

Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen  
Abteilung für Allergologie

Differentialdiagnostische Abgrenzung nichtallergischer Urtikaria  
gegenüber IgE-vermittelter Soforttypreaktionen bei intermittierend  
auftretenden Urtikae

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von:

Seibold, Jonas

2019

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatterin:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

Professor Dr. A. Yazdi

Professor Dr. S. Joos

Tag der Disputation:

06.11.2019

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	I
Abkürzungsverzeichnis .....	III
Tabellenverzeichnis .....	V
Abbildungsverzeichnis .....	VII
1 Einleitung .....	1
1.1 Urtikaria .....	1
1.1.1 Epidemiologie .....	1
1.1.2 Klassifikation .....	1
1.1.3 Klinik .....	2
1.1.4 Pathophysiologie .....	3
1.1.5 Diagnostik .....	4
1.1.6 Therapie .....	7
1.1.7 Einfluss auf die Lebensqualität .....	8
1.1.8 Differentialdiagnostik .....	8
1.2 Allergie und Anaphylaxie .....	9
1.2.1 Epidemiologie .....	10
1.2.2 Pathophysiologie .....	11
1.2.3 Auslöser & Cofaktoren .....	12
1.2.4 Klinik .....	13
1.2.5 Definition und Klassifikation .....	14
1.2.6 Diagnostik .....	15
1.2.7 Therapie .....	16
1.3 Diagnostische Schwierigkeiten .....	18
1.4 Zielsetzung der Studie .....	20
2 Material und Methoden .....	22
2.1 Studiendesign und -beschreibung .....	22
2.2 Auswertung der klinischen Daten .....	23
2.2.1 Identifikation der Patienten .....	23
2.2.2 Erhobene Parameter .....	24
2.2.3 Datenbank und Pseudonymisierung .....	26
2.2.4 Auswertung und Subgruppenbildung .....	27
2.3 In-vitro-Diagnostik .....	29
2.3.1 Herkunft der Laborwerte .....	31
2.3.2 Spezifisches IgE .....	31
2.3.3 Gesamt-IgE .....	37

2.3.4 Tryptase .....	38
2.4 Statistik.....	39
2.5 Algorithmus .....	40
3 Ergebnisse.....	41
3.1 Studienkollektiv .....	41
3.2 Anamnestische Parameter .....	42
3.2.1 Vergleichsuntersuchung Anaphylaxie – Urtikaria .....	48
3.3 Laborparameter.....	54
3.3.1 Vergleichsuntersuchung Anaphylaxie – Urtikaria .....	57
3.4 Panel / Modell/ Vorhersagemodell.....	62
3.5 Algorithmus .....	65
4 Diskussion .....	67
4.1 Bewertung des Studiendesigns .....	67
4.2 Auswahl des Studienkollektivs .....	69
4.3 Demoskopische Parameter .....	71
4.4 Evaluation der anamnestischen Angaben .....	72
4.4.1 Einschätzung des ärztlichen Erstkontaktes .....	72
4.4.2 Anzahl betroffener Organsysteme.....	73
4.4.3 Hautsymptome .....	75
4.4.4 Extrakutane Organsysteme.....	76
4.5 Evaluation der laborchemischen Messungen .....	81
4.6 Evaluation Panel/ Vorhersagemodell .....	87
4.7 Algorithmus .....	88
4.8 Fazit und Ausblick .....	92
5 Zusammenfassung .....	94
6 Literaturverzeichnis .....	97
7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift .....	102
8 Danksagung .....	103

## Abkürzungsverzeichnis

alpha-Gal	Galaktose-alpha-1-3-Galaktose
ASS	Acetylsalicylsäure (Aspirin®)
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAP	Festphasen-Allergenträger im ImmunoCAP®-System
CCD	Cross-reactive Carbohydrate Determinants (Kreuzreaktive Kohlenhydratdeterminanten)
CRD	component-resolved diagnostic tests
CRP	C-reaktives Protein (Entzündungsmarker)
cut-off	<i>engl.</i> Grenzwert
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent Assay
engl.	englisch
et al.	et aliae
etc.	et cetera
Fc-Rezeptor	fragment crystallisable-Rezeptor
FDEIA	food-dependent exercise-induced anaphylaxis
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde(n)
IgE	Immunglobulin E (Antikörper des Isotyps E)
inkl.	inklusive
insb.	insbesondere
in-vitro	organische Vorgänge, die außerhalb eines lebendigen Organismus stattfinden ( <i>lat.</i> im Glas)
kU <sub>A</sub> /l (auch KUA/l)	Kilo-Unit pro Liter (A: allergen-spezifische Antikörper)
lat.	Lateinisch
LOQ	limit of quantitation
LTP	Lipidtransferprotein
n	Häufigkeit
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OFC	oral food challenge
PAF	platelet activating factor= Plättchenaktivierender Faktor

PR-10	pathogenesis related protein family-10
SIT	spezifische Immuntherapie
u. a.	unter anderem
V. a.	Verdacht auf
vs.	versus ( <i>lat.</i> gegenüber)
WAO	World Allergy Organization
WDEIA	wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis
WHO	World Health Organization
y	years ( <i>engl.</i> Jahre)
z. B.	zum Beispiel
o. g.	oben genannt
z. T.	zum Teil

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen nach Ring; Messmer [40], modifiziert nach [26]. Zuordnung nach dem schwersten aufgetretenen Symptom. ....	15
Tabelle 2: Sensibilisierungs-Grenzwerte für spez. IgE gemäß des Herstellers Thermo Fischer Scientific (ImmunoCAP® 250 Assay für spezifisches IgE) [56].....	32
Tabelle 3: Übersicht über wichtige pflanzliche Nahrungsmittelallergene [17] .....	33
Tabelle 4: Interpretation der IgE-Spiegel gemäß des Herstellers Phadia/ Thermo Fischer Scientific (ImmunoCAP Assay für Gesamt-IgE) [77] sowie Beurteilung in der vorliegenden Arbeit.....	38
Tabelle 5: Prävalenzen kutaner Symptome bei Anaphylaxie, Urtikaria. ....	43
Tabelle 6: Prävalenz gastrointestinaler Symptome bei Anaphylaxie, Urtikaria .....	45
Tabelle 7: Prävalenz pulmonaler Symptome bei Anaphylaxie, Urtikaria.....	45
Tabelle 8: Prävalenz kardiozirkulatorischer Symptome bei Anaphylaxie, Urtikaria... ..	46
Tabelle 9: Prävalenzen gleichzeitig betroffener Organsysteme, quantitativ abgestuft bei Anaphylaxie, Urtikaria .....	46
Tabelle 10: Prüfung der Krankheitsdiagnose auf einen Zusammenhang zum Vorliegen von kutanen Symptomen [Prüfung der Korrelation mittels Chi-Quadrat-Test] .....	49
Tabelle 11: Prüfung der Krankheitsdiagnose auf einen Zusammenhang zum Vorliegen von gastrointestinalen Symptomen [Prüfung der Korrelation mittels Chi-Quadrat-Test] .....	50
Tabelle 12: Prüfung der Krankheitsdiagnose auf einen Zusammenhang zum Vorliegen von pulmonalen Symptomen [Prüfung der Korrelation mittels Chi-Quadrat-Test] ....	51
Tabelle 13: Prüfung der Krankheitsdiagnose auf einen Zusammenhang zum Vorliegen von kardiozirkulatorischen Symptomen [Prüfung der Korrelation mittels Chi-Quadrat-Test].....	51
Tabelle 14: Prüfung der Krankheitsdiagnose auf einen Zusammenhang zum Vorliegen verschiedener Anzahlen gleichzeitig betroffener Organsysteme [Prüfung der Korrelation mittels Chi-Quadrat-Test] .....	52
Tabelle 15: Prüfung der Krankheitsdiagnose auf einen Zusammenhang zum Vorliegen von kutanen Symptomen bei isolierter Hautsymptomatik [Prüfung der Korrelation mittels Chi-Quadrat-Test].....	53
Tabelle 16: Prävalenzen von Überschreitungen der Grenzwerte bei Gesamt-IgE (>100 kU/l), bzw. Tryptase ( $\geq 11,4$ kU/l) sowie von Typ-I-Sensibilisierungen auf	

