

Aus dem Institut für Arbeitsmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Testleistung der Allergen-spezifischen Immunglobulin E-
Messung im Serum für die Diagnostik des beruflich bedingten
Asthmas

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Harald Lux
aus Düsseldorf

Datum der Promotion: 13.12.2019

INHALTSVERZEICHNIS

1. KURZFASSUNG AUF ENGLISCH	1
2. KURZFASSUNG AUF DEUTSCH	2
3. FORSCHUNGSSTAND	3
4. METHODIK	7
5. WESENTLICHE NEUE ERGEBNISSE	13
6. KLINISCHE ANWENDUNGEN	20
7. WEITERFÜHRENDE WISSENSCHAFTLICHE FRAGESTELLUNGEN	21
8. LITERATURVERZEICHNIS	25
9. AUSFÜHRLICHE ANTEILSERKLÄRUNG AN DER ERFOLGTEN PUBLIKATION	30
10. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	31
11. AUSZUG AUS DER JOURNAL SUMMARY LIST	32
12. PUBLIKATION	34
HAUPTARTIKEL.....	34
APPENDIX 1	44
APPENDIX 2	85
APPENDIX 3	139
13. LEBENS LAUF	147
14. PUBLIKATIONS LISTE	149
15. DANKSAGUNG	150

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: SCHEMA ZUR FUNKTIONSWEISE DER SIGE TEST-METHODEN RAST UND CAP	6
ABBILDUNG 2: PRISMA-FLUSSDIAGRAMM¹	14
ABBILDUNG 3: SEPARAT GESCHÄTZTE SENSITIVITÄT FÜR GETREIDEMEHLE, ENZYME UND DIISOCYANATE¹	18

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CAP	Carrier Polymer System, fluoreszenzmarkierter Immunoassay mit kapsuliertem Polymer-Schwamm
CI	Confidence interval
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EMTREE	Embase subject headings
HDI	Hexamethylendiisocyanat
HMW	High-molecular-weight
HSA	Humanes Serum-Albumin
KI	Konfidenzintervall
LMW	Low-molecular-weight
MDI	Methyldiphenyldiisocyanat
MeSH	Medical Subject Headings
PICO	Patient, Intervention, Comparison, Outcome
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RAST	Radioallergosorbent-Test
ROC	Receiver operating characteristic
slgE	Spezifisches Immunglobulin E
TDI	Toluoldiisocyanat
WHO	World Health Organisation

1. Kurzfassung auf Englisch

Die englische Kurzfassung entstammt der Publikation im Top-Journal, die Grundlage dieser Dissertation ist¹.

Abstract

Objectives

To determine the test performance parameters for the retrievable range of high-molecular-weight (HMW) and low-molecular-weight (LMW) occupational allergens and to evaluate the impact of allergenic components and the implementation of measures for test validation.

Methods

A protocol with pre-defined objectives and inclusion criteria was the basis of an electronic literature search in MEDLINE and EMBASE (time period 1967-2016). The Specific inhalation challenge and serial peak flow measurements were the reference standards for the specific IgE (sIgE) test parameters. All of the review procedures were reported according to Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.

Results

Seventy-one studies were selected, and 62 entered meta-analysis. Pooled pairs analysis indicated a sensitivity of 0.74(CI 95% 0.66 to 0.80) and specificity of 0.71(CI 95% 0.63 to 0.77) for HMW allergens and a sensitivity of 0.28(CI 95% 0.18 to 0.40) and specificity of 0.89(CI 95% 0.77 to 0.95) for LMW allergens. Component-specific analysis improved the test parameters for some allergens. Test validation was handled heterogeneously among studies.

Conclusion

sIgE test performance is rather satisfactory for a wide range of HMW allergens with the potential for component-specific approaches, whereas sensitivity for LMW allergens is considerably lower, indicating methodological complications and/or divergent pathomechanisms. A common standard for test validation is needed.

2. Kurzfassung auf Deutsch

Die deutsche Kurzfassung ist großteils eine Übersetzung der englischen Kurzfassung der Publikation im Top-Journal, die Grundlage dieser Dissertation ist¹.

Zielsetzung

Die Bestimmung der Leistungsparameter des sIgE-Tests für das verfügbare Spektrum der hochmolekularen und niedermolekularen beruflichen Allergene für die Diagnose beruflich bedingten Asthmas war das Ziel dieser Arbeit. Die diagnostische Bedeutung einzelner Allergen-Komponenten und die Anwendung von Maßnahmen zur Test-Validierung waren zusätzliche Fragestellungen.

Methoden

Ein Protokoll mit vordefinierter Zielsetzung und Einschlusskriterien war die Basis einer elektronischen Literatursuche in MEDLINE und EMBASE (Zeitraum 1967-2016). Spezifische bronchiale Provokation und serielle Messungen des Atemspitzenstoßes waren die Referenzstandards für die Leistungsparameter des spezifischen Immunglobulin E (sIgE)-Tests. Der gesamte Review-Prozess wurde gemäß der PRISMA-Leitlinie dokumentiert.

Ergebnisse

71 Studien wurden selektiert und 62 davon gingen in die Metaanalyse ein. Schätzungen mit gepoolten Paaren aus Sensitivität und Spezifität deuteten auf eine Sensitivität von 0.74 (KI 95% 0.66 bis 0.80) und Spezifität von 0.71 (KI 95% 0.63 bis 0.77) für hochmolekulargewichtige und eine Sensitivität von 0.28 (KI 95% 0.18 bis 0.40) und 0.89 (KI 95% 0.77 bis 0.95) für niedermolekulargewichtige Allergene hin. Zusätzlich liegen Ergebnisse für einzelne Allergene und Allergengruppen vor. Die Komponenten-spezifische Analyse hat die Testleistung für einzelne Allergene verbessert. Die inkludierten Studien validierten sIgE-Tests unterschiedlich.

Schlussfolgerungen

Die Testleistung ist für ein weites Spektrum an hochmolekulargewichtigen Allergenen vergleichsweise befriedigend, mit Verbesserungspotenzial durch Komponenten-spezifische Ansätze. Die Sensitivität für niedermolekulargewichtige Allergene ist dagegen bemerkenswert gering und weist auf methodische Schwierigkeiten und/oder abweichende Pathomechanismen hin. Es bedarf eines gemeinsamen Standards zur Test-Validierung.

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Lux H, Lenz K, Budnik LT, Baur X. Performance of specific immunoglobulin E tests for diagnosing occupational asthma: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med.* 2019 Apr;76(4):269-278. doi: 10.1136/oemed-2018-105434. Epub ahead of print: 25.2.2019.

3. Forschungsstand

Asthmaneuierkrankungen sind, wenn sie im Erwachsenenalter auftreten, in ca. 10% der Fälle berufsbedingt². Beruflich bedingtes Asthma erfordert neben der Behandlung geeignete Karenzmaßnahmen, um im Erkrankungsfall eine Abnahme der Lungenfunktion und Neuerkrankungen zu verhindern³.

Neben direkten Krankheitsfolgen nimmt das Asthma eine erhebliche sozio-ökonomische Dimension infolge direkter und indirekter Kosten wie Abwesenheit vom Arbeitsplatz, Arbeitskraftverlust und Aufwendungen für alle Formen der Krankheitsversorgung ein^{4 5}.

Um gezielt zu intervenieren, sind verlässliche diagnostische Maßnahmen und die Identifizierung der krankheitsursächlichen Noxe erforderlich. Ein im diagnostischen Ablauf etablierter Test ist der Nachweis des Allergen-spezifischen Immunglobulins E (sIgE) im Serum. Die Präsenz spezifischen IgEs ist für die allergische Form des beruflich bedingten Asthmas, verursacht durch eine allergische Reaktion vom Soforttyp, eine wesentliche diagnostische Voraussetzung⁶.

Eine aktuelle und umfassende Analyse der diagnostischen Verlässlichkeit des sIgE-Serum Tests unter Verwendung für beruflich bedingtes Asthma fehlte in der Literatur bisher. Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden für die Leitlinie „Immunological methods for diagnosis and monitoring of IgE-mediated allergy caused by industrial sensitizing agents (IMExAllergy)“, einer internationalen multidisziplinären Task Force im Rahmen der EU-COST Action DiMoPEX, verwendet⁷.

Der Radioallergosorbent-Test (RAST) war, mit der Entdeckung des sIgE im Jahr 1967, eine frühe methodische Variante zur Messung des sIgE im Serum^{8 9}.

Das Messprinzip besteht darin, dass sIgE, soweit im Serum vorhanden, über ein Test-Allergen an ein Trägermedium bindet. Für den RAST wurde das Test-Allergen an eine Cellulose-Scheibe gekoppelt. Radioaktiv markierte anti-humane Antikörper

ermöglichten die Detektion und Quantifizierung des zuvor aus der Serum-Probe gebundenen IgE (Abb. 1)¹⁰.

Ab 1981 ersetzte eine enzymatische die radioaktive Markierung¹¹. Als nächste wesentliche methodische Neuerung ersetzte ab 1989 ein Polymer-Schwamm die Cellulose-Scheibe. Er bot eine größere Oberfläche für die Fixierung des Test-Allergens und somit die Bindung des IgE¹². Das sogenannte Carrier Polymer System (CAP) nutzt eine enzymatische Fluoreszenz-Markierung und ist aktuell in automatisierter Anwendung in der Labormedizin weit verbreitet. Einzelne experimentelle Ansätze wie Sepharose als flüssiges Allergen-Trägermedium anstelle eines soliden Trägers zu nutzen^{13 14}, setzten sich nicht durch. Neben der CAP-Methode finden heute auch Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA) und Immunoblot Anwendung¹⁵. Microarrays, eine Innovation der letzten Jahre, bieten die Möglichkeit IgE gegen eine Vielzahl molekularer Allergen-Komponenten in einer Anwendung zu detektieren¹⁶.

Die Bestimmung des IgE im Serum hat seit ihrer erstmaligen Anwendung die genannten methodischen Veränderungen durchlaufen und ihre Anwendbarkeit auf ein breiteres und stetig wachsendes Allergen-Spektrum bestätigt^{8 9}.

Für die Bewertung der diagnostischen Leistung der IgE-Bestimmung sind die beiden Gruppen der hoch- und niedermolekulargewichtigen Allergene voneinander abzugrenzen. Diese Einteilung beruht darauf, dass niedermolekulargewichtige Substanzen an Moleküle höheren Molekulargewichts wie humanes Serum-Albumin binden müssen, um als Allergen zu wirken⁶.

