrankungen mit steigender Zahl der Sensibilisierungen

Um bewerten zu können, ob die Zahl der positiv getesteten Sensibilisierungen, die als klinisch relevant bewertet wurden, mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens allergischer Erkrankungen korreliert, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt.

Dabei wurden Kinder bis zum 14. Lebensjahr getrennt von Jugendlichen und Erwachsenen ab einem Alter von 15 Jahren betrachtet und bewertet. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Abbildung 6 dargestellt.

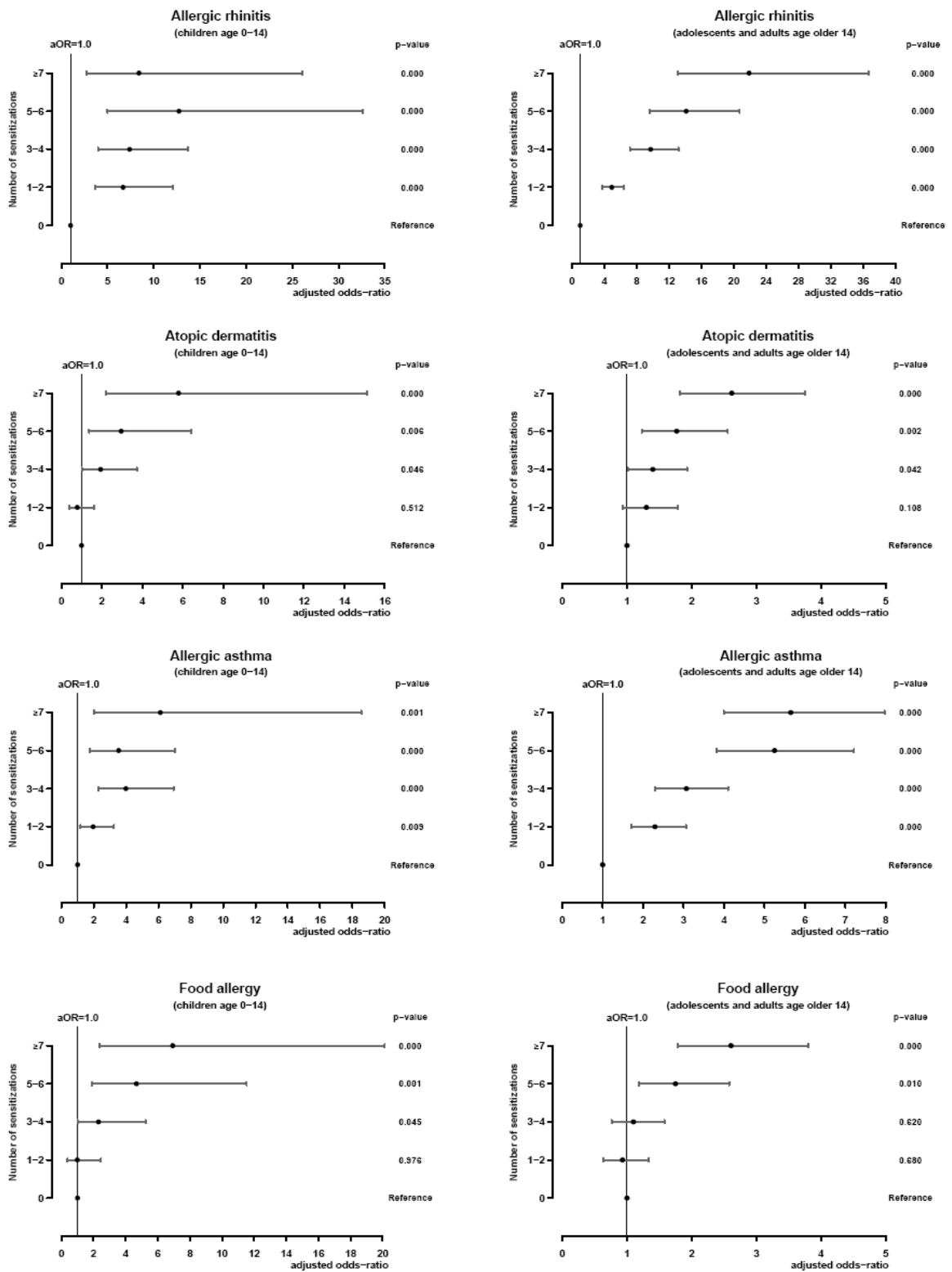


Abbildung 6 Korrelation der klinisch relevanten Sensibilisierungen mit den verschiedenen Arten der allergischen Erkrankungen

In beiden Altersgruppen zeigte sich eine größere Wahrscheinlichkeit an einer allergischen Rhinitis zu leiden wenn mehr als eine Sensibilisierung nachgewiesen werden konnte (Kinder: aOR 6,68 [3,71; 12,04]; Jugendliche/Erwachsene: aOR 4,91 [3,8; 6,35]).

Die Wahrscheinlichkeit an einer allergischen Rhinitis zu leiden, stieg bei Kindern bedeutend mit der Zahl der positiven Sensibilisierungen. Am höchsten war dabei die Wahrscheinlichkeit für Kinder mit fünf bis sechs Sensibilisierungen (aOR 12,73 [4,97; 32,6]), für Erwachsene mit mehr als sieben Sensibilisierungen (aOR 21,89 [13,08; 36,64]), an einer allergischen Rhinitis erkrankt zu sein.

Das Auftreten von atopischer Dermatitis wurde häufiger beobachtet wenn bei Kindern (aOR 2,96 [1,37; 6,41]) sowie auch bei Erwachsenen (aOR 1,77 [1,23; 2,56]) mehr als fünf Sensibilisierungen dokumentiert werden konnten.

Bei Kindern stieg die Wahrscheinlichkeit an einer atopischen Dermatitis zu leiden weiter an (aOR 5,8 [2,22; 15,12]) wenn mehr als sieben Sensibilisierungen registriert wurden.

Die Wahrscheinlichkeit ein allergisches Asthma zu entwickeln war bei Kindern und Erwachsenen, die eine Sensibilisierung aufzeigten, höher als bei denen ohne Sensibilisierungen (Kinder: aOR 1,96 [1,18; 3,25]; Erwachsene: aOR 2,29 [1,71; 3,06]).

Dagegen war erst mit mehr als sieben Sensibilisierungen die Wahrscheinlichkeit eines allergischen Asthmas wesentlich erhöht (Kinder: aOR 6,12 [2,02; 18,54]; Erwachsene: aOR 5,65 [4,0; 797]).

Für das Auftreten von Nahrungsmittelallergien konnte eine signifikante Korrelation bei mehr als fünf (Kinder: aOR 4,67 [1,89; 11,53]; Erwachsene: aOR 1,75 [1,19; 2,58]) sowie bei mehr als sieben Sensibilisierungen (Kinder: aOR 6,93 [2,39; 20,13]; Erwachsene: aOR 2,61 [1,79; 3,8]) dargestellt werden.



## 4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden durch europaweite Vereinheitlichung der Pricktest-Methodik vergleichbare Daten bezüglich der Sensibilisierung inhalativer Allergene sowie Daten bezüglich der klinischen Relevanz der jeweiligen Sensibilisierungen erhoben.

Diese Vereinheitlichung der Methodik wurde angestrebt nachdem in vorangegangenen Studien (Heinzerling et al., 2005; Wieringa et al., 2001) eine teils unterschiedliche Durchführung des Hautpricktestes in europäischen Allergienzentren dokumentiert worden war.

### 4.1 Sensibilisierungsraten

Interessanterweise konnten in der vorliegenden Arbeit Sensibilisierungen für untypische Allergene in Bezug auf die jeweils länderspezifischen typischen Vegetationen dokumentiert werden.

Beispielsweise zeigten sich erhöhte Sensibilisierungsraten gegenüber Olive, einem typischen Baum des südlichen Europa, nicht nur im mediterranen sondern auch im skandinavischen und zentral- und westeuropäischen Raum.

Bei einer länderspezifischen Betrachtung wird deutlich, dass von den nördlichen Ländern besonders Österreich (13,3%), Dänemark (9,1%) und Finnland (2%) eine hohe Sensibilisierungsrate gegenüber Olive aufweisen.