Nahrungsmittelallergene gemäß CAP-Klasse 1 ( $\geq 0,35$ kUA/l) bei Krankheitsdiagnose Anaphylaxie und Urtikaria. n= Anzahl der jeweils bestimmten Werte .....	54
Tabelle 17: Prüfung der Krankheitsdiagnose auf einen Zusammenhang zu Gesamt-IgE und Tryptase in linearer Form, bzw. vorgegebenen Grenzwerten [Prüfung der Korrelation mittels Mann-Whitney-U-Test, bzw. Chi-Quadrat-Test] .....	58
Tabelle 18: Prüfung der Krankheitsdiagnose auf einen Zusammenhang zu Omega 5-Gliadin in linearer Form und zu an CAP-Klassen orientierten Sensibilisierungs-cut-offs [Prüfung der Korrelation mittels Mann-Whitney-U-Test, bzw. Chi-Quadrat-Test] .....	59
Tabelle 19: Prüfung der Krankheitsdiagnose auf einen Zusammenhang zu alpha-Gal in linearer Form und zu an CAP-Klassen orientierten Sensibilisierungs-cut-offs [Prüfung der Korrelation mittels Mann-Whitney-U-Test, bzw. Chi-Quadrat-Test] .....	60
Tabelle 20: Prüfung der Krankheitsdiagnose auf einen Zusammenhang zu Gly m 4 in linearer Form und zu an CAP-Klassen orientierten Sensibilisierungs-cut-offs [Prüfung der Korrelation mittels Mann-Whitney-U-Test, bzw. Chi-Quadrat-Test] .....	61
Tabelle 21: Prüfung der Krankheitsdiagnose auf einen Zusammenhang zu Pru p 3 in linearer Form und zu an CAP-Klassen orientierten Sensibilisierungs-cut-offs [Prüfung der Korrelation mittels Mann-Whitney-U-Test, bzw. Chi-Quadrat-Test] .....	61
Tabelle 22: Prüfung der Krankheitsdiagnose auf einen Zusammenhang zu Ara h 2 in linearer Form und zu an CAP-Klassen orientierten Sensibilisierungs-cut-offs [Prüfung der Korrelation mittels Mann-Whitney-U-Test, bzw. Chi-Quadrat-Test] .....	62
Tabelle 23: Omnibus-Test der Modellkoeffizienten und Modellzusammenfassung ..	63
Tabelle 24: Hosmer-Lemeshow-Test .....	63
Tabelle 25: Klassifizierungstabelle (Der Trennwert lautet ,500) .....	64
Tabelle 26: Variablen in der Gleichung. Geschlecht (1= Mann), Alter (1= $\geq 40$ Jahre) Anaphylaxie (1= $\geq 2$ Organsysteme betroffen), Gesamt-IgE (1= $> 100$ kU/l), Okkulte IgE (1= $\geq$ CAP 1 bei Omega 5-Gliadin und/ oder alpha-Gal) .....	64
Tabelle 27: Übersicht über das Auftreten einzelner Parameter in der Literatur und in dieser Arbeit .....	72



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Betroffene Organsysteme nach Krankheitsentität [%] .....	43
Abbildung 2: Hautsymptome bei Anaphylaxie .....	43
Abbildung 3: Hautsymptome bei Urtikaria.....	44
Abbildung 4: Anzahl gleichzeitig betroffener Organsysteme von Haut, Gastrointestinaltrakt, Lunge, Herz-Kreislauf-System [%].....	47
Abbildung 5: Symptomkonstellation Anaphylaxiepatienten. Angabe in [%] in Bezug auf die Diagnosegruppe Anaphylaxie. GI: Gastrointestinaltrakt, HKR: Herz-Kreislauf-System, Pulmo: Lunge.....	47
Abbildung 6: Symptomkonstellation Urtikariapatienten. Angabe in [%] in Bezug auf die Diagnosegruppe Urtikaria. GI: Gastrointestinaltrakt, HKR: Herz-Kreislauf-System, Pulmo: Lunge. ....	48
Abbildung 7: Prävalenz von Überschreitungen der Grenzwerte bei Gesamt-IgE (>100 kU/l), bzw. Tryptase ( $\geq 11,4$ kU/l) bei Anaphylaxie, Urtikaria [%]. ....	54
Abbildung 8: Prävalenz von Sensibilisierungen auf Nahrungsmittelallergene ( $\geq 0,35$ kUA/l) bei Anaphylaxie, Urtikaria [%]. ....	55
Abbildung 9: Histogramm der vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten. Der Trennwert lautet 0,500. Symbole: U – Urtikaria, A – Anaphylaxie. Jeder Buchstabe repräsentiert 1 Fall.....	64
Abbildung 10: Algorithmus zur Indikationsstellung einer allergologischen Diagnostik bei Patienten mit Urtikaria und/ oder Angioödemem .....	66

# 1 Einleitung

## 1.1 Urtikaria

Die Urtikaria ist eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die sich durch das gemeinsame oder isolierte Auftreten von Hautsymptomen wie Quaddeln (Urtikae) oder Angioödemem definiert [1, 2]. Die kutanen Symptome werden vordergründig durch aus Mastzellen freigesetzte Entzündungsmediatoren, und hierbei insbesondere Histamin, verursacht [1, 3]. Die Lebensqualität der erkrankten Patienten ist oft substanziell beeinträchtigt [4] und die Erkrankung bedingt erhebliche ökonomische Belastungen für Gesellschaft und Gesundheitssystem [5].

### 1.1.1 Epidemiologie

Die Urtikaria ist eine häufige dermatologische Erkrankung, deren individuelle Lebenszeitprävalenz auf 20 % geschätzt wird [1]. Sie betrifft 1,2 % der deutschen Bevölkerung [6] und ca. 3 % der dermatologischen Patienten [5]. Gute Daten für die Prävalenzen der einzelnen Unterformen der Urtikaria existieren bis dato jedoch nicht [5]. Sie betrifft alle Altersgruppen, inkl. Neugeborener und Kleinkinder [1]. Jedoch unterscheiden sich sowohl die Altersstruktur, als auch die Geschlechterverteilung zwischen den einzelnen Urtikaria-Unterformen [5]. So sind von der chronischen Urtikaria Frauen ca. doppelt so häufig betroffen [3], der Altersgipfel findet sich in der vierten Lebensdekade [7]. Bei der akuten Urtikaria sind vordergründig Kinder bis junge Erwachsene betroffen [5].

Die chronische Urtikaria verläuft in vielen Fällen über Jahre und teilweise bis zu Jahrzehnten [3, 5]. Eine spontane Remission ist zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung möglich [1].

### 1.1.2 Klassifikation

Entsprechend der Dauer der vorliegenden Symptome wird die Urtikaria üblicherweise in zwei große Unterformen unterteilt. Bei der akut spontanen Urtikaria besteht die Symptomatik gemäß der aktuellen Definition weniger als 6 Wochen [1]. Sie tritt einmalig „attackenartig“ auf [3] und klingt selbstlimitiert

wieder ab [5]. Beschwerden die länger als 6 Wochen anhalten werden der sogenannten chronischen Urtikaria zugeordnet. Meist treten diese ohne bekannte Ursache auf [5, 7]. Man spricht in diesem Fall von einer chronisch spontanen Urtikaria (SCU). Sie wird weiter unterteilt in eine chronisch kontinuierliche Form mit Beschwerden häufiger als einmal pro Woche und eine chronisch rezidivierende, bzw. intermittierende Form, bei der die Beschwerden seltener als einmal wöchentlich auftreten [8].

Demgegenüber stehen die induzierbaren, oder triggerbaren Urtikariaformen, bei denen die Hautsymptome ausschließlich nach Exposition gegenüber spezifischen, häufig physikalischen, Auslösern wie Scherkräften, Druck, Kälte, Wärme oder Sonnenlicht, aber auch durch Anstrengung oder Kontakt mit Wasser, entstehen [1]. Die häufigste induzierbare Form stellt hierbei die Urticaria factitia, oder auch symptomatischer Dermographismus genannt, dar [5], bei der sich durch Scherkräfte, wie sie typischerweise beim Kratzen vorliegen, Quaddeln bilden [9].

Die verschiedenen Unterformen der chronischen Urtikaria unterscheiden sich oft stark in ihrer klinischen Präsentation. Sowohl Art und Schwere, als auch der Schwellenwert des Auslösers können selbst beim gleichen Individuum variieren [1]. Zudem sind manche Patienten zeitgleich an mehreren Unterformen der Urtikaria erkrankt [1].

### **1.1.3 Klinik**

Üblicherweise präsentiert sich die Urtikaria durch das Auftreten von Quaddeln oder Angioödemen an der Haut [1]. Diese können an allen Körperarealen [3] auftreten und liegen bei 27-50 % der Patienten [5, 10, 11] zeitgleich gemeinsam vor. Nur in wenigen Fällen (9-20 %) zeigen sich isolierte Angioödeme ohne gleichzeitiges Vorliegen von Urtikae [10, 11].

Eine *Quaddel* oder *Urtika* zeigt sich als oberflächliche Schwellung der oberen, bzw. mittleren Dermis von variabler Größe und ist nahezu immer von einem Erythem umgeben. Meist tritt begleitend Juckreiz, seltener auch Brennen, auf. Üblicherweise bildet sich die Quaddel schnell zurück und das Hautbild normalisiert sich binnen 1-24 Stunden [1]. Bei *Angioödemen* hingegen besteht

die Schwellung üblicherweise in der tieferen Dermis und Subkutis. Diese tritt plötzlich auf und ist oft begleitet von Schmerzen, hingegen nur selten von Juckreiz. Typisch ist die häufige Beteiligung der Schleimhäute. Angioödeme persistieren meist länger als Urtikae, ihre Rückbildung dauert bis zu 72 Stunden [1, 2].