Mittels des IgE-Tests wurde korrespondierendes Immunglobulin E für eine Vielzahl der ungefähr 400 möglichen Allergene, die respiratorische Allergien am Arbeitsplatz verursachen können, nachgewiesen¹⁷. Jedoch stehen nur für etwa 100 Allergene kommerzielle IgE-Tests zur Verfügung. Dies liegt v.a. am eher seltenen Vorkommen bestimmter Allergene am Arbeitsplatz, was keine wirtschaftliche Herstellung erwarten lässt und/oder am erstmaligen Auftreten einer allergischen Reaktion auf eine Noxe¹⁸. Zudem kann ein Unterschied des kommerziell verfügbaren Präparats zum vermeintlich gleichen Allergen am Arbeitsplatz bestehen. Der kommerzielle Test könnte in diesem Fall nicht angewendet werden. Ein Beispiel hierfür sind durch gentechnische Methoden veränderte Enzyme, z.B. in der Lebensmittelherstellung oder der pharmazeutischen Industrie¹⁸⁻²⁰. Dieser Bereich hat sich in den letzten

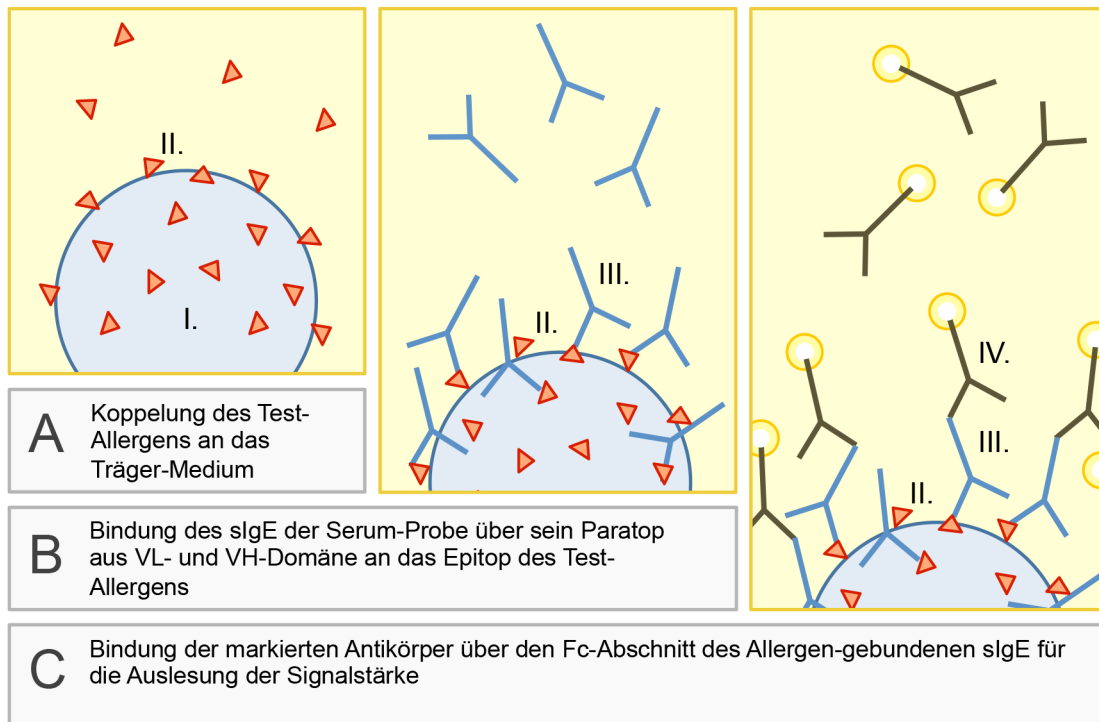
Jahren erheblich ausgedehnt¹⁹. Aus den genannten Gründen hat die gezielte Herstellung eines Inhouse-Tests durch ein Labor für das beruflich bedingte Asthma eine große Bedeutung erlangt. Für seine Herstellung wird eine Probe des suspekten Allergens vom individuellen Arbeitsplatz verwendet.

Der sIgE-Test kann eine Sensibilisierung auf ein spezifisches Allergen nachweisen. Für die Diagnose des beruflich bedingten, allergischen Asthmas ist der Nachweis einer spezifischen Sensibilisierung ein wichtiger diagnostischer Schritt. Er kann allerdings nicht mit dem Bestehen einer Asthma-Erkrankung gleichgesetzt werden, da auch andere Organmanifestationen hiermit einhergehen und stumme Sensibilisierungen vorkommen. Bei entsprechender Symptomatik mit Bezug zum Arbeitsplatz und dem anamnestisch erfassten Allergenkontakt ist ein positiver sIgE-Test jedoch ein starker Hinweis auf die Erkrankungsursache. Arbeitsplatzbezogene Asthma-Symptome bei unklarer Allergenexposition sind die Hauptindikationen für den Einsatz der sIgE-Bestimmung⁶.

Auch internationale Leitlinien empfehlen im diagnostischen Schema zunächst den sIgE-Test zur Identifizierung des ursächlichen Allergens²¹⁻²³.

Ein zurückliegendes Review mit Metaanalyse, aus dem Jahr 2007, hat die diagnostische Testleistung jeweils für hoch- und niedermolekulargewichtige Allergene geschätzt. Mittels Pooling der Sensitivität und Spezifität der sIgE-Tests für unterschiedliche Allergene innerhalb der beiden Gruppen wurden die folgenden Sensitivitäten und Spezifitäten ermittelt. Für hochmolekulargewichtige Allergene lag die Sensitivität bei 0,73, die Spezifität bei 0,79, für niedermolekulare Allergene bei 0,31 und 0,89²⁴.

Eine differenziertere und umfassende Analyse der einzelnen Allergensubgruppen beider Kategorien gemäß Molekulargewicht wie für sIgE Tests mit Weizen- und Roggenmehl oder Diisocyanaten existierte bisher nicht. Zudem bedurfte die Schätzung der diagnostischen Leistung des sIgE-Tests einer Aktualisierung. Neben den hinzugekommenen Studien der letzten 10 Jahre, die sIgE-Tests mit verschiedenen Allergen-Extrakten und Konjugaten für niedermolekulargewichtige Allergene verwendeten, hat sich der Bereich der Allergen-Komponenten bei der sIgE-Testung entscheidend weiterentwickelt. Die Bedeutung der Allergen-Komponenten für die Diagnostik des allergischen, berufsbedingten Asthmas war deshalb in diesem aktuellen Systematischen Review ein Teil der Fragestellung.



Referenzen in A¹⁰, B²⁵, C¹⁰

Abbildung 1: Schema zur Funktionsweise der sIgE Test-Methoden RAST und CAP

Legende

- I. Medium: für die früher verwendete RAST-Methode eine Cellulose-Scheibe²⁶²⁷, später und aktuell ein Polymer-Schwamm (CAP)²⁸; Flüssige Medien wie Sepharose^{13 14} setzten sich nicht durch
- II. Test-Allergen: Extrakte hochmolekulargewichtiger Substanzen¹⁸ oder Präparate niedermolekulargewichtiger an hochmolekulargewichtige Proteine gebundener Substanzen (z.B. Diisocyanate an humanem Albumin)²⁹; hochgereinigte oder rekombinante Komponenten allergener Proteine³⁰
- III. Spezifisches sIgE aus einer Serum-Probe¹⁰
- IV. Fluoreszenz-²⁸, früher mit ¹²⁵I radioaktiv markierte monoklonale Antikörper gegen den Fc-Abschnitt des humanen sIgE⁸

Abkürzungen

CAP: Fluoreszenzmarkierter Immunoassay mit kapsuliertem Polymer-Schwamm

Fc: Fragment crystallizable region

RAST: Radioallergosorbent Test

sIgE: spezifisches Immunglobulin E

VH: Heavy chain variable region

VL: Light chain variable region

Als Alternative zum sIgE-Test kann der Skin Prick-Test verwendet werden. Der diagnostischen Leistung wird im Vergleich zum sIgE Test im Allgemeinen eine höhere Sensitivität bei niedrigerer Spezifität zugeschrieben⁶. Jedoch hat der Nachweis der Sensibilisierung mit dem sIgE-Test in vitro entscheidende Vorteile gegenüber der dem Hauttest in vivo. Beim sIgE-Test besteht, abgesehen von der Probengewinnung, kein Komplikationsrisiko für den Patienten. Sehr selten treten hingegen beim Skin Prick-Test systemische, anaphylaktische Reaktionen auf^{31 32}. Deshalb ist bei Hauttests erschwerend eine Notfallversorgung zu gewährleisten. Relative Kontraindikationen sind Hautkrankheiten im Testbereich und unzureichend behandeltes schweres Asthma³². Daneben ist bei Hauttests auf Störfaktoren zu achten: medikamentöse Therapie, die eine Testreaktion unterdrücken kann (u.a. Mastzellstabilisatoren, Glukokortikosteroide) und Dermographismus³². Bezüglich standardisierter Test-Extrakte für beruflich bedingtes Asthma ist das Spektrum des Skin Prick-Tests limitiert und bietet hier keinen Vorteil gegenüber dem sIgE Test⁶. Zudem hat sich in Deutschland die Verbreitung des Skin Prick-Tests durch gesetzliche Änderungen und damit einhergehende hohe Preissteigerungen verringert.

Ein Faktor für die Vergleichbarkeit und Verlässlichkeit der Testergebnisse des sIgE-Tests ist die Standardisierung. Für die benötigten Inhouse-Tests hat sich bisher kein gemeinsamer, verbindlicher Standard durchgesetzt. Auch bei der Standardisierung kommerzieller Tests, wie für die allergene Potenz der Extrakte hochmolekulargewichtiger Allergene verschiedener Hersteller und die Konjugate niedermolekulargewichtiger Allergene einschließlich zugänglicher Protokolle bestehen Mängel²³.

4. Methodik

Dieses systematische Review mit Metaanalyse orientiert sich an der Leitlinie für systematische Reviews diagnostischer Testleistung der Cochrane Group³³. Auf der Grundlage der empfohlenen Methodik entstand ein verbindliches Protokoll mit Festlegung der Fragestellung vor Beginn der Durchführung. Die gemäß der PRISMA-Leitlinie³⁴ geforderten Aufzeichnungen und Darstellungen begleiteten die Ausführung des systematischen Reviews. Änderungen, welche die Umsetzung des Protokolls berührten, wurden protokolliert. Protokoll und PRISMA-Bericht sind im Appendix des Artikels zu finden.

Die elektronische Suche wurde leitliniengemäß mit dem PICO-Ansatz entwickelt. Gemäß PICO wurde nach Problem bzw. Patienten, Intervention, Comparison (Vergleich) und Outcome (Ergebnis) in Bezug auf die Leistung des spezifischen Immunglobulin E-Tests für Patienten mit Verdacht auf allergisches, IgE-vermitteltes Asthma gefragt. Das Problem war das sIgE-vermittelte, beruflich bedingte Asthma. Die Intervention bezeichnete den diagnostischen Test auf sIgE im Serum. Ein Vergleich (Comparison) in Form eines weiteren diagnostischen Tests (z.B. Skin Prick-Test) war nicht obligatorisch und das Outcome waren Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert und diagnostische Genauigkeit (Accuracy). Synonyme relevanter Ausdrücke und verwandte Bezeichnungen erweiterten die Grundlage der englischen Begriffe der elektronischen Suchstrategie. MeSH- und Emtree-Bezeichnungen wurden identifiziert und einbezogen. Der Operator OR verband die englischen Begriffe innerhalb der PICO-Konzeptgruppen und AND die Gruppen miteinander. Der Filter „Humans“ wurde angewendet. Suchergebnisse auf Englisch, Deutsch, Französisch, Italienisch, Spanisch und Portugiesisch gingen in die erste Auswahl ein. Die Durchführung der Suche erfolgte in den Literaturdatenbanken EMBASE und MEDLINE. Referenzlisten systematischer Reviews und Metaanalysen, die durch die initiale elektronische Suche detektiert wurden und thematische Nähe zur Fragestellung dieser Arbeit hatten, waren weitere Quellen potenziell einzuschließender Artikel. Persönliche Artikel-Sammlungen der Autoren, teils aus dem World Wide Web, waren zusätzliche Quellen. Studien mussten publiziert und ein zugehöriger Volltext verfügbar sein. Mit dem Jahr der Einführung des ersten sIgE-Tests, im Jahr 1967, begann der Suchzeitraum und er endete mit der Anwendung der elektronischen Suche, am 19. Juli 2016.

Suchergebnisse wurden zunächst in Ovid (Ergebnisse in MEDLINE) und darauf folgend im Literaturverwaltungsprogramm Endnote von Duplikaten befreit. Verbliebene doppelte Zitate derselben Artikel wurden im Screening-Prozess manuell entfernt.

Die erste Auswahl thematisch relevanter Suchergebnisse erfolgte durch Screening der Titel und Kurzfassungen bzw. der Volltexte, wenn keine Kurzfassung verfügbar war (Lux H). Konferenz-Kurzfassungen und Briefe an die Herausgeber unter den elektronischen Suchergebnissen wurden ausgeschlossen.