Dieses lässt mehrere Interpretationsmöglichkeiten zu. Die erhöhte Sensibilisierungsrate von 13,3% in Österreich könnte mit der geographischen Nähe zu Ländern erklärt werden, in der die Olive beheimatet ist. Die Nachbarschaft dieser Länder, wie beispielsweise zu Italien, bringt zumindest teilweise ähnliche klimatische Bedingungen und auch Überschneidungen bezüglich der länderspezifischen Vegetation mit sich. Auch über die Luft wäre eine Verbreitung der Allergene denkbar. Zudem könnte die klimatische Veränderung mit der zunehmenden Erwärmung der nördlichen Regionen die Basis für eine dieser Situation angepassten Umstrukturierung der länderspezifischen Vegetation bilden (Frei et al, 2008).

Die erhöhten Sensibilisierungsraten gegenüber Olive in den weiter nördlich gelegenen Ländern dagegen lassen außerdem weitere Spekulationen zu.

Zum einen könnte die wachsende Mobilität innerhalb Europas bedingt durch Arbeit und Freizeitunternehmungen zu diesen überraschenden Ergebnissen bezüglich der Sensibilisierungen geführt haben. Dieses würde voraussetzen, dass die Sensibilisierung während einer Reise in ein Land aufgetreten ist, in dem Olivenbäume angebaut werden oder natürlicherweise vorkommen.

Eine Sensibilisierung gegenüber Olive bei Personen, die nicht in ihrem Heimatland leben, könnte durch eine bereits in dem Heimatland entstandene Sensibilisierung zustande gekommen sein.

Zum anderen könnte die zunehmende Tendenz öffentlicher Institutionen sowie privater Haushalte Gewächse anderer Vegetationsbreiten auf Balkonen und in Gärten anzupflanzen zu der Entwicklung unerwartet hoher Sensibilisierungsraten gegenüber Olive geführt haben.

Eine weitere Erklärung zielt auf das Phänomen der Kreuzallergien ab. Für Olive ist die Kreuzreaktivität mit Esche bekannt.

Die größten Allergene der Olive Ole e 1 und das dazugehörige Gegenstück der Esche Fru a 1 sind kreuzreaktiv (Niederberger et al, 2002; Bousquet et al, 1985). Daraus lässt sich erschließen, dass Sensibilisierungen gegen Olive in Österreich und anderen Zentral- oder westeuropäischen Länder möglicherweise auch durch Sensibilisierungen gegen kreuzreaktive Eschenpollen hervorgerufen werden können (Hemmer et al, 2000).

Da die Birke bevorzugt in nördlichen Regionen vorkommt, könnte dieses die erhöhten Sensibilisierungsraten gegenüber Olive möglicherweise miterklären (Gonzales et al. 2000), da Birkenpollen ähnliche Protein-Elemente wie Olive aufweisen.

Das europaweite Auftreten von teils beträchtlichen Sensibilisierungen gegenüber Ambrosia zeigt eindrücklich, dass Ambrosia, welches bisher lediglich in Ungarn als Standard-Allergen getestet wurde, europaweit in die Pricktest-Diagnostik eingeführt werden sollte.

So zeigte sich die Sensibilisierungsrate gegenüber Ambrosia zwar am höchsten in Ungarn mit 53,8 %, aber auch die sonstigen in ganz Europa auferetenden Sensibilisierungen gegenüber Ambrosia reichten von 2,3 % in Finnland als niedrigsten Wert bis zu 18,6 % in den Niederlanden als höchsten Wert.

## 4.2 Klinische Relevanz der Testergebnisse

Der Hautpricktest ist eine zuverlässige Methode zur Überprüfung allergischer Reaktionen in den jeweiligen Zielorganen, beispielsweise Lunge, Haut, Nase oder Magen (Webber et al, 2010). Ebenso korrelieren die Hautpricktest-Ergebnisse gut mit den Ergebnissen von Provokationstestungen (ESSCA, 2008; Illi et al, 1998).

Jedoch bleibt die klinische Relevanz einer positiven Pricktest-Reaktion, gleichbedeutend mit einer Sensibilisierung gegenüber dem entsprechenden Allergen, oftmals unklar. Die Anamnese des Patienten ist die erste Information für den behandelnden Arzt, die stets nur eine Grundlage für die Bewertung der Beschwerden, die mit einer Exposition gegenüber dem Allergen verbunden sein könnten, zulässt. Bis zur GA2LEN- Studie aus dem Jahre 2009, auf die sich diese Dissertationsarbeit stützt, sind keine abschließenden Daten zu dieser Thematik veröffentlicht worden, da die tatsächliche klinische Relevanz der erhobenen Testergebnisse nicht standardisiert erfasst wurden (Heinzerling et al, 2005).

Während der vorliegenden Studie wurde die klinische Relevanz für jede positive Hautreaktion während der Testung dokumentiert, spezifische Symptome beschrieben und eine Korrelation mit dem fraglichen Allergen erfragt. Auf die Gesamtzahl der beschriebenen positiven Sensibilisierungen bezogen zeigten im Durchschnitt 60% der Patienten klinisch relevante Sensibilisierungen. Interessanterweise variierten die spezifischen Raten an klinisch relevanten Sensibilisierungen je nach dem getesteten Allergen sowie nach dem Land, in dem die Testung vorgenommen wurde.

Einzelne Allergene, wie beispielsweise Gräser und Hausstaubmilbe (*Dermatophagoides pteronyssinus*; *Dermatophagoides farinae*), wiesen in allen teilnehmenden Ländern ähnlich hohe Raten an klinischer Relevanz bei positiver Testung auf. Für alle anderen verwendeten Allergene konnte eine eher ungleiche Verteilung der klinischen Relevanz untereinander ermittelt werden. Die klinische Relevanz der jeweiligen Sensibilisierungen wird dabei durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst, welche vermutlich zumindest teilweise für die in der vorliegenden Studie dokumentierten unterschiedlich stark ausgeprägten Anteile klinisch relevanter Sensibilisierungen bei den verschiedenen Allergenen verantwortlich gemacht werden können.

Mehrere Faktoren könnten bei dieser ungleichen Verteilung der klinischen Relevanz beteiligt sein. Erstens könnten sich die Allergene in ihrer Allergenität unterscheiden (Zuberbier et al, 2004). Zweitens könnten die sich unterscheidenden klimatischen Faktoren in den teilnehmenden Ländern eine Rolle spielen und möglicherweise die

Pollenproduktion, Pollenverteilung und Pollenmenge beeinflussen (Dreborg S, 1989). Drittens müssen Selektionsfehler in Betracht gezogen werden: Die teilnehmenden Allergie-Zentren könnten aufgrund der Zugehörigkeit zu speziellen Abteilungen wie beispielsweise HNO- Zentren, Pneumologie- oder Dermatologie- Abteilungen, verschiedene Patientenpopulationen rekrutiert haben.

Zudem wurden in die Studie bevorzugt Patienten einbezogen, die von den Allergologen des jeweiligen Allergie-Zentrums als Personen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Leiden an allergischen Erkrankungen bewertet wurden. Somit kann diese Auswahl nicht als randomisierte Population betrachtet werden.

Die größte Korrelation zwischen klinisch relevanter Sensibilisierung für Olive findet mit allergischer Rhinitis und allergischem Asthma statt, während eine Cladosporidium-Sensibilisierung häufig mit atopischer Dermatitis vergesellschaftet ist und eine Sensibilisierung mit Parietaria zu Nahrungsmittelallergien tendiert. Die Korrelation zwischen einer Sensibilisierung gegenüber Olive und Erkrankungswahrscheinlichkeit an allergischer Rhinitis beziehungsweise allergischem Asthma wird in der Literatur durch eine Assoziation von den Olivenproteinen Ole e 2 and Ole e 10 mit diesen Erkrankungen vermutet (Quiralte et al, 2005/ 2007).

Eine diagnostisch erwiesene Sensibilisierung mit einem Allergen bei fehlenden klinischen Symptomen sollte nicht überbewertet werden. Ausschlaggebend für die Diagnose eines allergischen Asthmas, einer Nahrungsmittelallergie, einer atopischen Dermatitis oder einer allergischen Rhinitis sollte immer das klinische Bild sein, welches durch den Nachweis allergischer Reaktionen auf bestimmte Allergene gegebenenfalls unterstützt wird (Bruijnzeel-Koomen, CA., 2007).