Da bei der Urtikaria nicht nur die oberflächliche Haut, sondern insbesondere bei den Angioödemem auch die Schleimhäute des Körpers betroffen sein können, berichten Urtikaria-Patienten nicht selten über extrakutane systemische Manifestationen [10]. Diese reichen von gastrointestinalen Symptomen über asthmatische Beschwerden bis hin zu Fieber, Kopf- und Gelenkschmerzen [10].

Während die Beschwerden bei der akut spontanen Urtikaria oft schon binnen weniger Wochen selbstlimitiert abklingen [5, 12], bestehen sie bei der chronischen Form oft über viele Jahre und variieren inter- und intraindividuell zwischen fast täglichen Symptomen und schubweisen Formen mit erscheinungsfreien Intervallen von mehreren Wochen [3].

#### **1.1.4 Pathophysiologie**

Pathophysiologisch beruht die Urtikaria auf der Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus subepidermal gelegenen Mastzellen [1, 3]. Diese setzen nach ihrer Aktivierung neben Histamin noch andere proinflammatorische Mediatoren wie Prostaglandine, Leukotriene, Proteasen, zahlreiche Zytokine [3] und PAF (platelet activating factor= Plättchenaktivierender Faktor) frei [1]. Die Mediatoren bewirken über den Histamin-1-Rezeptor eine Vasodilatation und eine Permeabilitätserhöhung der Blutgefäße, wodurch ein extravasales Ödem mit Rötung entsteht, was sich äußerlich als Quaddel oder Angioödem präsentiert. Weiterhin binden sie an sensorische Nervenenden in der Haut und lösen darüber Juckreiz aus [1, 9]. Die zum Teil auftretenden extrakutanen Manifestationen sind am ehesten durch systemisch zirkulierende Entzündungsmediatoren, bzw. durch die Aktivierung extrakutaner Mastzellpopulationen zu erklären [3].

Die genauen Mechanismen der Mastzellaktivierung sind nach wie vor weitestgehend unklar und beruhen am ehesten auf verschiedenen heterogenen Faktoren [1]. Dennoch herrscht im Fall der chronisch spontanen Urtikaria

weitgehend Einigkeit, dass die Aktivierung der Mastzellen im Gegensatz zur Typ-I-Allergie [13] nicht durch die Bindung eines Allergens an IgE-Antikörper auf der Mastzelloberfläche erfolgt [9] und somit einen IgE-unabhängigen Prozess darstellt. Die Urtikaria muss demnach von nosologisch anderen Krankheitsentitäten abgegrenzt werden, bei denen Hautsymptome wie Urtikae und Angioödeme nur als Symptom auftreten, so auch im Beispiel einer Anaphylaxie [1, 2].

### 1.1.5 Diagnostik

Für das diagnostische Vorgehen bei einer vermuteten urtikariellen Erkrankung, muss klar zwischen den verschiedenen Unterformen der Urtikaria unterschieden werden.

Grundsätzlich haben Erkrankte häufig ein ausgeprägtes Kausalitätsbedürfnis [8] und vermuten oft einen Zusammenhang zwischen der von ihnen geäußerten Symptomatik und der Aufnahme bestimmter Nahrungsmittel oder anderen externen Faktoren [3]. Jedoch lässt sich insbesondere im Fall der *akuten Urtikaria* die Ursache der Symptomatik häufig nicht abschließend klären [3]. In weniger als der Hälfte der Fälle gelingt die Zuordnung zu einem konkreten Auslöser. Bei Erwachsenen sind dies meist akute Infekte, Medikamenten-Unverträglichkeiten oder eine Nahrungsmittelintoleranz [12]. Es wird zwar vermutet, dass die akute Urtikaria nicht selten die Manifestation einer Nahrungsmittelallergie ist, verlässliche Zahlen liegen hierfür jedoch nicht vor [14]. Gerade vor dem Hintergrund des in der Regel selbstlimitierenden Krankheitsverlaufes wird für die akute Urtikaria standardmäßig keine erweiterte Diagnostik empfohlen [1]. Lediglich Patienten deren Anamnese hoch suggestiv für eine zugrundeliegende Typ-I-Allergie ist, sollten genauer abgeklärt werden [1]. Hierzu zählen Fälle mit wiederholten Episoden akuter Urtikaria, einer Beteiligung anderer Organsysteme und der Verdacht auf zusätzlich involvierte Cofaktoren, wie beispielsweise NSAR [9].

Bei der *chronischen Urtikaria* hingegen, mit ihrem oft jahrelangen Krankheitsverlauf [5] wird in den meisten Fällen eine genauere Abklärung angestrebt [1]. Hier gelingt es nicht selten durch eine intensive Diagnostik eine

zugrundeliegende Ursache zu ermitteln [3], dennoch variieren die hierfür in der Literatur angegebenen Häufigkeiten stark [1]. Die Abklärung der chronischen Urtikaria basiert grundsätzlich auf 3 wichtigen Säulen: Dem Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen, der Erfassung von Krankheitsaktivität und Symptomkontrolle und der Abklärung zugrundeliegender Ursachen für eine Verschlechterung der Erkrankung [1].

Das hierfür wichtigste Element der Diagnostik, aber auch zur Beurteilung oder Planung der weiteren Therapie, stellt die detaillierte Anamnese dar [1, 3]. Weiterführende diagnostische Schritte sollten stets auf Grundlage der Anamnese und ggf. der Befunde der klinischen Untersuchung veranlasst werden [1, 15]. Von breiten Screening-Untersuchungen auf verschiedene potenzielle Auslöser sollte jedoch Abstand genommen werden [16].

In der Anamnese werden stets die Art und Stärke der Beschwerden (Quaddeln, Angioödeme, gleichzeitiges Auftreten, Juckreiz, extrakutane Symptome, etc.) und deren zeitliches Auftreten (Krankheitsbeginn, Häufigkeit, Dauer und ggf. tägliche Variation der Symptome, etc.) erfasst [1]. Weiterhin sollte gezielt nach einer Assoziation der Symptomatik zu etwaigen Triggerfaktoren, wie körperlicher Anstrengung, Stress, oder auch der Einnahme von Medikamenten wie NSAR, oder von Nahrungsmitteln gefragt werden [2, 3]. Nichtsteroidale Antirheumatika wie Ibuprofen, Diclofenac oder ASS können sowohl eine Neuerkrankung auslösen, als auch eine bestehende Symptomatik verschlechtern [2, 9]. So wurde bei 13 % der Patienten mit akuter Urtikaria eine Intoleranz gegenüber NSAR festgestellt [7]. Auch Zusammenhänge zu Menstruationszyklus, beruflicher Tätigkeit, Hobbies oder Rauch-Gewohnheiten wurden beschrieben und sollten in der Anamnese Berücksichtigung finden [1]. Da bei Urtikariapatienten in bis zu 35 % eine Atopie und bei ca. einem Viertel eine bekannte Allergie besteht [10], sollte die Anamnese diese Punkte ebenso einschließen, wie die Frage nach chronischen Infektionen oder begleitenden internistischen Erkrankungen [1].

Als wichtigste bekannte Ursachen einer chronischen Urtikaria werden Autoimmunität, nichtallergische Hypersensitivitätsreaktionen (Pseudoallergien) auf Nahrungsmittel oder Arzneimittel und chronische Infektionen vermutet [2].

Unter den chronischen Infektionen scheinen insbesondere Infektionen des Gastrointestinaltraktes durch *Helicobacter pylori* sowie bakterielle Infekte (insb. rezidivierende Sinusitiden und Tonsillitiden) relevant [3]. Eine Typ-I-Allergie auf Nahrungsmittel ist zwar selten selbst die Ursache einer chronisch spontanen Urtikaria [16], sollte aber insbesondere bei intermittierenden Symptomen [2, 16] oder suggestiver Anamnese weiter abgeklärt werden [15]. Bei konkretem Verdacht, oder zum Ausschluss einer Allergie kann eine laborchemische Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper weiteren Aufschluss bringen [17].

Eine routinemäßige Laboranalyse wird jedoch insbesondere bei der akuten Urtikaria nicht empfohlen. Bei der chronisch spontanen Urtikaria hingegen kann die Bestimmung von BSG, CRP oder Differentialblutbild eine sinnvolle diagnostische Option darstellen [1]. Auch die Bestimmung des Gesamt-IgE, welches bei bis zu 60 % der Urtikariapatienten erhöht ist, kann zur ergänzenden Abklärung helfen [7].