Die Erstellung eines Formulars für den Ein- und Ausschluss der Screening-Resultate basierte auf einer Vorlage der Cochrane Public Health Group³⁵. Zwei Reviewer (Lux H, Baur X) evaluierten jeweils unabhängig voneinander die Volltexte auf Einschlussfähigkeit der Studien. Diskrepanzen wurden diskutiert und im Fall persistenter Meinungsverschiedenheiten konnte ein Dritter entscheiden. Die Transparenz der Entscheidung für Ein- oder Ausschluss erforderte für jede Studie jeweils ein Formular per Reviewer. Zwei italienisch-sprechende Reviewer (Fabig L, Valle E) übernahmen die Evaluation der Artikel in italienischer Sprache auf gleiche Weise. Auf der Stufe des Volltext-Screenings führt der PRISMA-Report gemäß Leitlinie neben den Referenzen eingeschlossener Studien jede Referenz ausgeschlossener Studien mit Ausschlussgrund auf.

Die Fragestellung umfasste die Leistungsparameter des IgE-Tests für hoch- und niedermolekulargewichtige Allergene und Test-Komponenten sowie den Vergleich der verschiedenen Methoden. Die in die Studie eingeschlossenen Tests waren auf Aspekte der Standardisierung hin zu evaluieren.

Kriterien für einschussfähige Studien

Der Test auf spezifisches Immunglobulin E im Serum, spezifisch für hoch- oder niedermolekulargewichtige Allergene, war der Indextest. Als Einschlusskriterium für das systematische Review musste dieser für die Diagnose des beruflich bedingten Asthmas oder eines allergischen Asthmas, verursacht durch ein beruflich relevantes Allergen, angewendet worden sein. Die berufliche Bedeutung eines Allergens wurde durch die Nennung im Kompendium beruflicher Allergene definiert¹⁷. Im Fall allgemeiner Umwelt-Allergene und Gruppen war für den Einschluss erforderlich, dass die berufliche Bedeutung durch erhöhte Konzentration an einem spezifischen Arbeitsplatz belegt war.

Jegliche IgE Test-Methode wurde akzeptiert, z. B. der Radioallergosorbent Test (RAST), das Carrier Polymer System (CAP) und der Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA). Studien mit Tests auf IgE-Komponenten relevanter Allergene waren ebenfalls einzuschließen.

In Übereinstimmung mit internationalen Leitlinien und der Fachliteratur wie der Leitlinie der American Thoracic Society²¹ und „Asthma in the workplace“²² war die spezifische bronchiale Provokation der Referenztest. Akzeptierte Alternativen waren

die serielle Atemspitzenstoß (engl. Peak Expiratory Flow)- Messung an Tagen bei der Arbeit und an arbeitsfreien Tagen sowie die serielle unspezifische Bronchoprovokation unter beruflicher Allergenexposition.

Indextest und Referenztest mussten das äquivalente Allergen innerhalb einer Studie und Kohorte verwendet haben. Dies war eine Voraussetzung für die Vergleichbarkeit und damit die Metaanalyse. Davon ausgenommen waren Tests auf Komponenten. Hier reichte ein Referenztest mit dem zugehörigen Allergen-Gesamtextrakt bei Vorliegen des Indextests mit einer Komponente davon aus.

Voraussetzung für die Einschlussfähigkeit war ebenfalls ein anamnestisch begründeter Verdacht auf durch ein relevantes Allergen bedingtes Asthma, also Dyspnoe-Symptome des unteren respiratorischen Trakts mit Bezug zur Arbeit. Ein in der Studie dokumentierter Asthma-Nachweis expositionsbedingter Lungenfunktionsänderung vor dem Einsatz des Referenztests war nicht zwingend erforderlich. Ebenfalls nicht erforderlich für den Einschluss waren Ambient-Monitoring und weitere Tests auf Sensibilisierung, z.B. der Skin Prick-Test. Eine gemäß einem positiven sIgE-Testergebnis selektierte Kohorte war ein Ausschlussgrund. Dies betraf Komponenten-spezifische Tests unter folgenden Umständen nicht: war ein Merkmal der gesamten Kohorte einer Studie ein positives Ergebnis des sIgE-Tests auf das vollständige Allergen und lagen Testresultate zu korrespondierenden Allergen-Komponenten vor, gingen die Daten in die qualitative Analyse ein.

Weiterhin waren Datensätze einschlussfähig, wenn sie mindestens die Test-Sensitivität bzw. die Möglichkeit der Kalkulation der Sensitivität mittels richtig positiver und falsch negativer Ergebnisse boten, mit oder ohne Spezifität bzw. falsch positiven und richtig negativen Ergebnissen, in Form einer 2x2- oder 1x2-Tafel.

Studien-Teilnehmer im arbeitsfähigen Alter von mindestens 16 Jahren oder Auszubildende waren einschlussfähig.

Ausschluss doppelter Datenverwendung

Sämtliche zunächst eingeschlossenen Studien durchliefen eine Prüfung auf doppelte Verwendung derselben Daten in mehr als einer Publikation. Hierfür wurden zunächst Verbindungen über Autoren und Standorte der Forschungseinrichtungen gesucht. Bei entsprechenden Anhaltspunkten wurden die Merkmale der Studien-Populationen sowie diagnostische Maßnahmen verglichen. Konnten keine klaren

Unterscheidungsmerkmale identifiziert werden, wurden die Autoren kontaktiert und b. B. bis zu drei Mal erinnert. Bei festgestellter mehrfacher Verwendung eines Datensatzes in Bezug auf die Fragestellung dieser Arbeit wurde eine der betreffenden Publikationen nach Aktualität und Qualität ausgewählt. Bei überlappender Verwendung und Separierbarkeit der Daten einer davon nicht betroffenen Gruppe konnten Studien dennoch inkludiert werden.

Für den Einschluss einer Studie musste mindestens ein separierbarer Datensatz für einen Teil der Studienteilnehmer sämtliche Einschlusskriterien erfüllen.

Datenextraktion

Auch das für die Datenextraktion verwendete Formular basierte auf einer Vorlage der Cochrane Public Health Group³⁵. Ein Test des modifizierten Formulars erfolgte unabhängig voneinander mit jeweils fünf zufällig ausgewählten Artikeln durch zwei Reviewer (Lux H, Baur X). Die Extraktion erfolgte durch einen Reviewer (Lux H), und ein zweiter Reviewer (Baur X) überprüfte die extrahierten Daten. Diskrepanzen wurden durch Diskussion gelöst und bei Bedarf konnte ein Dritter hinzugezogen werden. Zwei weitere Reviewer (Fabig L, Valle E) extrahierten die italienischsprachigen Artikel.

Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien und Bias assessment

Wir verwendeten das QUADAS-2-Werkzeug für die Bewertung der Qualität, inklusive Bias, der eingeschlossenen Studien³⁶. Der Test einer Pilot-Version des Formulars mit angepassten Signal-Fragen erfolgte unabhängig voneinander durch zwei Reviewer (Lux H, Baur X) mit jeweils drei zufällig ausgewählten Artikeln. Ein Reviewer (Lux H) wendete das fertige Werkzeug auf die eingeschlossenen Studien an, ein zweiter (Baur X) übernahm die Überprüfung der Bewertungen. Bewertungsanleitung, Formular und detaillierte Ergebnisse werden im Appendix des Artikels zur Verfügung gestellt.

Das Bias-Risiko der kumulierten Datensätze wurde diskutiert.

Datenanalyse

Die Analyse erfolgte getrennt nach Ergebnissen für Tests mit hoch- und niedermolekulargewichtigen Allergenen, mit paralleler Anwendung der angemessenen statistischen Methoden mit dem Programm R Version 3.4.1.

Daten kompletter 2x2-Tafeln konnten mit dem Software-Paket „mada“, Version 0.5.7, verarbeitet werden³⁷. Diese statistische Anwendung erstellte als Metaanalyse-Methode aus den Ergebnissen mehrerer Studien für jede Rechnung jeweils eine summary ROC-Kurve und eine summierte Schätzung von Sensitivität und Spezifität.

Areas under the curve stellen die Differenzierungsleistung des sIgE-Tests, ein Maß für die korrekte Diagnose Betroffener und Gesunder durch den sIgE-Tests dar³⁸. Auch für den Vergleich der Test-Methoden wurde dieses Programm, abhängig von der Verfügbarkeit der Daten, genutzt.

Mit allen Datensätzen, die mindestens den Test-Leistungsparameter Sensitivität enthielten, 1x2- und 2x2-Tafeln entsprechend, wurden zusätzlich mit dem Software-Paket „meta“ Version 4.8-4 separate Schätzungen der Sensitivität vorgenommen³⁹. Dies betraf Gesamtschätzungen für die Tests der Gruppen hoch- und niedermolekulargewichtiger Allergene sowie verfügbarer Allergen-Gruppen und Einzelallergene innerhalb dieser Kategorien. Die Möglichkeiten der Schätzung der Sensitivitäten für Allergen-Untergruppen, z.B. Weizen, Roggen oder Latex, hing von der Verfügbarkeit geeigneter Datensätze ab. Auch Test-Methoden, z. B. RAST und CAP, wurden zusätzlich mit Hilfe der separaten Schätzung der Sensitivität verglichen.

Es war zu erwarten, dass bedeutend mehr Datensätze für die Sensitivität allein als für das Paar Sensitivität und Spezifität zur Verfügung stehen, da zuvor bekannte Studien ausschließlich von sIgE-Test-Ergebnissen in Kohorten bestätigter Fälle beruflich bedingten Asthmas berichteten. Untersuchte eine Studie mehrere Allergene, wurden allergen-spezifische Daten soweit wie möglich separat extrahiert.

Prävalenz-abhängige Parameter wie positiver und negativer prädiktiver Wert gingen nicht in die Metaanalyse ein. Kontrollgruppen eingeschlossener Case-Control-Studien erfüllten die Einschluss-Kriterien nicht, insbesondere nicht den Verdacht auf beruflich bedingtes Asthma und/oder das Vorliegen des Referenz-Tests.

Die Heterogenität der einzelnen Analysen wurde visuell mit Forest Plots, Plots der bivariaten Analyse und mit Hilfe der I^2 -Statistik beurteilt.

Subgruppen und –fragen ohne ausreichende Datensätze wurden deskriptiv bearbeitet.

Sensitivitätsanalysen

Gemäß Erkenntnissen nach Datenextraktion und Inspektion der durchgeführten Metaanalysen erfolgten Sensitivitätsanalysen. Datensätze einzelner Analysen wurden auf die Veränderung der Test-Leistungsparameter durch die jeweils enthaltenen, vermuteten Einflussfaktoren untersucht. Hier wurde die Methode der separaten Metaanalyse der Test-Sensitivität mit dem R-Softwarepaket „meta“ genutzt³⁹. Sensitivitätsanalysen wurden in beiden Gruppen der hoch- und niedermolekulargewichtiger Allergene jeweils für die beiden folgenden Merkmale durchgeführt: Testergebnisse mit weniger als 10 Ergebnissen für den Testparameter Sensitivität und niedrigere Qualität der Studien gemäß QUADAS-2 Bewertungen. Speziell für sIgE-Tests mit hochmolekulargewichtigen Allergenen wurde eine Sensitivitätsanalyse vorgenommen, um den Einfluss der Studien mit den nach Einschätzung der Autoren offensichtlich falsch negativen Holz-Extrakten zu prüfen. Unter niedermolekulargewichtigen Allergenen erschien ein Sensitivitätstest mit einer Studie des hochwahrscheinlich unbrauchbaren Tests auf sIgE gegen Plicatsäure aus Zedernholz (*Thuja plicata*, engl. Western red cedar⁴⁰) notwendig. Details und Ergebnisse können im Artikel und Supplement nachvollzogen werden.

5. Wesentliche neue Ergebnisse

Diese Arbeit erweitert die Erkenntnisse zur Leistung des sIgE-Test für die Diagnose des beruflich bedingten Asthmas um Allergen-spezifische Schätzungen. Diese waren durch eine breitere Grundlage kumulativer Evidenz möglich. Sowohl für separate Schätzungen der Sensitivität in den Gruppen der hoch- und niedermolekulargewichtigen Allergene, in die mit 1x2-Tabellen mehr Studien eingingen, als auch für die Schätzungen mit Paaren aus Sensitivität und Spezifität mit 2x2-Tabellen konnten Ergebnisse in neuer Größenordnung erzielt werden. 62 Studien konnten in die quantitative Analyse einbezogen werden (Abbildung 2).