#### 4.3 Sensibilisierungsanzahl und Erkrankungswahrscheinlichkeit

In der gegenwärtigen Studie wurden klinisch relevante Symptome der Patienten mit positivem Hauttestergebnissen in vier verschiedene Kategorien eingeteilt: Symptome einer allergischen Rhinitis, eines allergischen Asthmas, einer atopischen Dermatitis sowie einer Nahrungsmittelallergie. Einige Autoren haben bereits vermutet, dass sich mit steigender Zahl der Sensibilisierungen gegenüber inhalativen Allergenen die Wahrscheinlichkeit eine

allergische Rhinitis beziehungsweise ein Asthma zu entwickeln erhöht (Droste et al, 1996; Van Gysel et al, 2007; Ridolo et al, 2007; Govaere et al, 2007).

Ausführliche Studien liegen dazu aber noch nicht vor. In der vorliegenden Studie konnte demonstriert werden, dass sowohl Kinder als auch Erwachsene eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit aufweisen ein allergisches Asthma oder eine allergische Rhinitis zu erleiden sobald eine oder mehr Sensibilisierungen im Hautpricktest nachgewiesen wurden. Es wurde gezeigt, dass sich mit steigender Zahl der positiven Sensibilisierungen auch die Wahrscheinlichkeit an allergischer Rhinitis, allergischem Asthma, atopischer Dermatitis oder einer Nahrungsmittelallergie zu erkranken, erhöht. Dies unterstützt die Vermutungen der früheren Studien.

Außerdem konnte hier demonstriert werden, dass sich die Wahrscheinlichkeit an einer atopischen Dermatitis oder an einer Nahrungsmittelallergie zu leiden, erhöht wenn fünf oder mehr Sensibilisierungen, unabhängig von den Allergenen, in der Diagnostik ermittelt wurden. Diese Ergebnisse unterstützen weiter die Vermutung, dass der Begriff der Atopie eine Neigung beschreibt eine allergische Krankheit zu entwickeln und außerdem durch positive Pricktest- Reaktionen auf ein oder mehrere Allergene gefestigt wird (Röcken et al, 1998).

## 5 Zusammenfassung

Der Hautprick- Test nimmt in der Allergiediagnostik eine zentrale Rolle ein. Insbesondere durch die einfache Handhabung und gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse hat diese wenig invasive Methode deutliche Vorteile gegenüber anderen Testmethoden.

Das Ziel dieser Arbeit war es, durch europaweite Vereinheitlichung der Pricktest-Methodik vergleichbare Daten bezüglich der Sensibilisierung von 18 inhalativen Allergene sowie Daten bezüglich der klinischen Relevanz der jeweiligen Sensibilisierungen zu erheben.

An der Studie waren 17 Allergie- Zentren aus 14 verschiedenen Ländern Europas beteiligt. Es konnten Daten von insgesamt 3034 Patienten erhoben werden.

Erwartungsgemäß wurden hohe Sensibilisierungsraten für Pollen regional ansässiger Gewächse wie z.B. Birke in nördlichen Ländern Europas demonstriert. Unerwartete Sensibilisierungsraten zeigten sich für traditionell nicht in den entsprechenden Regionen ansässige Pflanzenpollen wie z.B. für Olive in nördlichen und mitteleuropäischen Ländern. Auch Ambrosiapollen zeigten unerwartet hohe Sensibilisierungsraten in mittel- und nordeuropäischen Staaten.

Als Gründe für die unerwartet hohen Sensibilisierungsraten gegenüber region-untypischer Allergen werden sowohl Kreuzsensibilisierungen z.B. gegenüber Esche im Fall von Olivenpollen als auch die erhöhte Mobilität von Reisenden innerhalb Europas diskutiert.

Außerdem konnte in der Studie gezeigt werden, dass die klinische Relevanz der jeweiligen Sensibilisierungen sowohl von der Art des getesteten Allergens als auch von dem Land, in welchem das Allergen getestet wurde, abhängt. Einige Allergene, wie zum Beispiel Gräser und Hausstaubmilben zeigen ähnliche klinische Relevanzraten in allen untersuchten Ländern, wohingegen die klinische Relevanz für andere Allergene in den verschiedenen Ländern teils deutliche Unterschiede zeigt.

Verschiedene Faktoren, wie zum Beispiel unterschiedliche klimatische Bedingungen in den einzelnen Ländern, welche zur Veränderung von Pollenproduktion und -menge beitragen können, könnten hier mitverantwortlich sein.

Als weiteres Ergebnis der Studie konnte mittels logistischer Regressionsanalyse gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit an einer Erkrankung des atopischen Formenkreises zu leiden, mit steigender Anzahl positiver Sensibilisierungen gegenüber inhalativen Allergenen signifikant ansteigt.

Zusammenfassend zeigt die hier vorgestellte Studie, dass eine Harmonisierung der Pricktest-Methodik in europäischen Allergiezentren nicht nur die Vergleichbarkeit von Pricktest-Ergebnissen ermöglicht sondern auch neue Sensibilisierungstrends aufzuzeigen vermag. Deswegen wäre die Einführung einer standardisierten Pricktestmethodik in allen europäischen Allergiezentren wünschenswert und ein erster Schritt zur Etablierung eines europäischen Überwachungssystems (surveillance systems) bezüglich der Sensibilisierungsraten inhalativer Allergene.

## 6 Veröffentlichungen zum Thema

Die in der vorliegenden Promotionsarbeit vorgestellte Studie wurde im Rahmen der folgenden vier Publikationen veröffentlicht:

Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bousquet-Rouanet L, Bousquet PJ, Bresciani M, Bruno A, Burney P, Canonica GW, Darsow U, Demoly P, Durham S, Fokkens WJ, Giavi S, Gjomarkaj M, Gramiccioni C, Haahtela T, Kowalski ML, Magyar P, Muraközi G, Orosz M, Papadopoulos NG, **Röhnelt C**, Stingl G, Todo-Bom A, von Mutius E, Wiesner A, Wöhrl S, Zuberbier T. 2009. GA(2)LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy*. 64(10):1498-506.

Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bousquet-Rouanet L, Bousquet PJ, Bresciani M, Bruno A, Canonica GW, Darsow U, Demoly P, Durham S, Fokkens WJ, Giavi S, Gjomarkaj M, Gramiccioni C, Haahtela T, Kowalski ML, Magyar P, Muraközi G, Orosz M, Papadopoulos NG, **Röhnelt C**, Stingl G, Todo-Bom A, von Mutius E, Wiesner A, Wöhrl S, Zuberbier T. 2009. GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy*. 64(10):1507-15.

Bousquet PJ, Burbach G, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet-Rouanet L, Demoly P, Bresciani M, Bruno A, Gjomarkaj M, Canonica GW, Darsow U, Durham S, Fokkens WJ, Giavi S, Gramiccioni C, Papadopoulos NG, Haahtela T, Kowalski ML, Magyar P, Muraközi G, Orosz M, **Röhnelt C**, Stingl G, Todo-Bom A, von Mutius E, Wiesner A, Wöhrl S, Bousquet J, Zuberbier T. 2009. GA(2)LEN skin test study III: minimum battery of test inhalant allergens needed in epidemiological studies in patients. *Allergy*. 64(11):1656-62.

Burbach GJ, Heinzerling LM, **Röhnelt C**, Bergmann KC, Behrendt H, Zuberbier T; GA(2)LEN study. 2009. Ragweed sensitization in Europe - GA(2)LEN study suggests increasing prevalence. *Allergy*. 64(4):664-5. Epub 2009 Feb 5.