Darüber hinaus lohnt es sich oft, Patienten zur selbstständigen Dokumentation der Symptome und ggf. gleichzeitig konsumierter Nahrungsmittel, eingenommener Medikamente oder durchgeführter Aktivitäten in Form eines Tagebuches anzuregen [5], um so verdeckte Zusammenhänge zwischen Symptomatik und auslösenden Faktoren aufzudecken [18]. Bei allen Patienten mit chronischer Urtikaria empfiehlt es sich, die Krankheitsaktivität und auch die Beeinflussung der Lebensqualität durch die Erkrankung zu ermitteln [1]. Hierfür werden vorrangig der Urticaria activity score (UAS) [1, 19] und der Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL) genutzt [20]. Diese sollten initial und auch im weiteren Krankheitsverlauf regelmäßig bestimmt und besprochen werden [9].

Dem gegenüber reduziert sich die diagnostische Abklärung bei chronischen induzierbaren Formen der Urtikaria in der Regel auf die Bestimmung der zur Reaktion nötigen Reizschwelle und ggf. der Suche nach spezifischen Ursachen [1, 9].

### 1.1.6 Therapie

Grundsätzliches Therapieziel ist bei jeder Form der Urtikaria die vollständige Symptombefreiheit [1]. Während die Behandlung der akuten Urtikaria lediglich auf die Unterdrückung der aktuellen Symptomatik zielt [16], beinhaltet der diagnostisch-therapeutische Ansatz der chronischen Urtikaria zudem die Identifikation und Elimination relevanter Ursachen und das Meiden von Triggern [1, 3]. Hierzu gehört, nach vorheriger sorgfältiger diagnostischer Prüfung ihrer jeweiligen Relevanz, das Meiden physikalischer Stimuli, bzw. die diätetische Einstellung mit Karenz von Nahrungsmittelallergenen. Zudem können die Reduktion von physikalischem und emotionalem Stress oder die Eradikation einer chronischen Infektion Besserung bringen [1].

Die symptomatische Behandlung der Urtikaria erfolgt gemäß eines Stufenplanes und zielt auf die Verhinderung der Mediator-Ausschüttung aus Mastzellen oder der Bekämpfung ihrer Effekte. Die Therapie wird hierbei bedarfsgemäß im Sinne eines „step up/ step down“-Schemas eskaliert oder reduziert [1].

Da viele Symptome der Urtikaria vorrangig über H1-Rezeptoren vermittelt werden, stellen moderne H1-Antihistaminika der 2. Generation die wichtigste medikamentöse Option dar. Sie bieten ein gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis bei fehlender, bzw. nur minimaler sedierender oder anticholinergischer Wirkung [1]. Die Einnahme erfolgt kontinuierlich in der niedrigsten möglichen Dosierung [1]. Im Fall der akuten Urtikaria reicht häufig eine Einnahme über mehrere Tage aus um eine vollständige Symptomkontrolle zu erhalten [9].

Als nächste Optionen der Stufentherapie stehen eine Aufdosierung auf die bis zu vierfache Menge und die Hinzunahme anderer Medikamente zur Verfügung [1]. Hierunter der monoklonale anti-IgE-Antikörper Omalizumab, das Immunsuppressivum Ciclosporin A aus der Gruppe der Calcineurin-Inhibitoren und der Leukotrien-Rezeptor-Antagonist Montelukast [1, 5]. Diese zeigen zum Teil sehr gute Ansprechraten, gehen jedoch nicht selten mit erheblichen Nebenwirkungen einher [5, 15].



### **1.1.7 Einfluss auf die Lebensqualität**

Die Bedeutung einer optimalen therapeutischen Versorgung verdeutlicht sich bei Betrachtung der krankheitsbedingten Folgen für die Lebensqualität sowie der sozioökonomischen Folgen. Die chronische Urtikaria und ihre Unterformen bedingen eine erhebliche Beeinträchtigung der individuellen Lebensqualität, unabhängig von vorab bestehenden soziodemographischen Variablen [21]. Dies geschieht einerseits direkt auf Symptomebene durch den mit den Quaddeln, bzw. Angioödemen verbundenen Juckreiz, bzw. Schmerzen [4]. Andererseits durch negative psychisch-emotionale Folgen der Erkrankung mit veränderter Stimmungslage, Gereiztheit oder Konzentrationsstörungen [4, 22]. Resultierend sind meist die Schlafqualität und konsekutiv die individuelle Funktionalität und Leistungsfähigkeit beeinträchtigt [4, 21].

Nebst negativer sozialer Folgen mit zunehmender sozialer Isolation, oft aus Angst vor unvorhersehbar auftretenden Attacken, und Einschränkungen in persönlichen Beziehungen, Hobbies oder Mobilität [4], verursacht die Erkrankung erhebliche individuelle und gesamtgesellschaftliche ökonomische Belastungen. Reduzierte Leistungsfähigkeit oder Fehltage in Beruf oder Schule [16, 22], aber auch die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen, häufig mit Konsultation verschiedener ärztlicher Fachdisziplinen, stellen sowohl für den Patienten, als auch für das Gesundheitssystem und die Gesamtgesellschaft eine massive ökonomische Belastung dar [5, 15]. Die geschätzten vermeidbaren Kosten durch unzureichend therapierte Patienten belaufen sich europaweit auf ca. 50-150 Milliarden Euro jährlich, was ca. 2400 € pro Patient pro Jahr entspricht [23].

### **1.1.8 Differentialdiagnostik**

Doch gerade die variable Klinik und die vielen potenziellen Differentialdiagnosen [1] erschweren die Diagnosestellung und verzögern oder vermeiden häufig eine optimale Therapie.

Eine Objektivierung der Beschwerden fällt bei Urtikaria zudem aufgrund der Flüchtigkeit der Hauterscheinungen und der üblicherweise ambulanten Betreuung der betroffenen Patienten oft schwer [3, 21]. Ärzte haben nur mit Glück und nur intermittierend die Möglichkeit, die Symptome zu erfassen [21].

Typischerweise müssen sie sich auf eine Fotodokumentation, oder, wie in den meisten Fällen, allein auf die subjektive Beschreibung der Symptome durch den Patienten verlassen [3, 22]. Auch ist für Arzt und Patient initial meist nicht nachvollziehbar, wodurch, wann und wie die urtikariellen Schübe ausgelöst werden [3].

Einen differentialdiagnostischen Graubereich bilden dabei nicht nur Fälle, in denen Symptome in mehreren Organsystemen beschrieben werden [10]. Auch wenn die Symptomatik auf eine unmittelbar vorausgehende Exposition gegenüber potenziellen Allergenquellen einer Typ-I-Allergie, wie Medikamente oder Nahrungsmittel, sowie deren Triggerfaktoren, wie z. B. körperliche Anstrengung oder Stress, zurückgeführt wird, [3, 24], fällt die Abgrenzung zu Erkrankungen, bei denen die Hautsymptome lediglich als Begleitsymptom einer systemischen Reaktion auftreten, überaus schwer. Im Bereich der dermatologischen Erkrankungen sind hierbei die hereditären und erworbenen angioneurotischen Ödeme [9] und insbesondere die Anaphylaxie abzugrenzen [1, 25]. Die anstrengungsinduzierte Anaphylaxie (EIA), eine Unterform der Anaphylaxie [26], wurde gemäß älterer Leitlinien sogar den urtikariellen Erkrankungen zugeordnet [16]. Dabei ist es gerade in Akutsituationen für das weitere Management wichtig, urtikarielle Hauterkrankungen von einer potenziell lebensbedrohlichen IgE-vermittelten Reaktion, wie einer Anaphylaxie, abzugrenzen [26].

## **1.2 Allergie und Anaphylaxie**

Eine Anaphylaxie kann sich zwar ähnlich präsentieren wie eine Urtikaria [25], stellt aber bezüglich ihres Pathomechanismus eine zur Urtikaria deutlich verschiedene Krankheitsentität dar. Sie basiert meist auf einer IgE-vermittelten Allergie [26] und sollte wegen ihres oft lebensbedrohlichen Verlaufs und gleichzeitig weitreichender therapeutischer Konsequenzen mit deutlichen Einschnitten in die Lebensführung der betroffenen Patienten unbedingt von der Urtikaria abgegrenzt werden [9].

### **1.2.1 Epidemiologie**

Grundsätzlich fällt es schwer verlässliche epidemiologische Zahlen zur Anaphylaxie zu nennen. In Abhängigkeit der untersuchten Region, aber insbesondere der zugrunde gelegten Definition, variieren die ermittelten Inzidenzen zwischen 7 und 50/100000/Jahr [26, 27]. Eine große Erhebung fand in der deutschen Bevölkerung eine Prävalenz von 2,5 % für eine Allergie auf Nahrungsmittel, welche einen erheblichen Teil der auslösenden Allergene bei anaphylaktischen Reaktionen bilden [6]. Jedoch kann eine im alltäglichen Sprachgebrauch häufig fehlerhafte Anwendung des Allergiebegriffes zu Verfälschungen in Patientenbefragungen führen. So lagen in Metaanalysen die patientenseits angenommenen Allergien sechs bis zehn Mal höher als die diagnostisch tatsächlich festgestellten Fälle [28, 29].