Bei separater Schätzung ergab diese aktuelle Metaanalyse eine sIgE-Test-Sensitivität von 0,77 (KI 95% 0,71 bis 0,82) für hochmolekulare und von 0,34 (KI 95% 0,23 bis 0,46) für niedermolekulargewichtige Allergene.

Darüber hinaus liegen für hoch- und niedermolekulargewichtige Allergene nun die folgenden Allergen-spezifischen Schätzungen der Sensitivität vor. In der Kategorie

der hochmolekulargewichtigen Allergene lagen sie für die Untergruppen überwiegend im Bereich der Gesamtschätzung.

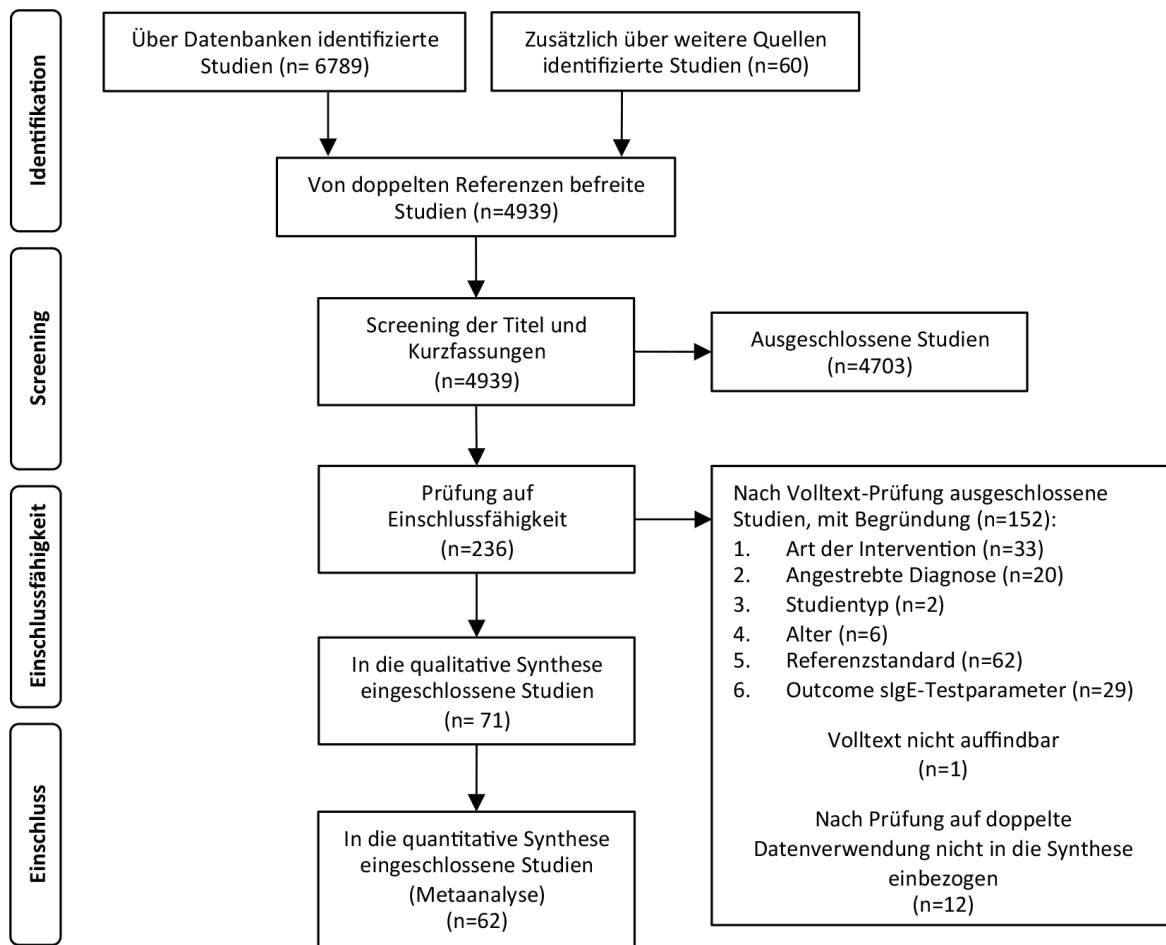


Abbildung 2: PRISMA-Flussdiagramm¹

Für Weizen- und Roggenmehl betrug die Sensitivität 0,78 (KI 95% 0,68 bis 0,86) (Abb. 3 A). Mit insgesamt 697 Test-Ergebnissen enthielt dieses Resultat unter den separat geschätzten Sensitivitäten den größten Datensatz dieser Arbeit. Die separate Analyse für Weizenmehl schätzte die Sensitivität auf 0,79 (KI 95% 0,65 bis 0,88) und für Roggenmehl auf 0,84 (KI 95% 0,65 bis 0,94). Spezifisches IgE gegen bovine Allergene wurde mit einer gepoolten Sensitivität von 0,86 (KI 95% 0,64 bis 0,95) im Serum detektiert.

Schätzungen für die Gesamtheit der einbezogenen Tests für slgE gegen Enzyme, die vorwiegend im Zusammenhang mit der Lebensmittelproduktion (insbesondere Teigwaren) standen, resultierten in einer Sensitivität von 0,73 (KI 95% 0,61 bis 0,83) (Abb. 3 B). Für die Untergruppe der Alpha-Amylase, gewonnen aus *Aspergillus oryzae*, war sie 0,72 (KI 95% 0,52 bis 0,86), für Cellulase aus *Aspergillus niger* bzw.

fungalen Ursprungs (ohne nähere Angabe der Autoren über den Ursprung) 0,72 (KI 95% 0,42 bis 0,90).

Die relativ hohe geschätzte Sensitivität von 0,88 (KI 95% 0,42 bis 0,99) für Latex basierte auf einer Datengrundlage von 104 Test-Ergebnissen. Dies war nach Tests mit Cerealienmehlen der größte Datensatz der Untergruppen.

Ein kleiner Datensatz für Insektenlarven (n=5) wies mit einer geschätzten Sensitivität von 0,86 (KI 95% 0,42 bis 0,98) auf eine ganz überwiegend richtige sIgE-Testung hin.

Das Ergebnis eines Tests mit Maus- und Ratten-Hautschuppen wich vom Bereich der Gesamt-Sensitivität für hochmolekulargewichtige Allergene ab. Die einzelne Studie mit Extrakt aus Hautschuppen wies auf eine niedrige Sensitivität von 0,32 hin⁴¹, der jedoch vier richtig positive Ergebnisse für Maus-Urin gegenüber standen⁴². Die Zusammensetzung des Extrakts für Maus- und Rattenallergene, u.a. der Gehalt an der Komponente Mus m 1 bzw. unterschiedliche Zusammensetzungen der verschiedenen Körperprodukte, könnten hierbei Bedeutung haben (Jones, Meinier et al., persönliche Mitteilung, nicht publizierte Daten).

Separate Schätzungen der Sensitivität in der Gruppe der niedermolekulargewichtigen Allergene ergaben für Hexamethylendiisocyanat (HDI) 0,21 (KI 95% 0,09 bis 0,41), für Methyldiphenyldiisocyanat (MDI) 0,42 (KI 95% 0,22 bis 0,66), für Toluoldiisocyanat (TDI) 0,25 (KI 95% 0,10 bis 0,51) und für Anhydride 0,81 (KI 95% 0,46 bis 0,95) (Abb. 3 C).

Einzelne Ergebnisse lagen für weitere niedermolekulargewichtige Allergene vor. Eine durch Glutaraldehyd-spezifisches IgE nachgewiesene Sensibilisierung mit allergischen Asthma-Symptomen wies eine niedrige Korrelation auf⁴³. Die Test-Sensitivität mit einem kommerziellen Test auf Chloramin T lag mit wenigen asthmatischen Teilnehmern bei einer moderaten Sensitivität von 0,67⁴⁴.

Eine für niedermolekulargewichtige Substanzen relativ hohe Detektionsrate mit einer Sensitivität von 0,57 und 0,58 wurde auch für sIgE gegen Ni- und Co-Konjugate ermittelt¹³. Jedoch scheint nur bei einem geringen Anteil der Betroffenen tatsächlich ein sIgE-vermittelter Pathomechanismus vorzuliegen⁴⁵.

Mit den verfügbaren Paaren Sensitivität und Spezifität aus kompletten 2x2-Tabellen ging die Test-Spezifität in die Metaanalyse ein. Für diese Datensätze fand die

Methode nach Reitsma mit dem Software-Paket „mada“ Anwendung³⁷. Daraus ergaben sich methodisch und zeitlich aktualisierte Erkenntnisse. Schätzungen der Sensitivität und Spezifität beruhen auf einer größeren Datenbasis als die der früheren Analyse²⁴.

Spezifische IgE-Tests mit hochmolekulargewichtigen Allergenen hatten eine Sensitivität von 0,74 (KI 95% 0,66 bis 0,80) und eine Spezifität von 0,71 (KI 95% 0,63 bis 0,77). Damit lagen die Ergebnisse im Bereich der vorangegangenen Analyse mit 0,73 (KI 95% 0,64 bis 0,81) und 0,79 (KI 95% 0,51 bis 0,93). Die robustere Schätzung der aktuellen Arbeit wird durch das wesentlich kleinere Vertrauensintervall für die Spezifität deutlich.

Für Allergene niedrigen Molekulargewichts lag die Gesamt-Schätzung der Sensitivität mit 0,28 (KI 95% 0,18 bis 0,40) weit unter der Sensitivität für hochmolekulargewichtige Allergene. Die Spezifität war für niedermolekulargewichtige Allergene mit 0,89 (KI 95% 0,77 bis 0,95) höher. Diese Ergebnisse stimmten mit den Schätzungen der vorhergehenden Analyse (Sens. 0,31 (KI 95% 0,23 bis 0,41); Spez. 0,89 (KI 95% 0,85 bis 0,92) überein²⁴.

Eine Schätzung der Sensitivität und Spezifität für sIgE-Tests in der Gruppe der Diisocyanate war zusätzlich möglich, weil HDI, MDI und TDI den größten Anteil der kompletten Datensätze einer 2x2-Tafel unter den Tests mit niedermolekulargewichtigen Allergenen ausmachten. Sie lag bei 0,21 (KI 95% 0,14 bis 0,31) und 0,94 (KI 95% 0,88 bis 0,97). Die hohe Schätzung der Spezifität lag unter Einbeziehung einer umfangreicheren Datengrundlage marginal über dem Vertrauensintervall der vorangegangenen Gesamt-Analyse mit einer Spezifität von 0,89 (KI 95% 0,85 bis 0,92), in die Diisocyanate jedoch nur mit einem Anteil ohne separate Schätzung eingingen.

Summary ROC-Kurven zeigten für hochmolekulargewichtige Allergene mit einer Area under the curve von 0,778 eine moderate und für niedermolekulargewichtige Allergene mit 0,566 eine schlechte Differenzierungsleistung des sIgE-Tests (siehe Abbildung 2 A und B im Hauptartikel der Publikation). Eine generell niedrige Sensitivität für niedermolekulargewichtige Allergene verursachte großteils die schlechte Differenzierungsleistung in dieser Gruppe. Testergebnisse für Anhydride⁴⁶⁴⁷ und Chloramin T⁴⁴ mit höherer Sensitivität wiesen auf Basis geringer Teilnehmerzahlen auf mögliche Ausnahmen hin. Die untersuchten Anhydride waren

Phthalsäureanhydrid, Pyromellitsäuredianhydrid und Tetrachlorphthalsäureanhydrid mit insgesamt 11 Testergebnissen^{46 47}.