## 7 Abkürzungsverzeichnis

GA <sup>2</sup> LEN:	Global allergy and asthma European network
EU:	Europäische Union
IgE:	Immunglobulin E
BE:	biologische Einheiten
HEP:	histamine equivalent prick
SBE:	standardisierte biologische Einheit
G/V:	Gewicht/Volumen
ml:	Milliliter
IR:	Reaktionsindex
IC:	Konzentrationsindex
SR:	Sensibilisierungsraten
POS:	positiv
PKR:	positiv, klinische Relevanz nicht inbegriffen
KI:	Konfidenzintervall
NSR:	Nicht standardisierte SR
aOR;	Odds Ratio
AT:	Österreich
BE:	Belgien
CH:	Schweiz
DE:	Deutschland
DK:	Dänemark
FI:	Finnland
FR:	Frankreich
GR:	Griechenland
HU:	Ungarn
IT:	Italien
NL:	Niederlande
PL:	Polen
PT:	Portugal
UK:	Großbritannien

## 8 Literaturverzeichnis

Ariano R, Berto P, Incorvaia C, Di Cara G, Boccardo R, La Grutta S, Puccinelli P, Frati F. 2009. Economic evaluation of sublingual immunotherapy vs. Symptomatic treatment in allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 103(3):254-9.

Beasley R., Crane J, Lai CK, Pearce N. 2000. Prevalence and aetiology of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 105:466-72.

Bousquet J, Guerin B, Hewitt B, Lim S, Michel FB. 1985. Allergy in the Mediterranean area. III: Cross reactivity among Oleaceae pollens. *Clin Allergy*;15(5):439-448.

Bruijnzeel-Koomen CA. 2007. The clinical picture ist he most important reason to screen fort he presence of allergen-specific IgE in children. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 151(41):2248-50. Dutch.

Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E. 1989. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch. Dis. Childhood.* 64:1452-56.

Dreborg S. 1989. The skin prick test in the diagnosis of atopic allergy. *J Am Acad Dermatol*;21(4 Pt 2):820-821.

Droste JH, Kerhof M, de Monchy JG, Schouten JP, Rijcken B. 1996. Association of skin test reactivity, specific IgE, total IgE, and eosinophils with nasal symptoms in a community-based population study. The Dutch ECRHS Group. *J Allergy Clin Immunol.* 97(4):922-32.

Frei T, Gassner E. 2008. Trends in prevalence of allergic rhinitis and correlation with pollen counts in Switzerland. *Int J Biometeorol*;52(8):841-7.

Gergen, PJ, Weiss KB. 1992. The increasing problem of asthma in the United states. *Am. Rev. Respir. Dis.* 146:823-24.

Gonzales EM, Villalba M, Rodriguez R. 2000. Allergenic cross-reactivity of olive pollen. *Allergy.* 55(7):658-63.

Govaere E, Van GD, Massa G, Verhamme KM, Doli E, De BF. 2007. The influence of age and gender on sensitization to aero-allergens. *Pediatr Allergy Immunol.* 18(8):671-678.

Heinzerling L, Frew AJ, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bresciani M, Carlsen KH, van Cauwenberge P, Darsow U, Fokkens WJ, Haahtela T, von Hoecke H, Jessberger B, Kowalski ML, Kopp T, Lahoz CN, Lodrup Carlsen KC, Papadopoulus NG, Ring J, Schmid-Grendelmeier P, Vignola AM, Wöhrl S, Zuberbier T. 2005. Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe- a survey from the GALEN network. *Allergy.* 60(10):1287-1300.

Hemmer W, Focke M, Wantke F, Gotz M, Jarisch R, Jager S, Gotz M. 2000. Ash (*Fraxinus excelsior*)-pollen allergy in central Europe: specific role of pollen panallergens and the major allergen of ash pollen, Fra e 1. *Allergy*;55(10):923-930.

Illi S, Garcia-Marcos L, Hernando V, Guillen JJ, Liese A, von Mutius E. 1998. Reproducibility of skin prick test results in epidemiologic studies: a comparison of two devices. *Allergy*;53(4):353-358.

Kjellman B, Gustafsson PM. 2000. Asthma from childhood to adulthood: asthma severity, allergies, sensitization, living conditions, gender influence and social consequences. *Respir Med.* 94(5):454-465.

Masoli M., Fabian D, Holt S, Beasley R. 2004. The global burden of asthma: Executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy.* 59:46-7.

Maziak W, Behrens T, Brasky TM. 2003. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Münster, Germany. *Allergy*. 58:572-579.

Niederberger V, Purohit A, Oster JP, Spitzauer S, Valenta R, Pauli G: The allergen profile of ash (*Fraxinus excelsior*) pollen. 2002. Cross-reactivity with allergens from various plant species. *Clin Exp Allergy*;32(6):933-941.

Quiralte J, Llanes E, Barral P, Arias de Saavedra JM, Sáenz de San Pedro B, Villalba M, Florido JF, Rodríguez R, Lahoz C, Cárdbaba B. 2005. Ole e 2 and Ole e 10: new clinical aspects and genetic restrictions in olive pollen allergy. *Allergy*. 60(3):360-5.

Quiralte J, Palacios L, Rodriguez R, Cardaba B, Arias de Saavedra JM, Villalba M, Florido JF, Lahoz C. 2007. Modelling diseases: the allergens of *Olea europaea* pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 17(1):24-30.

Rhodus R, Wickens K, Cheng S, Crane J. 2002. A comparison of two skin test methodologies and allergens from two different manufacturers. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 88:374-379.

Ridolo E, Albertini R, Giordano D, Soliani L, Usberti I, Dall'Aglio PP. 2007. Airborne pollen concentrations and the incidence of allergic asthma and rhinoconjunctivitis in northern Italy from 1992 to 2003. *Int Arch Allergy Immunol*. 142(2):151-157.

Röcken M, Schallreuter K, Renz H, Szentivanyi A. 1998. What exactly is “atopy”? *Exp Dermatol*. 7(2-3):97-104.

Sennhauser FH, Braun-Fahrländer C, Wildhaber JH. 2005. The burden of asthma in children: a European perspective. *Paediatr. Respir. Rev*. 6(1):2-7.

The European Surveillance System of Contact Allergies (ESSCA): results of patch testing the standard series, 2004. 2008. *J Eur Acad Dermatol Venereol*;22(2):174-181.

Van Gysel D, Govaere E, Verhamme K, Doli E, De Baets F. 2007. The influence of bedroom environment on sensitization and allergic symptoms in schoolchildren. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 17(4) :227-35.

Webber CM, England RW. 2010. Oral allergy syndrome: a clinical diagnostic and therapeutic challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 104(2):101-8.

Wieringa MH, Vermeire PA, Brunekreef B, Weyler JJ. 2001. Increased occurrence of asthma and allergy: critical appraisal of studies using allergic sensitization, bronchial hyper-responsiveness and lung function measurements. *Clin. Exp. Allergy*. 31:1553-1563.

Wöhrl S, Radon K, Ring J, Moritz K, Akdis C, Burney P, Van Cauwenberge P, Bousquet J, Zuberbier T. 2009. GA<sup>2</sup>LEN (Global Allergy and Asthma European Network), the perspective of the German speaking centers. *Wien Klin Wochenschr*; 121(17-18):589-97.

Zöllner IK, Weiland SK, Piechotowski I. 2005. No increase in the prevalence of asthma, allergies, and atopic sensitisation among children in Germany. 1992-2001. *Thorax*. 60:545-48.

Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T, Roehr CC, Bergmann KE, Niggemann B. 2004. Prevalence of adverse reactions to food in Germany – a population study. *Allergy*;59(3):338-345.

*Tabelle 1 Alter- und Geschlechtsverteilung  
der Studienpopulation*

<b>Geschlecht</b>	<b>Alter (in Jahren)</b>	<b>Anteil</b>
Männlich	≤ 29	0.20531
Männlich	30-59	0.18523
Männlich	≥ 60	0.04113
Weiblich	≤ 29	0.21600
Weiblich	30-59	0.27396
Weiblich	≥ 60	0.07837
		Σ1.00000

## Abbildung 2 Einverständniserklärung der an der Studie teilnehmenden Patienten

Patienten-ID:  
Zentrum-Nr:

# Einwilligungserklärung

GA<sup>2</sup>LEN Hautpricktest- Studie: Studie zur Untersuchung der Sensibilisierung gegenüber inhalativen Allergenen.