### **Risikofaktoren**

In zahlreichen Studien wurde versucht eine mögliche Risikokonstellation, bzw. prädisponierende Faktoren für die Entwicklung einer Anaphylaxie zu ermitteln. Jedoch liegen gegenwärtig nur wenige verlässliche Informationen über Risikofaktoren vor.

Daten für deutschsprachige Länder zeigen ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen Männern und Frauen. Fälle mit kindlicher Anaphylaxie machen in einer Erhebung des deutschsprachigen Anaphylaxie-Registers nur ein Fünftel des Kollektivs aus (Stand: 12.06.2018) [30]. In Abhängigkeit des Alters findet sich im Kindesalter ein Übergewicht der männlichen Bevölkerung, welches sich aber bis zum Erwachsenenalter wieder angleicht, bzw. sich je nach Studie sogar zugunsten der weiblichen Patientengruppe verschiebt [26, 31]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 30-40 Jahren. Bei dieser recht starken Varianz und einer großen Spanne der Altersverteilung, lässt sich das Alter an sich nicht als Risikofaktor einer Anaphylaxie werten [27, 31, 32]. Vielmehr scheint es dagegen für gewisse Symptomkonstellationen zu prädisponieren. So wurden bei älteren Patienten häufiger Symptome des Herz-Kreislauf-Systems, bei Kindern hingegen insbesondere bronchiale Obstruktionen festgestellt [27].

Bei einer Vielzahl der Patienten mit stattgehabter Anaphylaxie wurde eine bestehende Atopie gefunden. In 32-41 % lagen Erkrankungen wie beispielsweise atopische Dermatitis, atopisches Asthma, allergische Rhinokonjunktivitis, etc. vor [27, 31]. Insbesondere bei anstrengungsinduzierten Anaphylaxieformen scheinen viele Patienten unter einer Atopie zu leiden [31]. Auch für die Atopie konnte ein Einfluss auf die vorliegende Symptomkonstellation nachgewiesen werden, wo häufiger Affektionen des Atmungs-, als des Herz-Kreislauf-Systems vorkamen [27]. Eine gleichzeitig bestehende Urtikaria wurde bei 1-4 % der Anaphylaxien ermittelt [27, 33].

### **1.2.2 Pathophysiologie**

Wie bei der Urtikaria, spielen auch in der Pathophysiologie der Anaphylaxie Mastzellen eine entscheidende Rolle. Durch die Degranulation von Mastzellen und basophilen Granulozyten werden Mediatoren wie Prostaglandine, PAF und Zytokine und Histamin freigesetzt [26]. Histamin nimmt auch hier eine zentrale Stellung ein [9, 26]. In der Regel erfolgt die Aktivierung der Mastzellen jedoch, anders als bei urtikariellen Erkrankungen, auf immunologischem Wege, am häufigsten auf Grundlage einer IgE-vermittelten Allergie [26]. Eine solche über Antikörper der Klasse IgE vermittelte Allergie wird gemäß der gängigen Einteilung nach Coombs und Gell von 1963 auch als Typ-I-Allergie oder Soforttypreaktion bezeichnet [13, 34]. Hier erwirbt das Immunsystem im Rahmen eines primären Kontaktes die Fähigkeit ein Allergen als fremd zu erkennen. Im Zuge dieser sogenannten Sensibilisierung kommt es zur Bildung von spezifischen IgE-Antikörpern gegen dieses Allergen [35]. Als Allergen kann hierbei jeder Stoff dienen, der in der Lage ist in einem Individuum den immunologischen Mechanismus einer Allergie auszulösen. Meist sind dies Proteine, selten auch Kohlenhydratketten [35]. Die hochaffinen IgE-Antikörper können über ihren Fc-Teil an Mastzellen oder basophile Granulozyten binden und bei Kontakt mit ihrem jeweils passenden Allergen über Quervernetzung die Degranulation der Mastzelle bewirken [13].

In manchen Fällen ist die Mastzellaktivierung jedoch nicht auf eine solche immunologische Sensibilisierung zurückzuführen. Es wird dann von einer

„nichtallergischen Anaphylaxie“ oder „pseudoallergischen Reaktion“ gesprochen. Pathophysiologisch kommen hier Aktivierungen des Komplementsystems, Interaktionen mit dem Arachidonsäurestoffwechsel oder psychoneurogene Reflexmechanismen in Betracht [26].

### **1.2.3 Auslöser & Cofaktoren**

Der Kontakt mit dem Auslöser einer anaphylaktischen Reaktion erfolgt meist auf oralem oder parenteralem Weg [9]. Die meisten Patienten geben bei Befragungen zwar an, den Auslöser zu kennen, nicht selten kann dieser jedoch im Rahmen eines Akutereignisses nicht zweifelsfrei bestimmt werden [31, 33]. Bleibt er trotz einer erweiterten Diagnostik unentdeckt, so spricht man von einer idiopathischen Anaphylaxie [25].

Unter den sicher ermittelten Auslösern stellen Nahrungsmittel, Insektengift und Medikamente die wichtigsten Fraktionen dar. Ihre Rangfolge variiert erhebungsabhängig [9], bei Kindern scheinen jedoch Nahrungsmittel die wichtigsten Allergenquellen darzustellen [29, 33]. Während hier vorrangig Erdnuss, Weizen, Haselnuss, Milch und Hühnereiweiß relevant sind, stellen bei Erwachsenen pollenassoziierte Nahrungsmittel wie Äpfel und anderes Kernobst sowie Weizen und Krusten- und Schalentiere die bedeutendsten Auslöser nahrungsmittelinduzierter Anaphylaxien dar [17, 33]. Unter Medikamenten sind insbesondere Nichtsteroidale Antirheumatika und hierunter vorrangig Acetylsalicylsäure von Bedeutung [31]. NSAR können einerseits direkt als Allergen wirken, sie sind jedoch auch in der Lage als Cofaktor für allergische Reaktionen zu fungieren [24].

Definitionsgemäß wirken Cofaktoren unterstützend auf Auslösung und Verlauf einer allergischen Reaktion [9] ohne hierbei selbst direkt als Allergen zu wirken [24]. Dabei können sie entweder direkt modulierend in die immunologische Reaktion eingreifen, oder auf nichtimmunologischem Weg die klinische Symptomatik und die Empfindlichkeit gegenüber den ausgeschütteten Botenstoffen verändern [9]. Potenzielle Cofaktoren sind einerseits Körperfaktoren wie körperliche Anstrengung, emotionaler Stress oder die Menstruation bei Frauen. Andererseits sind auch Medikamente wie NSAR, der

Genuss von Alkohol oder chronische Infektionserkrankungen mögliche Trigger [8, 9]. Schätzungsweise spielen Cofaktoren in bis zu 39 % der schweren Anaphylaxien eine Rolle [24]. Bei sogenannten Summationsanaphylaxien tritt eine klinische Reaktion sogar ausschließlich bei gleichzeitigem Vorliegen des Allergens mit einem oder mehreren Cofaktoren auf. Demgegenüber sind weder der Cofaktor, noch das Allergen dazu in der Lage, allein eine anaphylaktische Reaktion auszulösen [8, 9]. Die wichtigste Gruppe dieser Reaktionen stellt die FDEIA (food-dependent exercise-induced anaphylaxis) dar, bei der eine Anaphylaxie auf Nahrungsmittel nur in direktem Zusammenhang mit körperlicher Anstrengung auftritt [24]. Die 1999 erstmals beschriebene WDEIA (wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis) [36] ist hierbei die bekannteste und am häufigsten untersuchte Subform [9]. Verzögerte Reaktionen im Zusammenhang mit körperlicher Belastung wurden auch für das Fleischallergen Galaktose- $\alpha$ -1,3-Galaktose (alpha-Gal) beschrieben [24]. Hier konnte durch Fischer et al. [37] sogar in 81 % der durch alpha-Gal vermittelten allergischen Reaktionen ein Cofaktor identifiziert werden. Pathophysiologisch wirken Cofaktoren bei der FDEIA einerseits auf Ebene einer erhöhten Bioverfügbarkeit, oder andererseits durch eine herabgesetzte zur Auslösung einer Reaktion nötige individuelle Schwellendosis eines Allergens [24].

#### **1.2.4 Klinik**

Eine anaphylaktische Reaktion stellt ein systemisches Geschehen dar, die Symptome zeigen sich dabei im Wesentlichen an Haut, Atemwegen, Herz-Kreislauf-System und Gastrointestinaltrakt [26]. Die Haut stellt hierbei mit Urtikaria, Angioödemem oder einer Flush-Symptomatik das mit ca. 85 % am häufigsten betroffene Organsystem dar [27, 31]. Als Folge der Vasodilatation und Permeabilitätsstörung mit konsekutiver Flüssigkeitsverschiebung zeigen viele Patienten eine Beeinträchtigung des kardiozirkulatorischen Systems mit arterieller Hypotension und reflektorischer Tachykardie [26], die bis zum Schock mit Bewusstseinsverlust fortschreiten kann [25, 27]. An respiratorischen Symptomen kann neben Juckreiz und Hypersekretion der oberen Atemwege auch eine Enge der unteren Atemwege mit resultierender Dyspnoe und ggf. Hypoxie auftreten [25, 27]. Am seltensten werden gastrointestinale Symptome

geschildert. Diese umfassen neben Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö auch meteoritische Beschwerden, krampfartige Bauchschmerzen oder unwillkürlichem Stuhlabgang [27, 31].