Als mögliche Ursachen für die allgemein geringen Detektionsraten für sIgE in der Gruppe der niedermolekulargewichtigen Allergene und extreme Abweichungen einzelner Resultate vom Schätzwert⁴⁸ wurden eine fragliche Beteiligung des sIgE bei der Pathogenese und Schwierigkeiten bei der Herstellung geeigneter Test-Konjugate aus dem niedermolekulargewichtigen Agens und einem Protein wie humanes Serum-Albumin diskutiert.

Komponenten

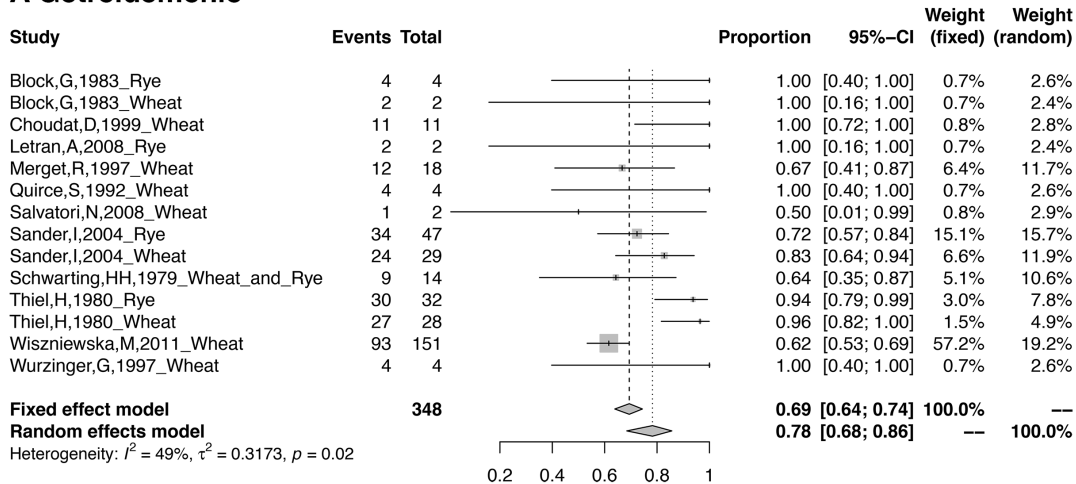
Mit der als „Spiking“ bezeichneten Zugabe einer rekombinant hergestellten Komponente zu einer Latex Allergen-Zubereitung konnte die Leistung des sIgE-Tests bereits erhöht werden. Die Test-Sensitivität nahm ohne Verringerung der Spezifität zu⁴⁹. Für Weizen- und Roggenmehl war dieser Ansatz bisher erfolglos.

Für Latexallergene konnte zudem die kombinierte Interpretation separater Test-Ergebnisse für einzelne Allergen-Komponenten das Ergebnis des spezifischen Bronchoprovokationstest besser vorhersagen als der sIgE-Test mit dem natürlichen, vollständigen Extrakt³⁰.

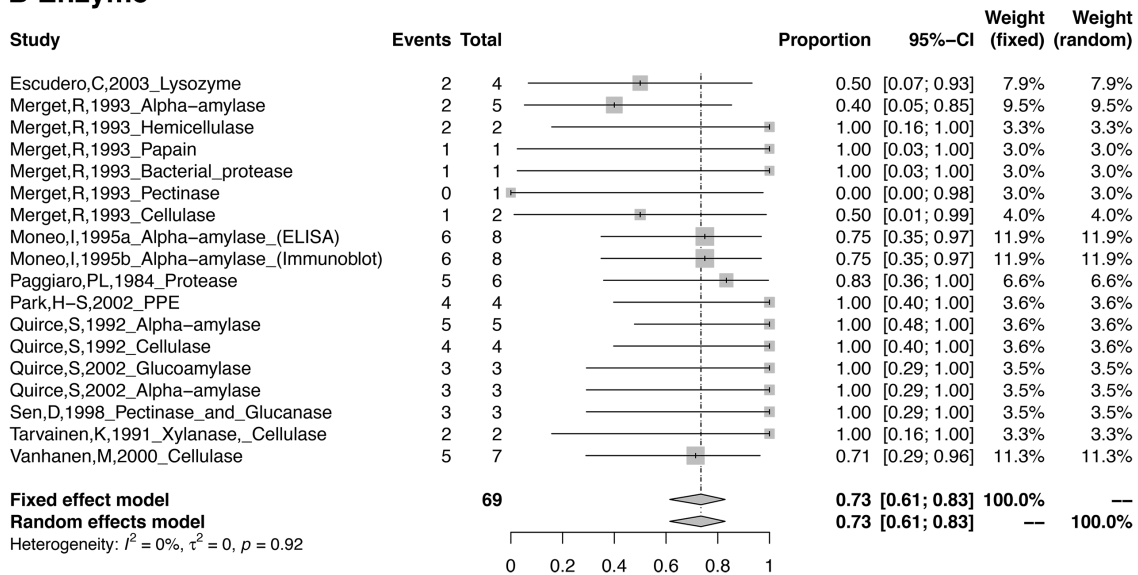
Leistung der verschiedenen Test-Methoden

Ein signifikanter Unterschied in der Testleistung mit unterschiedlichen Test-Methoden war nicht feststellbar. In der Literatur findet sich jedoch ein Hinweis auf die Tendenz höherer Sensitivität der CAP- gegenüber der RAST-Methode, die auch der Vergleich verschiedener Studien in dieser Arbeit andeutete. Die höhere Beladung der Polymer-Schwämme mit Allergenen bei CAP-Tests und damit höherer Allergen-Bindungskapazität gegenüber Papierscheiben bei RAST-Tests könnte diese höhere, separate Schätzung der Sensitivität erklären²⁸.

A Getreidemehle



B Enzyme



C Diisocyanate

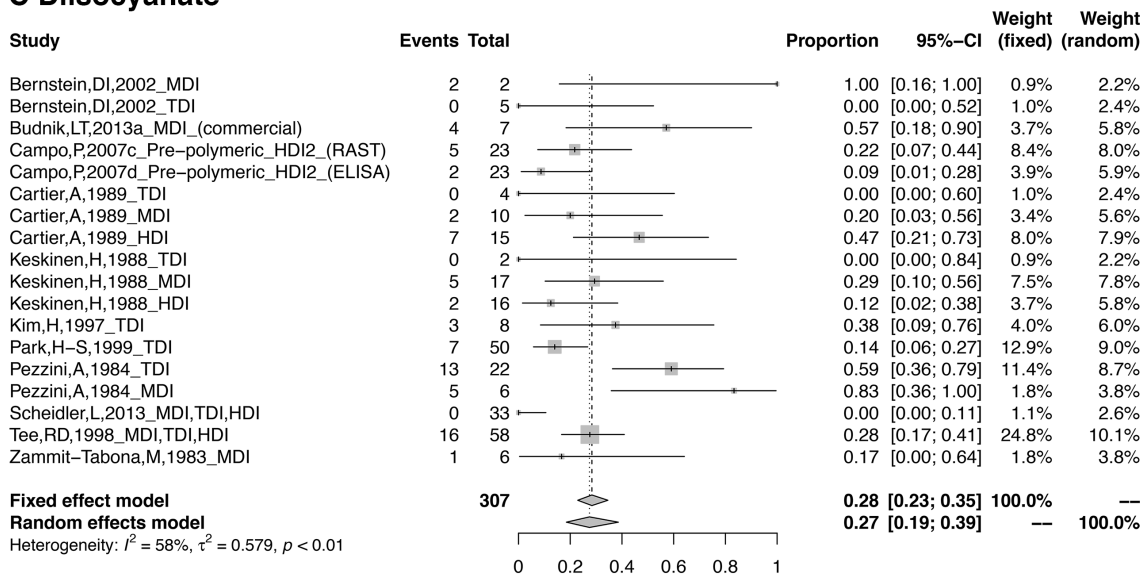


Abbildung 3: Separat geschätzte Sensitivität für Getreidemehle, Enzyme und Diisocyanate¹

Verbesserungen der Allergen-Präparate, die mit der aktuell verfügbaren, neueren CAP-Methode einhergingen, wie die Zugabe relevanter allergener Komponenten zum natürlichen Extrakt, sind denkbare Gründe für die genannte Tendenz. Auch die geringfügig größere Area under the curve und somit angedeutete bessere Differenzierung Betroffener und Gesunder durch die CAP-Methode könnte durch die genannten Gründe bedingt sein. Die Datengrundlage verfügbarer Paare von Sensitivität und Spezifität für diesen Vergleich von CAP- und RAST-Tests war jedoch eingeschränkt. Unterschiede zwischen Schätzungen für die verschiedenen Test-Methoden könnten ebenso durch die ungleiche Verteilung anderer Ursachen für Heterogenität bedingt und somit ein Artefakt sein.

Der Vergleich von CAP und RAST ist akademisch, da RAST nicht mehr zur Verfügung steht. Die ELISA-Methode scheint eine brauch- und machbare Alternative mit ähnlicher geschätzter Sensitivität wie CAP zu sein. Die Literatur bestätigt eine hohe Übereinstimmung von ELISA und CAP für natürliches Latex⁵⁰.

Standardisierung

Standardisierungsmethoden der Inhouse-Tests waren allgemein unzureichend und ohne gemeinsamen Ansatz für Qualität und Quantität der Kontrollen. Die Verwendung von Inhouse- gegenüber kommerziellen Tests war für hochmolekulargewichtige Allergene ausgeglichen. Für niedermolekulare Allergene wurden hauptsächlich Inhouse-Tests verwendet. Verwendeten die Autoren kommerzielle Tests, verließen sie sich größtenteils auf die Validierung der Hersteller. Studien schlossen nur bei einem Drittel der kommerziellen Tests Vergleiche der Resultate mit Serum-Kontrollen ein.

Die Validierung der Inhouse-Tests erfolgte mit heterogenen Maßnahmen und die Positivitäts-Schwelle wurde in ungefähr der Hälfte der Inhouse-Tests mit Serum-Kontrollen ermittelt. Die Anzahl der Sera reichte von bis zu 5 bis zu mehr als 20. Kontrollserum-Gruppen hatten verschiedene Eigenschaften und waren nicht exponiert und gesund oder nicht exponiert und/oder atopisch.

Sämtliche Zitate der einzelnen Artikel, die in die hier aufgeführten Schätzwerte eingegangen sind, werden im Journalartikel und den zugehörigen Appendices aufgeführt¹.

6. Klinische Anwendungen

In Kombination mit korrespondierender klinischer und beruflicher Anamnese sind positive Ergebnisse hoch- und niedermolekulargewichtiger sIgE-Tests stark hinweisend auf beruflich bedingtes Asthma.

Der sIgE-Test weist eine spezifische Sensibilisierung nach, die mit dem beruflich bedingten allergischen Asthma einhergeht. Das Vorhandensein oder die Ausprägung einer klinischen Symptomatik beweist er isoliert betrachtet nicht.

Deshalb sollte bei hinweisender Symptomatik gemäß empfohlenem diagnostischem Vorgehen eine Lungenfunktionsmessung ein Asthma nachweisen⁵¹. Theoretisch entfielen dieser Schritt durch ein vorliegendes Resultat einer spezifischen Bronchoprovokation oder eine spirometrische Messung am Arbeitsplatz mit asthmatypischer Veränderung der Lungenfunktion.

Bei unklaren Befunden (mit widersprüchlichen oder unklaren Ergebnissen) wird ein spezifischer Bronchoprovokationstest und/oder arbeitsplatzbezogene Messungen wie eine spirometrische Lungenfunktionsmessung am Arbeitsplatz oder auch eine serielle Messung des Peak Expiratory Flow am Arbeitsplatz und an Tagen fern des Arbeitsplatzes empfohlen. Diese diagnostischen Maßnahmen stellen durch den lungenfunktionsdiagnostischen Nachweis einer asthmatischen Reaktion auf das mutmaßlich ursächliche Allergen den direkten Beleg für das Vorhandensein eines beruflich bedingten Asthmas dar.