Leitender Prüfarzt: Dr. med. Lucie Heinzerling

Bei Zustimmung kreuzen  
Sie bitte die Felder an.  
Bei Ablehnung streichen  
Sie bitte die Felder durch.

1. Ich bestätige, dass ich die Patienteninformation (Version vom 20/03/06) für die o.g. Studie gelesen und verstanden habe und meine Fragen vollständig beantwortet wurden.
2. Ich weiß, dass meine Teilnahme freiwillig ist und dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann, ohne dass dies Auswirkungen auf meine medizinische Betreuung oder die mir zustehenden Rechte hat.
3. Ich weiß, dass meiner Person ein Pricktest unterzogen wird und meine Daten verschlüsselt der Studie dienen.
4. Ich willige ein, an der oben genannten Studie teilzunehmen.

\_\_\_\_\_  
Name des Patient

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

\_\_\_\_\_  
Name der Person, die die  
Einwilligung entgegennimmt  
(wenn andere als Prüfarzt)

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

\_\_\_\_\_  
Prüfarzt

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

### Abbildung 3      *Protokoll zur Pricktestdurchführung*

#### Protocol for Pan-European Skin prick test

To be able to compare the results from the skin prick test, methods have to be the same in all centres. To make this possible the following points have to be observed:

1) A standard list of allergens will be used in all centres. Each subject will be skin tested using the following panel of allergens:

- |                     |                                    |
|---------------------|------------------------------------|
| 1) Histamine        | 11) Ambrosia                       |
| 2) Negative control | 12) Alternaria                     |
| 3) Hazel            | 13) Cladosporium                   |
| 4) Alder            | 14) Aspergillus                    |
| 5) Birch            | 15) Parietaria                     |
| 6) Plane            | 16) Cat                            |
| 7) Cypress          | 17) Dog                            |
| 8) Grass mix        | 18) Dermatophagoides pteronyssinus |
| 9) Olive            | 19) Dermatophagoides farinae       |
| 10) Artemisia       | 20) Blatella                       |

Positive control: histamine 1:100

Negative control: diluent

2) Skin test solutions must be stored at +2- +8°C when not in use

3) Place a clean test grid on volar surface of the forearm and fix with tape. Mark the orientation of the grid on the subject's arm.

4) Place a small drop of each skin testing solution in the centre of each grid square. Apply the skin test allergens in the same order during each test.

5) Press the lancet through the drop against the skin for at least 1 second. Always apply the same pressure. The skin should not be broken to the extent that blood is drawn.

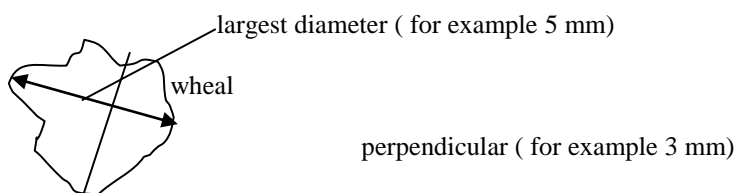
6) Use a new lancet for each allergen.

7) Remove the skin test grid. Blot any excess solution with a tissue taking care not to cross- contaminate the tests.

8) Set the timer alarm and read the results after 15 minutes.

9) Measure the largest and the perpendicular diameter of the wheal of each of the allergens.

Calculate the value: Largest + perpendicular diameter/2 (for example (5+3)/2=4). Document the patient's data.



10) Assess the relevance of each of the positively tested allergens (0= No relevance; 1=relevant; 2=former relevance; 3=unknown).



Abbildung 4 Tabelle der Datenerfassung

## GA<sup>2</sup>LEN Skin prick test panel – inhalant allergens

Zentrumsnummer: \_\_\_\_\_ Patient: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

- Jemals gehabt
- Intermittierende allergische Rhinitis (Symptome < 4Tage/ Woche oder < 4Wochen)
  - Persistierende allergische Rhinitis (Symptome > 4Tage/Woche und > 4Wochen)
  - Atopische Dermatitis
  - Allergisches Asthma
  - Nahrungsmittelallergie/Orales Allergiesyndrom
  - keine Symptome
- Saison der Symptome
- Januar - März
  - April - Juni
  - Juli - September
  - Oktober - Dezember
  - ganzes Jahr
  - nicht saisonal bedingte Symptome
- Derzeit keine Symptome einer allergischen Rhinitis/Asthma, atopischen Dermatitis

### Atopene 610 – GA2LEN

<b>Allergen</b>	<b>Grösster und dazu senkrechter Durchmesser Ø (mm) der Quaddel nach 15 Min /2</b>	<b>Relevanz *</b>				<b>Bemerkungen</b>
		<b>Nicht relevant</b>	<b>Relevant</b>	<b>Früher relevant</b>	<b>Unbekannt</b>	
1. Histamin						
2. Negative Kontrolle						
3. Hasel (Hazel)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4. Erle (Alder)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5. Birke (Birch)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6. Platane (Plane)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7. Zypresse (Cypress)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
8. Gras (grass mix)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
9. Olive		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
10. Beifuß (Artemisia)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
11. Ambrosia		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
12. Alternaria		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
13. Cladosporium		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
14. Aspergillus		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
15. Glaskraut (Parietaria)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
16. Katze (Cat)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
17. Hund (Dog)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
18. Derm. pteronyssinus		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
19. Derm. Farinae		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
20. Schabe (Blatella)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

\*Nur bei positivem Testergebnis ausfüllen. Nicht relevant: Keine diesbezüglichen allergischen Symptome/ Relevant: Diesbezügliche Allergische Symptome/ Früher relevant: Ehemals diesbezügliche allergische Symptome