Nicht selten gehen einer Reaktion unspezifische Prodromi wie metallischer Geschmack, Juckreiz, Brennen der Handflächen, oder Angst und Desorientierung voraus [9, 26]. Bei Kindern kann sich die Symptomatik im Vergleich zum erwachsenen Patienten deutlich unterschiedlich präsentieren. Eine plötzliche Verhaltensänderung mit ggf. Gereiztheit oder Spielverweigerung kann ein Frühzeichen einer anaphylaktischen Reaktion darstellen [25].

Die Klinik der Anaphylaxie präsentiert sich insgesamt sehr variabel. Die Symptome können sowohl einzeln oder in Kombination vorliegen und hierbei entweder simultan oder erst sukzessive nacheinander auftreten [9]. Meist manifestiert sich die Symptomatik akut binnen 30 Minuten nach Allergenexposition [33], aber auch biphasische oder primär verzögerte Verläufe sind möglich [26]. So beispielsweise bei der durch Galaktose- $\alpha$ -1,3-Galaktose vermittelten Säugetierfleischallergie, die oft erst nach 3-6 h auftritt [9].

Grundsätzlich ist der Verlauf einer anaphylaktischen Reaktion nicht vorhersehbar. Weder die aktuelle klinische Symptomatik, noch die Präsentation bei vorangegangenen Reaktionen, bieten einen Aufschluss über den weiteren Verlauf [9]. So ist einerseits auf jeder Stufe ein spontanes Sistieren mit Rückbildung der Symptomatik möglich. Demgegenüber kann es aber auch trotz adäquater Therapie zu einem weiteren Fortschreiten mit letalem Verlauf kommen [26]. Eine anaphylaktische Reaktion stellt somit stets einen Notfall dar, der eine sofortiges diagnostisches und therapeutisches Management verlangt [25].

### **1.2.5 Definition und Klassifikation**

Da die Anaphylaxie prinzipiell jedes Organsystem betreffen kann und ihre klinische Präsentation sehr variabel ist, bestehen auch bei ihrer Definition Kontroversen [26]. Grundsätzlich ist der Begriff der Anaphylaxie nicht einheitlich geregelt und es werden weltweit unterschiedliche Kriterien zu ihrer Definition herangezogen [26]. In den Leitlinien der World Allergy Organization (WAO) wird unter anderem dann von einer Anaphylaxie gesprochen, wenn nach

Allergenkontakt gleichzeitig Symptome in zwei oder mehr der Organsysteme Haut, Respirations-, Gastrointestinaltrakt, oder Herz-Kreislauf-System auftreten [25]. Die vereinfachte Definition einer Anaphylaxie als das Vorliegen von Symptomen in mindestens zwei Organsystemen findet beispielsweise in der Schulung anaphylaxiegefährdeter Patienten und nichtmedizinischer Laien Anwendung [38]. Im deutschsprachigen Raum werden darüber hinaus auch Reaktionen mit „systemisch vermittelter, generalisierter Hautmanifestation“ ohne Beteiligung weiterer Organsysteme der Anaphylaxie zugeordnet [26]. Andere Definitionen konzentrieren sich weniger auf die beteiligten Organsysteme und bezeichnen eine Anaphylaxie als schwere, potenziell lebensbedrohliche, allergische Reaktion die nach Kontakt mit einer allergenen Substanz auftritt [39].

Grad	Haut- und subjektive Allgemeinsymptome	Abdomen	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf-System
I	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	-	-	-
II	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	Nausea Krämpfe Erbrechen	Rhinorrhö Heiserkeit Dyspnoe	Tachykardie ( <i>Anstieg &gt;20/min</i> ) Hypotension ( <i>Abfall &gt;20 mmHg systolisch</i> ) Arrhythmie
III	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	Erbrechen Defäkation	Larynxödem Bronchospasmus Zyanose	Schock
IV	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	Erbrechen Defäkation	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

*Tabelle 1: Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen nach Ring; Messmer [40], modifiziert nach [26]. Zuordnung nach dem schwersten aufgetretenen Symptom.*

Zur Beurteilung der Schwere einer Reaktion hat sich im deutschsprachigen Raum die Klassifikation nach Ring & Messmer durchgesetzt, in der entsprechend der Intensität der Symptomatik die Zuteilung zu den Graden I - IV erfolgt (Tabelle 1) [26].

### 1.2.6 Diagnostik

In der Akutsituation wird die Diagnose einer Anaphylaxie in der Regel klinisch gestellt. Eine ausführliche Diagnostik sollte sich erst in der Folge im Hinblick auf sekundärpräventive Maßnahmen anschließen [9]. Ziel dieser erweiterten allergologischen Diagnostik ist es, für jeden Patienten den jeweils individuellen



Auslöser der anaphylaktischen Reaktion zu ermitteln [41]. Das Kernelement dieser diagnostischen Maßnahmen bildet die detaillierte Anamnese [25]. Sie sollte neben der möglichen Allergenexposition und der exakten klinischen Präsentation mit Dauer und Häufigkeit der Symptome auch die Rolle potenzieller Cofaktoren umfassen [24, 25]. Zur besseren Differentialdiagnostik ist es dabei auch hilfreich, die alters-, bzw. geschlechtsabhängige und ggf. geographische Bedeutung einzelner Allergene zu kennen [25, 29]. Zur Bestätigung, bzw. Einordnung der klinischen Relevanz anamnestisch vermuteter Allergene können Haut-Pricktests [42], in-vitro-Bestimmungen allergenspezifischer IgE-Level [43] oder orale Provokationstestungen (OFC) durchgeführt werden (siehe Kapitel 1.4) [29]. Basierend auf den Ergebnissen dieser Untersuchungen sollten ggf. sekundärpräventive Maßnahmen eingeleitet werden [29, 44].

### **1.2.7 Therapie**

Anaphylaktische Reaktionen stellen stets einen medizinischen Notfall dar und bedürfen eines unverzüglichen und strukturierten therapeutischen Vorgehens [25]. In der Akuttherapie sollte zunächst, wenn möglich, die Allergenexposition beendet werden [25]. Anschließend ist unverzüglich eine Beurteilung von Vitalzeichen, Kreislaufsituation und Atmung sowie eine Inspektion von Haut und Schleimhäuten mit gezielter Suche nach typischen Hautsymptomen erforderlich. Nach Erfragen weiterer Beschwerden, wie Übelkeit, Juckreiz und thorakaler Enge, und einer gezielten Anamnese auf bereits bekannte allergische Erkrankungen sollte die Symptomatik einem Schweregrad gemäß der Einteilung nach Ring & Messmer zur weiteren Planung der Therapie zugeordnet werden [25, 26].

Eines der wichtigsten therapeutischen Instrumente sind auch hier H1-Antihistaminika, welche frühzeitig über einen intravenösen Zugang appliziert werden sollten [26]. Zur intravenösen Therapie sind hierbei aktuell nur H1-Antihistaminika der 1. Generation, wie Dimetinden, zugelassen [26]. Insbesondere bei führender Hautsymptomatik ist die additive Applikation intravenöser Glukokortikoide eine sinnvolle Ergänzung [9]. Ihr Wirkeintritt ist zwar langsamer, eine Wirkung gegenüber protrahierten oder biphasischen Reaktionen

wird jedoch postuliert [26]. Wichtigstes Medikament in der Akuttherapie fulminanter Reaktionen ist jedoch Adrenalin. Es wirkt schnell und ist in der Lage alle wichtigen Pathomechanismen des anaphylaktischen Schocks zu antagonisieren, da es neben den Wirkungen auf das kardiovaskuläre System auch einen membranstabilisierenden Effekt aufweist [26, 45]. Weitere therapeutische Maßnahmen richten sich nach den betroffenen Organsystemen und der Schwere der Symptomatik. Bedarfsmäßig können eine intravenöse Volumengabe, eine Sauerstoffgabe über eine Atemmaske oder die Applikation von inhalativen  $\beta$ -Sympathomimetika, z. B. bei Bronchialobstruktion, erfolgen. Bei fulminanten Verläufen muss ggf. auch eine kardiopulmonale Reanimation eingeleitet werden [26, 45].