Der Anwendungsbereich des sIgE-Tests umfasst Asthma, verursacht durch die im systematischen Review enthaltenen sowie weitere hochmolekulargewichtige Allergene. Wenn kommerzielle Test-Allergene nicht verfügbar sind, können Inhouse-Antigenpräparate hergestellt werden. Das Ausgangsmaterial ist die am spezifischen Arbeitsplatz verwendete Substanz. Insbesondere gentechnisch modifizierte Proteine wie einige Enzyme^{18 19} und vom Antigenprofil der kommerziell verfügbaren Präparate möglicherweise abweichende Substanzen wie bovine Allergene verschiedener Rinder-Rassen⁵² bedürfen der Herstellung eines passenden Inhouse-Allergenpräparates im eigenen oder vorzugsweise im spezialisierten Labor.

Für niedermolekulargewichtige Allergene bestehen die genannten Einschränkungen der Sensitivität und die Schwierigkeit eines anspruchsvollen Herstellungsprozesses der Allergen-Protein-Konjugate. Mit der geringen Sensitivität der Tests für Allergene

niedrigen Molekulargewichts besteht keine diagnostische Aussagekraft negativer Ergebnisse.

7. Weiterführende wissenschaftliche Fragestellungen

Die Beschaffenheit der verwendeten Test-Allergenpräparate ist ein wesentlicher Faktor der Verlässlichkeit der sIgE-Testergebnisse. Der Gehalt relevanter Allergen-Komponenten variiert teils erheblich zwischen verschiedenen Herstellern und Extrakt-Arten (z.B. Mus m1 in Maus-Extrakt⁵³). Die folgenden möglichen Faktoren für die Variabilität der Allergen-Präparate und somit der Testergebnisse veranlassen zu weiterführenden wissenschaftlichen Fragestellungen.

Verschiedene Körperprodukte oder Pflanzenteile einer Art, die in verschiedenen Anteilen in die Chargen gelangen, und die natürliche Variabilität des Ausgangsmaterials können allergene Moleküle in unterschiedlichen Konzentrationen enthalten.

Im Speziellen wurde bei der Zusammensetzung der sIgE-Test-Allergene für Maus- und Ratten-Allergene Forschungsbedarf identifiziert^{41 42}. Hierbei scheint die Berücksichtigung verschiedener Körperprodukte wie Urin und Epithel infolge abweichender Zusammensetzungen des Test-Allergens oder heterogener Befundinterpretation ein für die Testleistung entscheidender Faktor zu sein. Eine systematische Analyse zur Interpretation der sIgE-Testergebnisse mit Extrakten des Maus- oder Ratten-Epithels und Urins und zusätzlich unter Berücksichtigung des Gehalts an Allergen-Komponenten wie Mus m 1 könnte die Verlässlichkeit des sIgE-Tests entscheidend verbessern.

Die molekulare Struktur des Antigens ist insbesondere für Tests auf sIgE gegen industriell hergestellte und mit gentechnischen Methoden veränderte Enzyme ein entscheidender Faktor. Für ein verlässliches Testergebnis muss die Molekularstruktur des mutmaßlich ursächlichen Allergens am individuellen Arbeitsplatz mit der Molekularstruktur des im Test eingesetzten Allergen-Präparats übereinstimmen. Gibt es Abweichungen oder bleibt die molekulare Struktur unklar, sind die sIgE-Testergebnisse i.d.R. nicht valide. Letzteres ist u.a. durch Geheimhaltung des Herstellers bedingt. Ein kommerziell verfügbarer Standard-Test wie z.B. für Alpha-Amylase aus *Aspergillus oryzae* ist in diesen Fällen wegen möglicherweise abweichender Struktur nicht ohne Weiteres verwendbar. Ein

spezialisiertes Labor kann mit einer Probe des am Arbeitsplatz genutzten Enzyms unter Wahrung der Struktur einen Inhouse-Test herstellen, der eine valide sIgE-Bestimmung im Zweifelsfall ermöglicht. Dies wurde exemplarisch für die bakterielle Alpha-Amylase Termamyl® nachgewiesen¹⁸.

Über die diagnostische Leistung des sIgE-Tests hinaus wären Erkenntnisse über Veränderungen des allergenen Potenzials von Interesse, die mit der durchgeführten molekulargenetischen Leistungs-Optimierung der Enzyme einhergehen¹⁸. Urheberrecht und Geheimhaltung durch die Hersteller industriell verwendeter Enzyme erschweren jedoch nähere Forschungsbemühungen.

Weitere Faktoren für unterschiedliche Zusammensetzungen der Extrakte eines Allergenpräparates sind verschiedene Ausgangsmaterialien und der Extraktionsvorgang. Chargen können sich in ihrer Zusammensetzung unterscheiden, wenn Umwelteinflüsse die Expression allergener Moleküle im lebenden Organismus und somit deren Konzentration im Ausgangsmaterial verändern. Verschiedene Extraktionsmethoden können sich zudem auf die Konzentration wichtiger und für Zersetzung anfällige Komponenten unterschiedlich auswirken. Mit Kenntnis definierter molekularer Allergene können deren Konzentrationen im Test-Allergen-Präparat kontrolliert und/oder mit hochgereinigten oder rekombinanten Allergen-Komponenten modifiziert werden. Aus weiteren Studien zur Identifizierung relevanter Komponenten in den Allergenquellen und Allergen-Gruppen können somit verbesserte Test-Leistungsparameter resultieren.

Die Erforschung der Unterschiede der molekularen Zusammensetzung verschiedener ursächlicher Allergene gleicher Gruppenzuordnung wie bei Rinderallergen-Extrakten mit Unterschieden in der Proteinzusammensetzung einzelner Zuchtlinien stellen weitere interessante Fragestellungen dar⁵².

Die Verwendung eines einzelnen, fix zusammengesetzten Allergenextrakts könnte sich für einzelne Allergengruppen wie bovine Allergene aufgrund solcher zuchtbedingter Variabilität, mit der die Betroffenen in der Praxis konfrontiert sind, auf die Testleistung negativ auswirken⁵². Für andere Allergene wie Latex ist jedoch denkbar, dass ein standardisiertes Profil der Test-Allergene mit Angabe der Komponenten-Konzentrationen zu einer besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Test-Angebote führt.

Speziell für sIgE-Tests mit niedermolekulargewichtigen Allergenen könnten methodologische Ansätze, die eine höhere Sensitivität erzielen, mit erweiterten Studien wie mit höheren Fallzahlen pro Testmethode reproduziert werden. So kann die Herstellung des Konjugats aus humanem Serum-Albumin und Diisocyanat im Diisocyanat-Dampf „in-vapor“ die Leistung des sIgE-Test verbessern; darauf wies das Ergebnis eines direkten Vergleichs für MDI-HSA hin²⁹. Die Erklärung der Überlegenheit gegenüber der „in-fluid“-Methode, der Verbindung von Albumin mit flüssigem Diisocyanat, leiten die Autoren aus der Ähnlichkeit zum Entstehungsvorgang der letztendlich funktionellen Allergenstrukturen im menschlichen Organismus ab²⁹. Der Vorteil der „in-vapor“-Methode war allerdings nicht in allen Untersuchungen gegeben, so erzielte ein älterer Radioallergosorbent Test mit HDI-HSA nach „in-solution“-Herstellung bei einem direkten Vergleich die bessere Differenzierungsleistung⁵⁴. Für den statistisch fassbaren Nachweis eines Vorteils einer der Herstellungsmethoden des Konjugats sind Studien mit höheren Teilnehmerzahlen erforderlich.

Ein gemeinsamer Standard für die Validierung der sIgE-Tests hat sich bisher nicht durchgesetzt. Die Verwendung des World Health Organisation (WHO) Standard Serums (11/234) ermöglicht zwar mittels einer Gesamt-IgE-Kalibrationskurve von 0.1 bis 100 kUa/l die Konzentrationsangabe jedes Allergen-spezifischen IgE im untersuchten Serum⁵⁵. Für verlässliche und vergleichbare Ergebnisse mit sowohl Inhouse- als auch kommerziell verfügbaren Tests ist jedoch ein erweiterter Standard erforderlich, um die Test-Resultate für eine IgE-Fraktion als spezifisch für ein Allergen zu bestätigen. Ein Kontroll-Standard kann bereits positiv getestete Sera für das aktuell zu detektierende sIgE und negative Sera einschließen. Kontrollen mit Serum atopischer, nicht auf das Test-Allergen sensibilisierter Individuen sind ebenfalls gefordert. Um einen gemeinsamen Standard für sIgE-Tests zu etablieren, ist eine Evaluation der festgelegten Eigenschaften und der Anzahl der Kontrollsera nötig.

Über den sIgE-Test hinaus verweist diese Arbeit auf Forschungsbedarf zu zellulären Testverfahren. Durch die Feststellung einer Sensibilisierung über die Präsenz relevanter sIgE-Konzentrationen im Serum mittels des sIgE-Tests besteht ein indirekter diagnostischer Nachweis des beruflich bedingten Asthmas. Ein Zusammenhang der spezifischen Sensibilisierung mit einer klinischen Symptomatik wird jedoch am verlässlichsten und direkt durch Provokation mit dem vermuteten

ursächlichen Allergen und Lungenfunktionsdiagnostik nachgewiesen. Diagnostische in vitro Test-Verfahren unter Verwendung von Zellen des Immunsystems beanspruchen, dass sie eine klinische Symptomatik mittels der Messung der zellulären Reaktion auf das Test-Allergen besser als der sIgE-Test voraussagen. Einige Studien haben mit verschiedenen Verfahren bereits aussichtsreiche Ergebnisse erzielt^{56 57}. Für einen Mastzell-Aktivierungs-Test wies eine Studie auf überlegene diagnostische Leistung gegenüber existierenden Testmethoden wie dem sIgE-Test hin⁵⁸.

Insbesondere für Allergene mit niedrigem Molekulargewicht könnten zelluläre Verfahren wie der Mastzell-Aktivierungs-Test eine Alternative zu den sIgE-Tests bieten, die für diese Gruppe bei negativem Ergebnis überwiegend unbrauchbar sind. Für Asthma aufgrund niedermolekulargewichtiger Substanzen wie insbesondere Diisocyanate deutete diese Arbeit mit dem Ergebnis mehrheitlich mangelhafter Test-Sensitivität bei guter Spezifität u.a. auf einen möglicherweise nur teilweise sIgE-vermittelten Pathomechanismus und Schwierigkeiten bei der Haptenisierung hin. Der Monozyten-Stimulationstest MCP-1 hat mit dem Referenzstandard des spezifischen Inhalationstests eine gute Sensitivität von 0,79 und eine Spezifität von 0,91 für Diisocyanate erreicht und somit entscheidende Probleme des sIgE-Tests möglicherweise umgangen⁵⁶.

Entscheidend für gezielte und zuverlässige diagnostische Methoden ist zudem die weitere Aufklärung des wahrscheinlich über die sIgE-Vermittlung hinausgehenden Pathomechanismus durch den die niedermolekulargewichtigen Substanzen Asthma verursachen.