Tabelle 5, Teil 1

Allergen	Land	SR	KR	95% KI	%KR/SR	Allergen	Land	SR	KR	95% KI	%KR/SR
<b>Outdoor</b>											
Hasel	Österreich	22,7	<b>13,3</b>	(8,2; 18,4)	<b>58,6</b>	Platane	Österreich	4,1	<b>0</b>	(0,0; 1,5)	<b>0</b>
	Belgien	16,6	<b>13,5</b>	(8,6; 18,4)	<b>81,3</b>		Belgien	1,2	<b>0,9</b>	(0,0; 2,5)	<b>75</b>
	Schweiz	51,7	<b>24,8</b>	(18,0;32,7)	<b>48</b>		Schweiz	3,4	<b>2,1</b>	(0,4; 5,9)	<b>61,8</b>
	Deutschland	35,9	<b>32,4</b>	(27,4;37,8)	<b>90,3</b>		Deutschland	5,3	<b>2,3</b>	(0,6; 4,0)	<b>43,4</b>
	Dänemark	49,4	<b>37,8</b>	(30,8;44,9)	<b>76,5</b>		Dänemark	8,9	<b>6,2</b>	(2,2; 10,2)	<b>69,7</b>
	Finnland	24,7	<b>22,9</b>	(16,4;29,4)	<b>92,7</b>		Finnland	0,9	<b>0,9</b>	(0,0; 2,5)	<b>100</b>
	Frankreich	11,9	<b>7,4</b>	(3,8; 11,0)	<b>62,2</b>		Frankreich	7,6	<b>2,7</b>	(0,4; 4,9)	<b>35,5</b>
	Griechenland	10,3	<b>6,5</b>	(3,6; 10,7)	<b>63,1</b>		Griechenland	6,5	<b>4,2</b>	(1,9; 7,8)	<b>64,6</b>
	Ungarn	20,2	<b>15,9</b>	(11,3;20,5)	<b>78,7</b>		Ungarn	7	<b>5,2</b>	(2,5; 7,8)	<b>74,3</b>
	Italien	9,3	<b>7,2</b>	(3,9; 10,6)	<b>77,4</b>		Italien	3,2	<b>2,5</b>	(0,3; 4,6)	<b>78,1</b>
	Niederlande	24,8	<b>24,4</b>	(19,2;29,6)	<b>98,4</b>		Niederlande	4,7	<b>3,8</b>	(1,5; 6,1)	<b>80,9</b>
	Polen	22,3	<b>13,3</b>	(8,3; 18,3)	<b>59,6</b>		Polen	4	<b>2,4</b>	(0,5; 4,4)	<b>60</b>
	Portugal	7,4	<b>3,9</b>	(1,1; 6,8)	<b>52,7</b>		Portugal	7	<b>6,4</b>	(1,9; 10,9)	<b>91,4</b>
	Großbritannien	15,9	<b>10,3</b>	(5,6; 17,0)	<b>64,8</b>		Großbritannien	15,9	<b>11,9</b>	(6,8; 18,9)	<b>74,8</b>
Erle	Österreich	21,8	<b>12,4</b>	(7,6; 17,2)	<b>56,9</b>	Zypersese	Österreich	1,5	<b>0,3</b>	(0,0; 1,0)	<b>20</b>
	Belgien	16,1	<b>14,3</b>	(9,3; 19,4)	<b>88,8</b>		Belgien	2	<b>1,2</b>	(0,0; 2,7)	<b>60</b>
	Schweiz	44,1	<b>22,8</b>	(16,2;30,5)	<b>51,7</b>		Schweiz	1,4	<b>1,4</b>	(0,2; 4,9)	<b>100</b>
	Deutschland	34,8	<b>31,7</b>	(26,4;37,1)	<b>91,1</b>		Deutschland	2,8	<b>0,8</b>	(0,0; 1,6)	<b>28,8</b>
	Dänemark	47	<b>36,2</b>	(29,1;43,2)	<b>77</b>		Dänemark	5,8	<b>3,7</b>	(0,7; 6,8)	<b>63,8</b>
	Finnland	26,3	<b>24,6</b>	(17,9;31,3)	<b>93,5</b>		Finnland	0	<b>0</b>	(0,0; 1,5)	<b>0</b>
	Frankreich	10,4	<b>4,8</b>	(1,9; 7,7)	<b>46,2</b>		Frankreich	8,7	<b>5,3</b>	(2,2; 8,4)	<b>60,9</b>
	Griechenland	8,4	<b>6,5</b>	(3,6; 10,7)	<b>77,4</b>		Griechenland	5,6	<b>3,7</b>	(1,6; 7,2)	<b>66,1</b>
	Ungarn	16	<b>12,3</b>	(8,2; 16,4)	<b>76,9</b>		Ungarn	2,9	<b>2,9</b>	(0,9; 4,9)	<b>100</b>
	Italien	3,1	<b>2,3</b>	(0,3; 4,4)	<b>74,2</b>		Italien	8,1	<b>6</b>	(2,9; 9,1)	<b>74,1</b>
	Niederlande	24,5	<b>24,2</b>	(19,0;29,4)	<b>98,8</b>		Niederlande	1,5	<b>1,5</b>	(0,0; 2,9)	<b>100</b>
	Polen	22,8	<b>13,6</b>	(8,5; 18,6)	<b>59,6</b>		Polen	1,2	<b>0,8</b>	(0,0; 2,0)	<b>66,7</b>
	Portugal	6,8	<b>4,4</b>	(1,5; 7,4)	<b>64,7</b>		Portugal	5,1	<b>2,8</b>	(0,4; 5,2)	<b>54,9</b>
	Großbritannien	16,7	<b>11,1</b>	(6,2; 17,9)	<b>66,5</b>		Großbritannien	11,1	<b>8,7</b>	(4,4; 15,1)	<b>78,4</b>
Birke	Österreich	19,4	<b>9,5</b>	(5,1; 13,9)	<b>49</b>	Olive	Österreich	13,3	<b>5,9</b>	(2,5; 9,4)	<b>44,4</b>
	Belgien	17,6	<b>13,9</b>	(9,0; 18,9)	<b>79</b>		Belgien	4	<b>3,4</b>	(0,7; 6,1)	<b>85</b>
	Schweiz	50,3	<b>43,4</b>	(35,2;51,9)	<b>86,3</b>		Schweiz	45,5	<b>32,4</b>	(24,9;40,7)	<b>71,2</b>
	Deutschland	37,6	<b>34,1</b>	(28,7;39,5)	<b>90,7</b>		Deutschland	9,7	<b>4,9</b>	(2,3; 7,6)	<b>50,5</b>
	Dänemark	57,4	<b>49,1</b>	(41,4;56,7)	<b>85,5</b>		Dänemark	9,1	<b>9,1</b>	(4,7; 13,5)	<b>100</b>
	Finnland	34	<b>30</b>	(23,0;37,0)	<b>88,2</b>		Finnland	2	<b>1</b>	(0,0; 2,8)	<b>50</b>
	Frankreich	8,4	<b>4</b>	(1,3; 6,6)	<b>47,6</b>		Frankreich	18,2	<b>8,9</b>	(4,9; 12,9)	<b>48,9</b>
	Griechenland	9,8	<b>5,1</b>	(2,6; 9,0)	<b>52</b>		Griechenland	35	<b>29,9</b>	(23,9;36,5)	<b>85,4</b>
	Ungarn	20,1	<b>16,2</b>	(11,6;20,8)	<b>80,6</b>		Ungarn	14,4	<b>12,1</b>	(8,0; 16,3)	<b>84</b>
	Italien	9,4	<b>7,7</b>	(4,1; 11,2)	<b>81,9</b>		Italien	23,2	<b>23</b>	(17,4;28,5)	<b>99,1</b>
	Niederlande	26,9	<b>26,5</b>	(21,2;31,8)	<b>98,5</b>		Niederlande	12,3	<b>11,9</b>	(7,9; 16,0)	<b>96,7</b>
	Polen	27,7	<b>19,6</b>	(14,0;25,2)	<b>70,8</b>		Polen	2,7	<b>2</b>	(0,3; 3,7)	<b>74,1</b>
	Portugal	6,8	<b>4,4</b>	(1,4; 7,3)	<b>64,7</b>		Portugal	21,3	<b>17,9</b>	(11,8;24,0)	<b>84</b>
	Großbritannien	19	<b>11,9</b>	(6,8; 18,9)	<b>62,6</b>		Großbritannien	15,1	<b>12,7</b>	(7,4; 19,8)	<b>84,1</b>

Tabelle 5 Klinische Relevanzen der Sensibilisierungsraten der Outdoor- Allergene der getesteten nordischen und südlichen Bäume