Nach der Akuttherapie einer anaphylaktischen Reaktion ist es zwingend notwendig, Patienten auf eine mögliche Wiederkehr der Symptomatik vorzubereiten [25]. Hierzu sollte einerseits eine Aufklärung des Patienten erfolgen, dass er einem erhöhten Risiko für das erneute Auftreten einer Anaphylaxie ausgesetzt ist. Andererseits sollten ein Verhaltensplan für den Notfall ausgehändigt und die nötige Ausstattung zur Selbsttherapie verschrieben werden. Adrenalin-Autoinjektoren stellen dabei die wichtigste Option der patientenseitigen Akuttherapie dar [25]. Ebenso wichtig ist eine weitergehende fachallergologische Diagnostik um etwaige Auslöser und relevante Risikofaktoren zu identifizieren [26]. Auf Grundlage dieser Untersuchungsergebnisse sollte im Sinne einer Sekundärprävention die Ausstellung eines Allergiepasses und ggf. die gezielte Vermeidung bestimmter Allergene [29] und etwaiger Risikofaktoren angestrebt werden [44]. In manchen Fällen sind ergänzende medikamentöse oder nichtmedikamentöse Maßnahmen sinnvoll, um zukünftigen Reaktionen vorzubeugen, beispielsweise in Form einer spezifischen Immuntherapie (SIT) [29, 35].

### 1.3 Diagnostische Schwierigkeiten

Bei der diagnostischen Aufarbeitung kutaner Reaktionen mit Urtikae, bzw. Angioödemem stellen IgE- und nicht IgE-vermittelte Erkrankungen die wichtigsten Differentialdiagnosen dar.

Einen der Gründe für die im klinischen Alltag schwierige Abgrenzung beider Erkrankungen stellen Unklarheiten in der Anamnese dar. Die Anamnese, die nicht nur die Symptomatik und den Verlauf der Beschwerden, sondern auch patientenseitige Verdachtsmomente hinsichtlich auslösender Ursachen miteinschließt, bildet den zentralen Punkt der diagnostischen Aufarbeitung. Sie liefert erste Verdachtsmomente und entscheidet in aller Regel über das weitere diagnostisch-therapeutische Vorgehen. Die Plausibilität und Reliabilität anamnestischer Angaben scheint dabei jedoch nicht immer gegeben [46]. Die nicht selten großen zeitlichen Abstände zwischen Krankheitsereignis und allergologischer Anamneseerhebung haben negative Effekte auf das Erinnerungsvermögen [46] und können mitunter falsche Zusammenhänge oder Verdachtsmomente hervorbringen [29].

Zudem besteht zwischen Anaphylaxie und Urtikaria ein gewisser Graubereich, in dem sich sowohl die klinische Symptomatik, als auch der zeitliche Verlauf und der Zusammenhang zu möglichen Triggerfaktoren sehr ähnlich präsentieren kann [14]. Besonders schwierig ist die Abgrenzung in Fällen, in denen das klinische Bild beider Erkrankungen starke Überschneidungen zeigt. So kann eine Urtikaria gleichzeitig extrakutane Symptome aufweisen und formal die Kriterien einer Anaphylaxie erfüllen [10]. Insbesondere fulminant verlaufende Episoden einer akuten generalisierten Urtikaria können einer Anaphylaxie sehr ähnlich sein [25]. Dem gegenüber zeigen einige Anaphylaxiepatienten isolierte Hautsymptome und präsentieren sich dadurch nicht nur sehr ähnlich zu einer urtikariellen Erkrankung, sondern erfüllen auch regelhaft angewendete Kriterien der Anaphylaxie nicht [9, 25].

Auch bei einer ausführlichen diagnostischen Aufarbeitung gelingt es bei einigen Soforttypreaktionen trotz Haut-Pricktest, laborchemischer Ermittlung spezifischer IgE-Antikörper und zum Teil sogar Provokationstestungen nicht, eine relevante

Sensibilisierung zu detektieren, bzw. die Relevanz eines verdächtigten Allergens abschließend zu beurteilen [43, 46]. Fehlen zudem in der Anamnese Hinweise auf ein ursächliches Allergen, können IgE-vermittelte Erkrankungen eine akute oder chronische Urtikaria imitieren [2, 15, 46].

Das Gegenstück hierzu bilden Urtikariapatienten, deren Anamnese Hinweise auf einen Zusammenhang zu einer Allergenexposition liefert. Rezidivierende Episoden einer chronisch spontanen Urtikaria können rein zufällig, bzw. durch patientenseitige Erklärungsversuche eine Assoziation zu potenziellen Allergenen suggerieren [3, 24]. Da bei ausführlichen Testungen nicht selten Sensibilisierungen gegenüber für Soforttypreaktionen potenziell relevanten Allergenen auffallen, ohne dass jedoch anamnestisch Hinweise für ihre Relevanz bestehen [46], können daraus falsche Allergiediagnosen entstehen.

Insbesondere die FDEIA und die okkulten Nahrungsmittelallergene Omega-5-Gliadin und alpha-Gal sind mit diagnostischen Problemen assoziiert und stellen in besonderem Maße eine Herausforderung für den behandelnden Arzt dar [26, 47]. Reaktionen auf diese Allergene zeigen nicht selten eine atypische klinische Präsentation mit biphasischen oder primär verzögerten Verläufen. Die daraus resultierende fehlende zeitliche Unmittelbarkeit zwischen Allergenexposition und Auftreten der Klinik erschwert die Assoziation zum ursächlichen Allergen [26, 46]. So kann eine regelmäßig symptomatische Fleischallergie auch Episoden einer chronischen Urtikaria imitieren [48]. Auch in der apparativen Abklärung mit Hauttestung und Serologie bleiben Omega-5-Gliadin und alpha-Gal häufig unerkannt. Während sie z. T. in herkömmlichen Testverfahren unterrepräsentiert sind [17], verhindert zusätzlich die Unkenntnis relevanter Cofaktoren, dass die Relevanz dieser Allergene erkannt wird [43, 49]. Oft gelingt dies erst durch eine gezielte und breit gefächerte Suche unter Einsatz vieler verschiedener diagnostischer Ressourcen [44, 49]. Gerade bei okkulten Allergenen ist die Klinik oft entscheidend von Cofaktoren abhängig, so dass eine Allergenexposition oft nur in Anwesenheit von Cofaktoren zur Reaktion führt [47]. Ihr modulierender Einfluss auf die individuelle Reizschwelle ist dabei nicht nur interindividuell verschieden, sondern kann auch innerhalb verschiedener Episoden beim gleichen Patienten variieren. Daraus ergeben sich oft schwer durchsichtige,

unregelmäßige Reaktionsmuster mit nur intermittierenden Unverträglichkeiten von Nahrungsmittelallergenen [17]. Anaphylaxie und Urtikaria verfügen dabei über zum Teil gleiche Cofaktoren als potenzielle Trigger. So werden eine cholinerge Urtikaria aber auch und eine anstrengungsinduzierte Nahrungsmittelallergie durch den gleichen äußeren Trigger begünstigt [24].

Insgesamt besteht bei Differentialdiagnostik von Hautreaktionen die Schwierigkeit, somatische Ursachen mit ausreichender Sicherheit auszuschließen, ohne dabei unnötig viele diagnostische Ressourcen aufzuwenden [8], bzw. klinisch nicht relevante Sensibilisierungen zu ermitteln [46].

#### **1.4 Zielsetzung der Studie**

Im klinischen Alltag fällt es oft schwer, eine sichere Unterscheidung zwischen Urtikaria und Anaphylaxie zu treffen. Bei ärztlichem Erstkontakt zeigen sich Anamnese und klinische Präsentation für beide Erkrankungen oft ähnlich und erlauben keine klare Differenzierung zwischen den nosologisch unterschiedlichen Krankheitsbildern. Da sich das therapeutische Vorgehen jedoch grundsätzlich unterscheidet und mit teils erheblichen Einschnitten im Leben der Betroffenen verbunden ist, ist eine sichere diagnostische Trennung der beiden Krankheiten anzustreben. Während IgE-vermittelte Soforttypreaktionen ein potenziell lebensbedrohliches Krankheitsbild darstellen, ist bei der nicht-IgE-vermittelten Urtikaria die negative Beeinflussung der individuellen Lebensqualität und Leistungsfähigkeit vordergründig.

Bei einem bei Erstkontakt oft unklaren zugrundeliegenden Pathomechanismus, stellt sich die schwierige Frage, wann ein erweitertes diagnostisches Vorgehen mit serologischer Bestimmung allergenspezifischer IgE-Antikörper sinnvoll ist. Auf Basis der Anamnese als einfachstes und zentrales Element in der Diagnostik von Urtikaria und Anaphylaxie [3, 25], gilt es Voraussetzungen zu finden, unter denen eine ausführliche Diagnostik sinnvoll ist und richtungsweisende Befunde zu erwarten sind. Klarere Richtlinien und Handlungsempfehlungen für die

Diagnostik sind hierbei nicht nur im fachallergologischen Setting von Bedeutung. Gerade für nichtallergologische Disziplinen ist es von großer Wichtigkeit zu wissen, wann eine Vertiefung der Diagnostik und die Hinzuziehung eines Allergologen notwendig, bzw. sinnvoll sind.