8. Literaturverzeichnis

- 1 Lux H, Lenz K, Budnik LT, Baur X. Performance of specific immunoglobulin E tests for diagnosing occupational asthma: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med* 2019;76:269-278 DOI: 10.1136/oemed-2018-105434.
- 2 Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, Kromhout H, Lillienberg L, Plana E, Radon K, Torén K, Alliksoo A, Benke G, Blanc PD, Dahlman-Hoglund A, D'Errico A, Héry M, Kennedy S, Kunzli N, Leynaert B, Mirabelli MC, Muniozguren N, Norbäck D, Olivieri M, Payo F, Villani S, van Sprundel M, Urrutia I, Wieslander G, Sunyer J, Antó JM. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet* 2007;370:336-41 DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61164-7.
- 3 Vandenplas O, Dressel H, Nowak D, Jamart J, ERS Task Force on the Management of Work-related Asthma. What is the optimal management option for occupational asthma? *Eur Respir Rev* 2012;21:97-104 DOI: 10.1183/09059180.00004911.
- 4 Pralong JA, Cartier A. Review of Diagnostic Challenges in Occupational Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:1 DOI: 10.1007/s11882-017-0676-3.
- 5 Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78 DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.
- 6 Aasen TB, Burge PS, Henneberger PK, Schlünssen V, Baur X, ERS Task Force on the Management of Work-related Asthma, EOM Society. Diagnostic approach in cases with suspected work-related asthma. *J Occup Med Toxicol* 2013;8:17 DOI: 10.1186/1745-6673-8-17.
- 7 Baur X, Akdis CA, Budnik LT, Cruz MJ, Fischer A, Förster-Ruhrmann U, Göen T, Goksel O, Heutelbeck AR, Jones M, Lux H, Maestrelli P, Munoz X, Nemery B, Schlünssen V, Sigsgaard T, Traidl-Hoffmann C, Siegel P. Immunological methods for diagnosis and monitoring of IgE-mediated allergy caused by industrial sensitizing agents (IMExAllergy). *Allergy* 2019;74:1885-97.
- 8 Wide L, Bennich H, Johansson SG. Diagnosis of allergy by an in-vitro test for allergen antibodies. *Lancet* 1967;2:1105-7.
- 9 Johansson SG. The History of IgE: From discovery to 2010. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:173-7 DOI: 10.1007/s11882-010-0174-3.
- 10 Adkinson NJ. Allergy: principles and practice. In: Middleton E (ed.), St Louis: Mosby 1983.
- 11 Schröder H, Kober A, Yman L. New developments in specific IgE antibody measurement--phadezym RAST. correlation between EIA and RIA (phadebas RAST). *Allergol Immunopathol (Madr)* 1981;Suppl 9:46-50.
- 12 Sabbah A, Langlois P. [The Pharmacia CAP system as a new measure of specific IgE. Application in the diagnosis of hypersensitivity to the venom of the *Vespula* wasp]. *Allerg Immunol (Paris)* 1990;22:173-8.
- 13 Shirakawa T, Kusaka Y, Morimoto K. Specific IgE antibodies to nickel in workers with known reactivity to cobalt. *Clinical & Experimental Allergy* 1992;22:213-8.
- 14 Tse KS, Chan H, Chan-Yeung M. Specific IgE antibodies in workers with occupational asthma due to western red cedar. *Clin Allergy* 1982;12:249-58.

- 15 Quirce S, Polo F, Figueredo E, González R, Sastre J. Occupational asthma caused by soybean flour in bakers--differences with soybean-induced epidemic asthma. *Clin Exp Allergy* 2000;30:839-46.
- 16 Passalacqua G, Melioli G, Bonifazi F, Bonini S, Maggi E, Senna G, Triggiani M, Nettis E, Rossi RE, Vacca A, Canonica GW, Group IIS. The additional values of microarray allergen assay in the management of polysensitized patients with respiratory allergy. *Allergy* 2013;68:1029-33 DOI: 10.1111/all.12194.
- 17 Baur X. A compendium of causative agents of occupational asthma. *J Occup Med Toxicol* 2013;8:15 DOI: 10.1186/1745-6673-8-15.
- 18 Baur X, Budnik LT, von Kirchbach G. Allergic asthma caused by exposure to bacterial alpha-amylase Termamyl®. *Am J Ind Med* 2013;56:378-80 DOI: 10.1002/ajim.22124.
- 19 Miguel ASM, Martins-Meyer TS, Figueiredo EVdC, Lobo BWP, Dellamora-Ortiz GM. Enzymes in Bakery: Current and Future Trends. In: Muzzalupo I (ed.) *Food Industry*, Rijeka: InTech 2013;287-321 DOI: 10.5772/53168.
- 20 Budnik LT, Scheer E, Burge PS, Baur X. Sensitising effects of genetically modified enzymes used in flavour, fragrance, detergence and pharmaceutical production: cross-sectional study. *Occup Environ Med* 2017;74:39-45 DOI: 10.1136/oemed-2015-103442.
- 21 Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, November 1986. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:225-44 DOI: 10.1164/ajrccm/136.1.225.
- 22 Bernstein I, Chan-Yeung M, Malo J. *Asthma in the workplace and related conditions*. New York: Tylor & Francis, 2006.
- 23 Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, Blanc PD, Brooks SM, Cowl CT, Daroowalla F, Harber P, Lemiere C, Liss GM, Pacheco KA, Redlich CA, Rowe B, Heitzer J. Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest* 2008;134:1s-41s DOI: 10.1378/chest.08-0201.
- 24 Beach J, Russell K, Blitz S, Hooton N, Spooner C, Lemiere C, Tarlo SM, Rowe BH. A systematic review of the diagnosis of occupational asthma. *Chest* 2007;131:569-78 DOI: 10.1378/chest.06-0492.
- 25 Aalberse RC, Crameri R. IgE-binding epitopes: a reappraisal. *Allergy* 2011;66:1261-74 DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02656.x.
- 26 Baur X. Studies on the specificity of human IgE-antibodies to the plant proteases papain and bromelain. *Clinical Allergy* 1979;9:451-7.
- 27 Paggiaro PL, Cantalupi R, Filieri M, Loi AM, Parlanti A, Toma G, Baschieri L. Bronchial asthma due to inhaled wood dust: Tanganyika aningré. *Clin Allergy* 1981;11:605-10.
- 28 Ewan PW, Coote D. Evaluation of a capsulated hydrophilic carrier polymer (the ImmunoCAP) for measurement of specific IgE antibodies. *Allergy* 1990;45:22-9.
- 29 Budnik LT, Preisser AM, Permentier H, Baur X. Is specific IgE antibody analysis feasible for the diagnosis of methylenediphenyl diisocyanate-induced occupational asthma? *Int Arch Occup Environ Health* 2013;86:417-30 DOI: 10.1007/s00420-012-0772-6.
- 30 Vandenplas O, Froidure A, Meurer U, Rihs HP, Riffart C, Soetaert S, Jamart J, Pilette C, Raulf M. The role of allergen components for the diagnosis of

- latex-induced occupational asthma. *Allergy* 2016;71:840-9 DOI: 10.1111/all.12872.
- 31 Liccardi G, D'Amato G, Canonica GW, Salzillo A, Piccolo A, Passalacqua G. Systemic reactions from skin testing: literature review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:75-8.
- 32 Ruëff F, Bergmann KC, Brockow K, Fuchs T, Grübl A, Jung K, Klimek L, Müsken H, Pfaar O, Przybilla B, Sitter H, Wehrmann W, German Society for Allergology and Clinical Immunology. [Skin tests for diagnostics of allergic immediate-type reactions. Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology]. *Pneumologie* 2011;65:484-95 DOI: 10.1055/s-0030-1256476.
- 33 Deeks J, Wisniewski S, Davenport C. Chapter 4: Guide to the contents of a Cochrane Diagnostic Test Accuracy Protocol. In: Deeks J, Bossuyt P, Gatsonis C (eds.) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic test Accuracy Version 1.0.0.*: The Cochrane Collaboration 2013.
- 34 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700.
- 35 Cochrane Public Health Group. Data Extraction and Assessment Template: ph.cochrane.org 2011.
- 36 Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, Leeflang MM, Sterne JA, Bossuyt PM, QUADAS-2 Group. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155:529-36 DOI: 10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009.
- 37 Doebler P, Holling H. Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy with mada: <https://cran.r-project.org/web/packages/mada/vignettes/mada.pdf> [Access date 16.11.2017].
- 38 Rosman AS, Korsten MA. Application of summary receiver operating characteristics (sROC) analysis to diagnostic clinical testing. *Adv Med Sci* 2007;52:76-82.
- 39 Schwarzer G. meta: An R Package for Meta-Analysis. *R News* 2007;7:40.
- 40 Paggiaro PL, Chan Yeung M. Pattern of specific airway response in asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*): relationship with length of exposure and lung function measurements. *Clin Allergy* 1987;17:333-9.
- 41 Krakowiak A, Ruta U, Górski P, Kowalska S, Pałczyński C. Nasal lavage fluid examination and rhinomanometry in the diagnostics of occupational airway allergy to laboratory animals. *Int J Occup Med Environ Health* 2003;16:125-32.
- 42 Taylor AN, Longbottom JL, Pepys J. Respiratory allergy to urine proteins of rats and mice. *Lancet* 1977;2:847-9.
- 43 Curran AD, Burge PS, Wiley K. Clinical and immunologic evaluation of workers exposed to glutaraldehyde. *Allergy* 1996;51:826-32.
- 44 Pałczyński C, Walusiak J, Krakowiak A, Szymczak W, Wittczak T, Ruta U, Górski P. Nasal lavage fluid examination in diagnostics of occupational allergy to chloramine. *Int J Occup Med Environ Health* 2003;16:231-40.
- 45 Nemery B. Metal toxicity and the respiratory tract. *Eur Respir J* 1990;3:202-19.
- 46 Baur X, Czuppon A. Diagnostic validation of specific IgE antibody concentrations, skin prick testing, and challenge tests in chemical workers with symptoms of sensitivity to different anhydrides. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:489-94.

- 47 Howe W, Venables KM, Topping MD, Dally MB, Hawkins R, Law JS, Taylor AJ. Tetrachlorophthalic anhydride asthma: evidence for specific IgE antibody. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:5-11.
- 48 Scheidler L, Sucker K, Taeger D, Van Kampen V, Heinze E, Marczynski B, Monse C, Bruning T, Merget R. Evaluation of a 4-steps-1-day whole body challenge protocol for the diagnosis of occupational asthma due to diisocyanates. In: Pokorski M (ed.) *Neurobiology of Respiration*, 233 Spring Street, New York NY 10013-1578, United States: Springer New York 2013;301-311 DOI: 10.1007/978-94-007-6627-3-41.
- 49 Huss-Marp J, Raulf M, Jakob T. Spiking with recombinant allergens to improve allergen extracts: benefits and limitations for the use in routine diagnostics: Part 19 of the Series Molecular Allergology. *Allergo J Int* 2015;24:236-243 DOI: 10.1007/s40629-015-0072-2.
- 50 Zeiss CR, Kurup VP, Elms N, Fink JN. Latex allergen IgE assays in the assessment of Veterans Affairs health care workers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:840-3 DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61347-6.
- 51 Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel D, Criée CP, Gappa M, Gillissen A, Greulich T, Haidl P, Hamelmann E, Kardos P, Kenn K, Klimek L, Korn S, Lommatzsch M, Magnussen H, Nicolai T, Nowak D, Pfaar O, Rabe KF, Riedler J, Ritz T, Schultz K, Schuster A, Spindler T, Taube C, Taube K, Vogelmeier C, von Leupoldt A, Wantke F, Weise S, Wildhaber J, Worth H, Zacharasiewicz A, Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V. und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. [Guideline for the Diagnosis and Treatment of Asthma - Guideline of the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Paediatric Respiratory Society and the Austrian Society of Pneumology]. *Pneumologie* 2017;71:849-919 DOI: 10.1055/s-0043-119504.
- 52 Heutelbeck AR, Junghans C, Esselmann H, Hallier E, Schulz TG. Exposure to allergens of different cattle breeds and their relevance in occupational allergy. *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82:1123-31 DOI: 10.1007/s00420-009-0400-2.
- 53 Sharma HP, Wood RA, Bravo AR, Matsui EC. A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and specific IgE in the diagnosis of mouse allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:933-9 DOI: 10.1016/j.jaci.2008.01.023.
- 54 Campo P, Wisnewski AV, Lummus Z, Cartier A, Malo JL, Boulet LP, Bernstein DI. Diisocyanate conjugate and immunoassay characteristics influence detection of specific antibodies in HDI-exposed workers. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1095-102 DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02745.x.
- 55 Hamilton RG, Oppenheimer J. Serological IgE Analyses in the Diagnostic Algorithm for Allergic Disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2015;3:833-840 DOI: 10.1016/j.jaip.2015.08.016.
- 56 Bahri R, Custovic A, Korosec P, Tsoumani M, Barron M, Wu J, Sayers R, Weimann A, Ruiz-Garcia M, Patel N, Robb A, Shamji MH, Fontanella S, Silar M, Mills ENC, Simpson A, Turner PJ, Bulfone-Paus S. Mast cell activation test in the diagnosis of allergic disease and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2018 DOI: 10.1016/j.jaci.2018.01.043.
- 57 Hoffmann HJ. News in Cellular Allergology: A Review of the Human Mast Cell and Basophil Granulocyte Literature from January 2013 to May 2015. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;168:253-62 DOI: 10.1159/000443960.