Tabelle 5, Teil 2

Allergen	Land	SR	KR	95% KI	%KR/SR	Allergen	Land	SR	KR	95% KI	%KR/SR
Outdoor											
Ambrosia	Österreich	8,5	<b>5,3</b>	(1,8; 8,9)	<b>62,4</b>	Alternaria	Österreich	6,5	<b>2,6</b>	(0,0; 5,2)	<b>40</b>
	Belgien	3	<b>3</b>	(0,3; 5,7)	<b>100</b>		Belgien	5,3	<b>4,9</b>	(1,8; 8,1)	<b>92,5</b>
	Schweiz	18,6	<b>9,7</b>	(5,4; 15,7)	<b>52,2</b>		Schweiz	5,5	<b>4,1</b>	(1,5; 8,8)	<b>74,5</b>
	Deutschland	14,4	<b>9,3</b>	(5,6; 13,0)	<b>64,6</b>		Deutschland	11	<b>7,9</b>	(4,7; 11,2)	<b>71,8</b>
	Dänemark	17,1	<b>14,3</b>	(8,6; 20,1)	<b>83,6</b>		Dänemark	8,2	<b>8,2</b>	(4,0; 12,3)	<b>100</b>
	Finnland	2,3	<b>1,4</b>	(0,0; 2,9)	<b>60,9</b>		Finnland	2	<b>1,5</b>	(0,0; 3,4)	<b>75</b>
	Frankreich	9	<b>4,5</b>	(1,6; 7,4)	<b>50</b>		Frankreich	10,3	<b>4,2</b>	(1,4; 7,0)	<b>40,8</b>
	Griechenland	11,7	<b>5,1</b>	(2,6; 9,0)	<b>43,6</b>		Griechenland	23,8	<b>18,7</b>	(13,7;24,6)	<b>78,6</b>
	Ungarn	53,8	<b>49,7</b>	(43,6;55,9)	<b>92,4</b>		Ungarn	18,6	<b>10,4</b>	(6,6; 14,3)	<b>55,9</b>
	Italien	3,5	<b>3,1</b>	(0,8; 5,4)	<b>88,6</b>		Italien	3,5	<b>3</b>	(0,8; 5,2)	<b>85,7</b>
	Niederlande	18,6	<b>16,7</b>	(12,1;21,3)	<b>89,8</b>		Niederlande	5,5	<b>5,5</b>	(2,7; 8,3)	<b>100</b>
	Polen	10,8	<b>5,4</b>	(1,8; 9,0)	<b>50</b>		Polen	6,2	<b>3,5</b>	(1,3; 5,7)	<b>56,5</b>
	Portugal	12,4	<b>10,8</b>	(6,3; 15,3)	<b>87,1</b>		Portugal	8,5	<b>7,3</b>	(3,6; 11,0)	<b>85,9</b>
	Großbritannien	7,9	<b>7,1</b>	(3,3; 13,1)	<b>89,9</b>		Großbritannien	0,8	<b>0</b>	(0,0; 2,3)	<b>0</b>
Artemisia	Österreich	10,6	<b>6,9</b>	(2,8; 11,0)	<b>65,1</b>	Clado- sporidium	Österreich	1,1	<b>0</b>	(0,0; 1,5)	<b>0</b>
	Belgien	4,7	<b>4,7</b>	(1,4; 8,1)	<b>100</b>		Belgien	0,8	<b>0,4</b>	(0,0; 1,2)	<b>50</b>
	Schweiz	17,2	<b>6,2</b>	(2,9; 11,5)	<b>36</b>		Schweiz	0,7	<b>0,7</b>	(0,0; 3,8)	<b>100</b>
	Deutschland	22,5	<b>19,1</b>	(14,4;23,7)	<b>84,9</b>		Deutschland	8	<b>4,4</b>	(1,8; 7,1)	<b>55</b>
	Dänemark	28,3	<b>23,8</b>	(16,8;30,7)	<b>84,1</b>		Dänemark	7,9	<b>7</b>	(2,9; 11,1)	<b>88,6</b>
	Finnland	17,6	<b>13</b>	(7,8; 18,2)	<b>73,9</b>		Finnland	0,5	<b>0,5</b>	(0,0; 1,3)	<b>100</b>
	Frankreich	10,7	<b>3,5</b>	(1,0; 6,1)	<b>32,7</b>		Frankreich	3,4	<b>0</b>	(0,0; 1,5)	<b>0</b>
	Griechenland	16,9	<b>11,7</b>	(7,7; 16,8)	<b>69,2</b>		Griechenland	7	<b>5,1</b>	(2,6; 9,0)	<b>72,9</b>
	Ungarn	44,3	<b>38,8</b>	(32,7;45,0)	<b>87,6</b>		Ungarn	12,8	<b>8,5</b>	(4,8; 12,2)	<b>66,4</b>
	Italien	6,7	<b>5,8</b>	(2,7; 8,9)	<b>86,6</b>		Italien	0	<b>0</b>	(0,0; 1,3)	<b>0</b>
	Niederlande	6,2	<b>5,8</b>	(2,9; 8,7)	<b>93,5</b>		Niederlande	3,9	<b>3,9</b>	(1,6; 6,2)	<b>100</b>
	Polen	26,2	<b>14,9</b>	(9,6; 20,2)	<b>56,9</b>		Polen	1,8	<b>0,4</b>	(0,0; 1,1)	<b>22,2</b>
	Portugal	16,3	<b>14,6</b>	(8,8; 20,5)	<b>89,6</b>		Portugal	10,3	<b>7,4</b>	(3,1; 11,7)	<b>71,8</b>
	Großbritannien	5,6	<b>3,2</b>	(0,9; 7,9)	<b>57,1</b>		Großbritannien	7,1	<b>5,6</b>	(2,3; 11,1)	<b>78,9</b>
Parietaria	Österreich	2	<b>1</b>	(0,0; 2,4)	<b>50</b>	Gräser	Österreich	30,8	<b>20,2</b>	(14,3;26,1)	<b>65,6</b>
	Belgien	1,4	<b>0,7</b>	(0,0; 1,9)	<b>50</b>		Belgien	25,5	<b>24,5</b>	(18,4;30,6)	<b>96,1</b>
	Schweiz	2,1	<b>0,7</b>	(0,0; 3,8)	<b>33,3</b>		Schweiz	78,6	<b>71</b>	(62,9;78,3)	<b>90,3</b>
	Deutschland	6,9	<b>3,9</b>	(1,3; 6,4)	<b>56,5</b>		Deutschland	37,9	<b>34,1</b>	(28,7;39,5)	<b>90</b>
	Dänemark	5,6	<b>4,9</b>	(1,4; 8,5)	<b>87,5</b>		Dänemark	69,9	<b>64</b>	(56,9;71,1)	<b>91,6</b>
	Finnland	0,9	<b>0,9</b>	(0,0; 2,1)	<b>100</b>		Finnland	23,8	<b>18,5</b>	(11,9;25,1)	<b>77,7</b>
	Frankreich	6,5	<b>3,6</b>	(1,0; 6,2)	<b>55,4</b>		Frankreich	26,4	<b>19,3</b>	(13,7;24,8)	<b>73,1</b>
	Griechenland	24,8	<b>20,6</b>	(15,4;26,6)	<b>83,1</b>		Griechenland	49,5	<b>42,3</b>	(35,5;49,2)	<b>85,5</b>
	Ungarn	3,1	<b>2</b>	(0,0; 4,0)	<b>64,5</b>		Ungarn	40,6	<b>37,3</b>	(31,3;43,3)	<b>91,9</b>
	Italien	33,2	<b>30,7</b>	(24,5;36,8)	<b>92,5</b>		Italien	19,5	<b>18,6</b>	(13,4;23,7)	<b>95,4</b>
	Niederlande	8,7	<b>8,7</b>	(5,2; 12,1)	<b>100</b>		Niederlande	35,5	<b>34,4</b>	(28,8;40,1)	<b>96,9</b>
	Polen	3	<b>2,2</b>	(0,0; 4,6)	<b>73,3</b>		Polen	38	<b>30,8</b>	(24,5;37,1)	<b>81,1</b>
	Portugal	17,5	<b>14,7</b>	(9,6; 19,8)	<b>84</b>		Portugal	34,4	<b>31,6</b>	(24,6;38,6)	<b>91,9</b>
	Großbritannien	17,5	<b>16,7</b>	(10,6;24,3)	<b>95,4</b>		Großbritannien	54	<b>50,8</b>	(41,7;59,89)	<b>94,1</b>

Tabelle 5 Klinische Relevanzen der Sensibilisierungsraten der Outdoor- Allergene von Kräutern und Pilzen