- 58 Bernstein DI, Cartier A, Cote J, Malo JL, Boulet LP, Wanner M, Milot J, L'Archeveque J, Trudeau C, Lummus Z. Diisocyanate antigen-stimulated monocyte chemoattractant protein-1 synthesis has greater test efficiency than specific antibodies for identification of diisocyanate asthma. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 2002;166:445-50.

9. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation: Harald Lux, Klaus Lenz, Lygia Therese Budnik, Xaver Baur, Performance of specific immunoglobulin E tests for diagnosing occupational asthma: a systematic review and meta-analysis, Occupational and Environmental Medicine, 25.2.2019

Beitrag im Einzelnen:

Das Systematische Review mit Metaanalyse habe ich, Harald Lux, bei Absprachen mit Prof. Xaver Baur, selbst konzipiert. Insbesondere verfasste ich das Protokoll und dokumentierte den gesamten Prozess im Verlauf gemäß PRISMA-Vorgaben. Ich habe die elektronische Suchstrategie entworfen, angewendet und die Suchergebnisse verarbeitet. Hierbei prüfte ich Titel und Kurzfassungen sämtlicher Suchergebnisse auf thematische Relevanz und analysierte die selektierten Studien anhand der Volltexte auf Einschlussfähigkeit. Letzteres, die Bewertung der Einschlussfähigkeit anhand der Volltexte, wurde aus methodischen Gründen parallel und zusätzlich durch Herrn Prof. Xaver Baur vorgenommen. Die Ergebnisse der doppelten Bewertung diskutierte ich hiernach mit Herrn Prof. Xaver Baur, um den Einschluss bzw. Ausschluss von Studien gemäß den zuvor festgelegten Kriterien valide und in letztendlicher Übereinstimmung zu entscheiden. Eingeschlossene Studien habe ich nach genauerer Analyse auf doppelte Verwendung von Studienteilnehmern hin geprüft. Ich habe das Qualitätsprüfungs-Werkzeug QUADAS-2 an die Fragestellung angepasst und durch Anwendung auf die eingeschlossenen Studien deren Qualität bewertet. Zudem extrahierte ich die Daten der einzelnen Studien. Die gewonnenen Daten habe ich verwaltet, statistisch ausgewertet und sämtliche Abbildungen und Tabellen des publizierten Artikels sowie des Online-Zusatzmaterials erstellt. Ich habe mich von Herrn Dipl.-Math. Klaus Lenz vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie zur statistischen Methodik beraten lassen. Meine Resultate zur Fragestellung habe ich selbst interpretiert, den Entwurf des Artikels geschrieben und die Appendices erstellt (Teile 1-3). Im Verlauf der Finalisierung habe ich das Manuskript bei Anmerkungen der Koautoren stetig überarbeitet. Zudem habe ich bei Journaleinreichung die Aufgaben des verantwortlichen ersten und des korrespondierenden Autors wahrgenommen. Hierbei habe ich bis zur Publikation sämtliche Anmerkungen der Reviewer, bei Absprachen mit den Koautoren, in Manuskript und Appendices verarbeitet.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

10. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Harald Lux, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Testleistung der Allergen-spezifischen Immunglobulin E-Messung im Serum für die Diagnostik des beruflich bedingten Asthmas“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der obenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

11. Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE
 Selected Categories: **“Public, Environmental and Occupational Health”**
 Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 180 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	Lancet Global Health	4,455	18.705	0.024320
2	MMWR-MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT	24,208	12.888	0.091830
3	Annual Review of Public Health	5,847	9.491	0.009010
4	INTERNATIONAL JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY	21,401	8.360	0.046420
5	ENVIRONMENTAL HEALTH PERSPECTIVES	39,741	8.309	0.043990
6	EPIDEMIOLOGIC REVIEWS	3,422	7.583	0.003580
7	EUROPEAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY	7,281	7.023	0.016240
8	BULLETIN OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION	15,375	6.361	0.018360
9	JOURNAL OF TOXICOLOGY AND ENVIRONMENTAL HEALTH-PART B-CRITICAL REVIEWS	1,665	6.333	0.001750
10	EPIDEMIOLOGY	12,660	4.991	0.020120
11	INTERNATIONAL JOURNAL OF HYGIENE AND ENVIRONMENTAL HEALTH	4,282	4.848	0.006360
12	ENVIRONMENTAL RESEARCH	13,420	4.732	0.021790
13	CANCER EPIDEMIOLOGY BIOMARKERS & PREVENTION	19,976	4.554	0.029440
14	Travel Medicine and Infectious Disease	1,230	4.450	0.003610
15	INDOOR AIR	4,382	4.396	0.004930
16	AMERICAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH	37,368	4.380	0.066190
17	Environmental Health	4,486	4.376	0.010680
18	AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY	37,181	4.322	0.042230
19	NICOTINE & TOBACCO RESEARCH	8,476	4.291	0.022120
20	JOURNAL OF CLINICAL EPIDEMIOLOGY	24,063	4.245	0.027230
21	Journal of Global Health	754	4.195	0.003280
22	TOBACCO CONTROL	6,643	4.151	0.015560
23	AMERICAN JOURNAL OF PREVENTIVE MEDICINE	20,455	4.127	0.039330
24	JOURNAL OF ADOLESCENT HEALTH	14,174	4.098	0.026400

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
25	JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY AND COMMUNITY HEALTH	13,779	3.973	0.018340
26	OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL MEDICINE	8,486	3.965	0.010280
27	Clinical Epidemiology	2,200	3.799	0.009690
28	PALLIATIVE MEDICINE	4,636	3.780	0.008580
29	NEUROEPIDEMIOLOGY	3,261	3.697	0.005640
30	DRUG SAFETY	4,856	3.585	0.006600
31	Antimicrobial Resistance and Infection Control	820	3.568	0.003260
32	PREVENTIVE MEDICINE	14,479	3.483	0.027380
33	JOURNAL OF HOSPITAL INFECTION	7,523	3.354	0.010450
34	MEDICAL CARE	18,853	3.338	0.022590
35	Conflict and Health	543	3.305	0.002010
36	INFECTION CONTROL AND HOSPITAL EPIDEMIOLOGY	10,374	3.084	0.019450
37	Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology	3,391	3.083	0.004840
38	Globalization and Health	1,516	3.031	0.004670
39	SOCIAL SCIENCE & MEDICINE	40,645	3.007	0.051980
40	HEALTH & PLACE	5,894	3.000	0.011380
41	ENVIRONMENTAL GEOCHEMISTRY AND HEALTH	2,841	2.994	0.003110
42	Cancer Epidemiology	2,796	2.888	0.009460
43	TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE	8,744	2.820	0.006100
44	ANNALS OF EPIDEMIOLOGY	6,531	2.804	0.010340
45	SCANDINAVIAN JOURNAL OF WORK ENVIRONMENT & HEALTH	4,874	2.792	0.004830
46	PATIENT EDUCATION AND COUNSELING	11,985	2.785	0.016290
47	EUROPEAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH	5,511	2.782	0.013330
48	CANCER CAUSES & CONTROL	7,748	2.728	0.013250
49	JOURNAL OF TOXICOLOGY AND ENVIRONMENTAL HEALTH-PART A-CURRENT ISSUES	4,136	2.706	0.003640
50	JOURNAL OF MEDICAL SCREENING	1,263	2.689	0.002710
51	Economics & Human Biology	1,625	2.675	0.003780

Lux H, Lenz K, Budnik LT, Baur X. Performance of specific immunoglobulin E tests for diagnosing occupational asthma: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med* 2019;76:269-278
<https://doi.org/10.1136/oemed-2018-105434>

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

14. Publikationsliste

1. Badakhshi H, Lux H, Kaul D, Misch M, Budach V. Image-guided stereotactic radiotherapy of the resection cavity for single resectable brain metastases. *Med Imaging Radiol.* 2014; 2:3. doi: 10.7243/2054-1945-2-3.
Ohne Journal Impact Factor
2. Lux H, Cavalcante LB, Baur X. [Differential Diagnosis of Mediastinal and Hilar Lymphadenopathy with Focus on Occupational Diseases]. *Pneumologie*, 2018 Jun; 72(6):423-436. doi: 10.1055/s-0043-119647. Epub ahead of print: 18.10.2017.
Ohne Journal Impact Factor
3. Lux H, Lenz K, Baur X. Performance of specific immunoglobulin E tests for diagnosis of occupational asthma: a systematic review and meta-analysis [Abstract]. Proceedings of the 2nd International DiMoPEX Conference on „Pollution in Living and Working Environments and Health“. *J Health Pollution.* 2017. S43-45. <http://www.journalhealthpollution.org/doi/pdf/10.5696/2156-9614.8.17.1>
Ohne Journal Impact Factor
4. Lux H, Lenz K, Budnik LT, Baur X. Performance of specific immunoglobulin E tests for diagnosing occupational asthma: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med.* 2019 Apr;76(4):269-278. doi: 10.1136/oemed-2018-105434. Epub ahead of print: 25.2.2019.
Journal Impact Factor: 3.965
5. Baur X, Akdis CA, Budnik LT, Cruz MJ, Fischer A, Förster-Ruhrmann U, Goksel O, Heutelbeck AR, Jones M, Lux H, Maestrelli P, Munoz X, Nemery B, Schlünssen V, Sigsgaard T, Traidl-Hoffmann C, Siegel P. Immunological methods for diagnosis and monitoring of IgE-mediated allergy caused by industrial sensitizing agents (IMExAllergy). *Allergy.* 2019 Oct;74(10):1885-97. doi: 10.1111/all.13809. Epub ahead of print: 27.6.2019.
Journal Impact Factor: 6.771
6. Heutelbeck AR, Baur X, Fischer A, Göen T, Leng G, Lux H, Budnik LT. Ambient- und Humanbiomonitoring zur Prävention und Diagnostik von Erkrankungen durch sensibilisierende Arbeitsstoffe: Entwicklung einer S2 Leitlinie [Abstract]. 59. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM). 2019.
Ohne Journal Impact Factor

15. Danksagung

Ich möchte meinen Eltern für ihre verlässliche Unterstützung während der Umsetzungszeit der Promotionsarbeit danken.

Meinem ersten Betreuer, Herrn Prof. Dr. Xaver Baur, danke ich in erster Linie für die außerordentlich gute Erreichbarkeit und Diskussionsbereitschaft sowie die Übernahme einzelner Teilaufgaben im systematischen Review-Prozess, die aus methodischen Gründen doppelt auszuführen waren.

Neben der Basisversorgung durch eine Stelle am Institut für Arbeitsmedizin unter kommissarischer Leitung Herrn Prof. Dr. Axel Fischers, veranlasst mich die Aufrechterhaltung der Stelle in der Umstrukturierungszeit durch Frau Prof. Dr. Kuhlmei zum Dank.

Für die im Rahmen der Einbindung in das COST-Projekt erfolgten Leistungen danke ich Prof. Dr. Lygia Therese Budnik, Mitautorin der ausgewählten Publikation.

Frau Prof. Dr. Susanne Völter-Mahlknecht möchte ich insbesondere für die Gewährleistung der professionellen Englisch-Korrektur danken.

Ich bedanke mich bei meinen Freundinnen und Freunden wie Lívia Barreira Cavalcante und Leo Fabig, meiner Großmutter Mia Lux, meinen Geschwistern und den Mitarbeiterinnen der Bäckerei Sowohl Als Auch für Motivation.