Tabelle 5, Teil 3

Allergen	Land	SR	KR	95% KI	%KR/SR	Allergen	Land	SR	KR	95% KI	%KR/SR
Indoor											
Katze	Österreich	16,8	<b>11,5</b>	(6,7; 16,3)	<b>68,5</b>	Dermatoph. pteronyss.	Österreich	24,6	<b>12,6</b>	(7,9; 17,3)	<b>51,2</b>
	Belgien	18,4	<b>18,1</b>	(12,6;23,7)	<b>98,4</b>		Belgien	29,9	<b>29,9</b>	(24,9;38,0)	<b>100</b>
	Schweiz	42,1	<b>24,8</b>	(18,0;32,7)	<b>58,9</b>		Schweiz	24,8	<b>22,1</b>	(15,6;29,7)	<b>89,1</b>
	Deutschland	28,1	<b>23,6</b>	(18,6;28,5)	<b>84</b>		Deutschland	23,5	<b>17</b>	(12,6;21,4)	<b>72,3</b>
	Dänemark	49,3	<b>32</b>	(24,9;39,1)	<b>64,9</b>		Dänemark	51,5	<b>40,9</b>	(33,5;48,4)	<b>79,4</b>
	Finnland	30,4	<b>26,2</b>	(19,3;33,2)	<b>86,2</b>		Finnland	16,8	<b>15,2</b>	(9,4; 21,0)	<b>90,5</b>
	Frankreich	23	<b>14,8</b>	(9,8; 19,7)	<b>64,3</b>		Frankreich	38,1	<b>29,2</b>	(22,9;35,4)	<b>76,6</b>
	Griechenland	29,4	<b>15,4</b>	(10,9;21,0)	<b>52,4</b>		Griechenland	32,7	<b>26,2</b>	(20,4;32,6)	<b>80,1</b>
	Ungarn	32,5	<b>22,6</b>	(17,3;28,0)	<b>69,5</b>		Ungarn	31,3	<b>26,1</b>	(20,7;31,5)	<b>83,4</b>
	Italien	21,3	<b>17,6</b>	(12,7;22,4)	<b>82,6</b>		Italien	38,9	<b>34,7</b>	(28,5;40,8)	<b>89,2</b>
	Niederlande	18,5	<b>18,5</b>	(13,7;23,3)	<b>100</b>		Niederlande	29	<b>29</b>	(23,5;34,6)	<b>100</b>
	Polen	23,8	<b>16,3</b>	(11,0;21,6)	<b>68,5</b>		Polen	22,2	<b>16,8</b>	(11,8;21,8)	<b>75,7</b>
	Portugal	25,4	<b>15</b>	(9,9; 20,0)	<b>59,1</b>		Portugal	68,8	<b>65,3</b>	(58,2;72,5)	<b>94,9</b>
	Großbritannien	31,7	<b>27,8</b>	(20,2;36,5)	<b>87,7</b>		Großbritannien	39,7	<b>31,7</b>	(23,7;40,6)	<b>79,8</b>
Hund	Österreich	16,1	<b>8,8</b>	(4,7; 13,0)	<b>54,7</b>	Dermatoph. farinae	Österreich	20,5	<b>11,4</b>	(7,0; 15,7)	<b>55,6</b>
	Belgien	17,8	<b>15</b>	(9,8; 20,2)	<b>84,3</b>		Belgien	26,4	<b>26,4</b>	(21,5;34,2)	<b>100</b>
	Schweiz	23,4	<b>13,1</b>	(8,1; 19,7)	<b>56</b>		Schweiz	26,9	<b>22,1</b>	(15,6;29,7)	<b>82,2</b>
	Deutschland	27,4	<b>18</b>	(13,5;22,5)	<b>65,7</b>		Deutschland	21,1	<b>16,1</b>	(11,8;20,5)	<b>76,3</b>
	Dänemark	56	<b>29,4</b>	(22,4;36,4)	<b>52,5</b>		Dänemark	51,8	<b>40,7</b>	(33,2;48,1)	<b>78,6</b>
	Finnland	36,5	<b>24,6</b>	(17,9;31,4)	<b>67,4</b>		Finnland	15,5	<b>13,9</b>	(8,5; 19,4)	<b>89,7</b>
	Frankreich	24,6	<b>14,2</b>	(9,3; 19,1)	<b>57,7</b>		Frankreich	31,8	<b>28,8</b>	(22,6;35,0)	<b>90,6</b>
	Griechenland	29,1	<b>10,8</b>	(7,0; 15,8)	<b>37,1</b>		Griechenland	26,6	<b>22,9</b>	(17,4;29,1)	<b>86,1</b>
	Ungarn	32,8	<b>20,8</b>	(15,6;26,0)	<b>63,4</b>		Ungarn	26,3	<b>20,6</b>	(15,5;25,7)	<b>78,3</b>
	Italien	17,4	<b>13,4</b>	(9,2; 17,6)	<b>77</b>		Italien	35,1	<b>31,9</b>	(25,8;37,9)	<b>90,9</b>
	Niederlande	29,9	<b>28,3</b>	(22,9;33,8)	<b>94,6</b>		Niederlande	30,9	<b>30,6</b>	(25,0;36,2)	<b>99</b>
	Polen	34,7	<b>12,3</b>	(7,3; 17,4)	<b>35,4</b>		Polen	19,1	<b>15,3</b>	(10,4;20,2)	<b>80,1</b>
	Portugal	20,7	<b>7,7</b>	(3,3; 12,2)	<b>37,2</b>		Portugal	68	<b>63,5</b>	(56,3;70,8)	<b>93,4</b>
	Großbritannien	21,4	<b>15,9</b>	(10,0;23,4)	<b>74,3</b>		Großbritannien	34,9	<b>31</b>	(23,0;39,8)	<b>88,8</b>
Aspergillus	Österreich	0,5	<b>0,5</b>	(0,0; 1,3)	<b>100</b>	Blatella	Österreich	4	<b>2,2</b>	(0,0; 4,5)	<b>55</b>
	Belgien	2,4	<b>1,7</b>	(0,0; 3,7)	<b>70,8</b>		Belgien	2,1	<b>1,4</b>	(0,0; 3,0)	<b>66,7</b>
	Schweiz	2,1	<b>2,1</b>	(0,4; 5,9)	<b>100</b>		Schweiz	1,8	<b>0,9</b>	(0,0; 4,8)	<b>50</b>
	Deutschland	6,2	<b>3,7</b>	(1,3; 6,1)	<b>59,7</b>		Deutschland	12	<b>6,8</b>	(3,7; 9,9)	<b>56,7</b>
	Dänemark	4,8	<b>4,3</b>	(0,8; 7,8)	<b>89,6</b>		Dänemark	11,1	<b>10,7</b>	(5,4; 16,1)	<b>96,4</b>
	Finnland	2,5	<b>1,5</b>	(0,0; 3,1)	<b>60</b>		Finnland	10	<b>3,6</b>	(1,3; 5,8)	<b>36</b>
	Frankreich	4,3	<b>0,5</b>	(0,0; 1,6)	<b>11,6</b>		Frankreich	11,4	<b>8</b>	(4,2; 11,9)	<b>70,2</b>
	Griechenland	10,3	<b>5,6</b>	(2,9; 9,6)	<b>54,4</b>		Griechenland	9,8	<b>7</b>	(4,0; 11,3)	<b>71,4</b>
	Ungarn	2,5	<b>1,5</b>	(0,0; 2,9)	<b>60</b>		Ungarn	4,6	<b>0,6</b>	(0,0; 1,8)	<b>13</b>
	Italien	0,4	<b>0</b>	(0,0; 0,0)	<b>0</b>		Italien	3,4	<b>3</b>	(0,8; 5,2)	<b>88,2</b>
	Niederlande	4,6	<b>4,6</b>	(2,0; 7,2)	<b>100</b>		Niederlande	8,8	<b>8,8</b>	(5,3; 12,3)	<b>100</b>
	Polen	4,8	<b>2,8</b>	(0,1; 5,5)	<b>58,3</b>		Polen	8,2	<b>6,8</b>	(3,4; 10,2)	<b>82,9</b>
	Portugal	6,9	<b>3,5</b>	(0,8; 6,1)	<b>50,7</b>		Portugal	33,4	<b>21</b>	(14,5;27,5)	<b>62,9</b>
	Großbritannien	7,9	<b>7,1</b>	(3,3; 13,1)	<b>89,9</b>		Großbritannien	0,8	<b>0</b>	(0,0; 2,3)	<b>0</b>

Tabelle 5 Klinische Relevanzen der Sensibilisierungsraten gegenüber der Indoor-Allergene von Haustierhaaren, Pilzen, Spinnen- und Insektentieren

Ich danke Herrn PD Dr. med. G. Burbach und Herrn Prof. Dr. med. Torsten Zuberbier herzlich für die Überlassung des Themas und insbesondere für die Unterstützung während des Verfassens dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt dabei neben PD Dr. Burbach auch PD Dr. L. Heinzerling, durch die ich bei diesem Projekt mitwirken konnte, für die geduldige und engagierte Betreuung.

Außerdem möchte ich allen PatientInnen, die einer Teilnahme an dieser Studie zugestimmt haben, sowie den teilnehmenden Zentren für Ihre Zusammenarbeit danken.

Nicht zuletzt geht mein ganz besonderer Dank an meine Mutter Ingrid Röhnelt, meinen Bruder Dr. Tobias Röhnelt sowie meinen Partner Hakan Isik, die mir während des Studiums sowie dieser Arbeit immer unterstützend zur Seite standen.

## **Erklärung**

„Ich, Claudia Röhnelt, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Sensibilisierung gegenüber inhalativen Allergenen und deren klinische Relevanz in Europa“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

06.02.2012

C. Röhnelt