In der vorliegenden wissenschaftlichen Untersuchung wurde ein besonderer Fokus auf ein in dieser Konstellation erstmalig bestimmtes Panel verschiedener Nahrungsmittelallergene gelegt. In Zusammenschau mit den Parametern der detaillierten Anamnese, der klinischen Präsentation und der Ergebnisse der Allergiediagnostik wurde damit versucht, die diagnostische Wertigkeit einer allergologischen Diagnostik zur Differenzierung der beiden o. g. Krankheitsbilder zu ermitteln. Basierend auf den Ergebnissen der Vergleichsuntersuchungen wurde beurteilt, wie verlässlich die anamnestisch erhobenen Daten sind und wie zielführend sie bei der Differenzierung zwischen beiden Krankheitsbildern helfen.

Weiterhin wurde untersucht, ob auf Ebene der Anamnese, also bereits früh in der diagnostischen Kette dieser Erkrankungen, patientenbezogene prädisponierende Faktoren gefunden werden können, die als Entscheidungskriterium für die Durchführung einer erweiterten Diagnostik dienen. Auf Grundlage dieser Faktoren wurde ein Algorithmus abgeleitet, der eine Entscheidungshilfe zur Indikationsstellung einer allergologischen Diagnostik liefert.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign und -beschreibung**

Die vorliegende wissenschaftliche Arbeit ist eine retrospektiv durchgeführte Untersuchung von Patienten, die in der Abteilung für Allergologie an der Universitäts-Hautklinik Tübingen gesehen wurden. Ihre Vorstellung erfolgte bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelsensibilisierung, oder eine chronische Urtikaria und entsprach dem ersten fachallergologischen Kontakt, der aufgrund der Symptomatik in Anspruch genommen wurde. Im Rahmen der ärztlichen Patientenversorgung wurde stets eine ausführliche Anamnese mit genauer Erhebung der Beschwerdesymptomatik durchgeführt. Dabei wurden detailliert die betroffenen Organsysteme mit den hier jeweils vorliegenden Symptomen erfasst. Neben dem zeitlichen Verlauf der Erkrankung, galt ein besonderer Fokus einem möglichen Zusammenhang zu einer Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen. Standardmäßig erfolgte bei der Krankheitsabklärung unabhängig von der Anamnese eine laborchemische Quantifizierung des Gesamt-IgE-Wertes, der Tryptase und eine Bestimmung allergenspezifischer IgE-Antikörper auf ausgewählte Allergene.

Alle in dieser Untersuchung aufgeführten Befunde wurden im Rahmen der regulären Krankenversorgung erhoben. Eine speziell auf diese Studie bezogene Diagnostik wurde nicht durchgeführt.

Für das vorliegende Kollektiv wurden retrospektiv die digitalisierten Fallakten eingesehen und in einer elektronischen Datenbank pseudonymisiert erfasst. Auf Basis der Ergebnisse der Diagnostik erfolgte eine Reevaluation des Krankheitsbildes und die Zuteilung in IgE-vermittelte und nicht-IgE-vermittelte Entitäten. Zur weiteren Erkenntnisbildung wurden alle verfügbaren Untersuchungsergebnisse berücksichtigt, die im Rahmen der Krankheitsabklärung der bei Vorstellung geschilderten Symptomatik ermittelt wurden. Neben laborchemischen Parametern wurden hierbei ergänzend auch Resultate von Haut-Pricktests und Expositionstestungen berücksichtigt.

Personenbezogene Faktoren, aber auch die klinische Präsentation und ausgewählte Laborwerte wurden auf einen Zusammenhang zur letztendlich gestellten Diagnose überprüft. Im Umkehrschluss wurde so versucht, die diagnostische Wertigkeit der einzelnen Faktoren zu ermitteln und Kriterien zu finden, unter denen eine ausführliche Diagnostik indiziert ist.

## **2.2 Auswertung der klinischen Daten**

### **2.2.1 Identifikation der Patienten**

Seit 2011 erhalten an der Universitäts-Hautklinik Tübingen alle Patienten, die sich zur Abklärung einer Sensibilisierung auf Nahrungsmittel vorstellen, unabhängig von der jeweiligen Anamnese, eine laborchemische Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper auf definierte Allergene. Neben der Bestimmung der gesamten in der Blutbahn zirkulierenden IgE-Antikörper (Gesamt-IgE) werden allergenspezifische IgE-Antikörper und hier, aufgrund ihrer differentialdiagnostischen Relevanz im Zusammenhang mit idiopathischer Anaphylaxie und chronischer Urtikaria [46-48], schwerpunktmäßig die Werte für die okkulten Nahrungsmittelallergene Omega-5-Gliadin und alpha-Gal, ermittelt. Die Ergebnisse dieser Messungen werden digitalisiert und können elektronisch über das Laborinformationssystem SWISSLAB (Roche, Basel, CH) eingesehen werden.

Im Rahmen der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit wurde für ausgewählte studienbezogen relevante Laborparameter ein elektronischer Import der Messergebnisse durchgeführt. Auf diese Weise ermittelte sich rückwirkend ein Kollektiv an Patienten, bei denen im Rahmen einer Allergieabklärung an der Hautklinik Tübingen eine serologische Bestimmung durchgeführt wurde. Für diese Patienten wurden die im Rahmen der jeweiligen allergologischen Krankheitsabklärung angelegten elektronischen Fallakten eingesehen. Anhand klar definierter Kriterien erfolgte eine standardisierte Dokumentation des jeweiligen Krankheitsgeschehens in einer mittels Microsoft Access 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) angelegten Datenbank.



### 2.2.2 Erhobene Parameter

Die Einsicht der elektronischen Fallakten konzentrierte sich auf die ärztliche Dokumentation, die im Rahmen des Erstkontaktes angelegt wurde. Zur genaueren Einordnung der Krankheitsentität wurden, wenn nötig, auch im weiteren Verlauf angelegte Dokumentationen mit Bezug auf den Vorstellungsanlass hinzugezogen. Dies war insbesondere bei einer im Rahmen des Erstkontaktes nicht abgeschlossenen Krankheitsabklärung und bei einem kurzfristigen Wiederauftreten der Symptomatik notwendig.

Neben *personenbezogenen Stammdaten*, wie Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt der Vorstellung, wurde schwerpunktmäßig und detailliert die *klinische Präsentation* der Patienten erhoben. Zur genauen Erfassung des Beschwerdebildes wurde die anamnestisch geschilderte Symptomatik in die vier Organsysteme Haut, Gastrointestinaltrakt, Lunge und Herz-Kreislauf-System unterteilt. Hier wurden nun sinnvolle Untergruppen für die im jeweiligen Organsystem genau vorliegenden Symptome gebildet. Auf diese Weise wurde versucht eine differenzierte Abstufung der jeweiligen Klinik zu erzielen um die Schwere einer vorliegenden Reaktion besser erfassen zu können.

Bei der vorliegenden Studie standen *hautbezogene Beschwerden* im Zentrum. Hier erfolgte eine weitere Unterscheidung in die Hautsymptome Urtikaria, Angioödem und Flush. Dabei wurde unterschieden ob diese Symptome isoliert oder gemeinsam vorlagen.

Darüber hinaus wurde in Hinblick auf ein systemisches Geschehen geprüft, ob zusätzlich extrakutane Symptome an Gastrointestinaltrakt, Lunge, oder Herz-Kreislauf-System aufgetreten waren.

Da sich die auf *gastrointestinaler* Ebene beschriebenen Symptome sehr vielfältig präsentierten, wurde eine weitere Differenzierung in fünf verschiedene Subgruppen vorgenommen, die sowohl isoliert, aber auch gleichzeitig nebeneinander vorliegen konnten. Neben Vomitus oder Diarrhoe, wurde weiterhin in meteoritische Beschwerden, Obstipation sowie in Bauchschmerzen unterschieden. Mit dieser Einteilung wurde versucht, zwischen fulminanteren und subakuten Beschwerden zu differenzieren.

Da pulmonale und kardiozirkulatorische Symptome oft nicht in ausreichender Präzision benannt werden können, um eine Klassifikation gemäß der Leitlinien vorzunehmen [50], wurde bei beiden Organsystemen eine leicht vorzunehmende Abstufung in zwei Schweregrade angewendet, die durch anamnestisch, bzw. klinisch eindeutig feststellbare Parameter erreicht wird.

Auf Ebene der *pulmonalen Symptomatik* wurde eine Abstufung der Fulminanz der Symptomatik durch die weitere Unterscheidung in „subjektive Atemnot“ und „bronchiale Obstruktion“ erreicht. Als subjektive Atemnot wurden Fälle gewertet, bei denen über eine Hyperventilation oder milde pulmonale Symptome mit sehr rascher Rückbildung ohne Notwendigkeit externer Therapiemaßnahmen berichtet wurde. Von einer bronchialen Obstruktion wurde ausgegangen, wenn eine gezielte medikamentöse Intervention mit bronchodilatatorisch wirksamen Substanzen und z. T. externer Applikation von Sauerstoff notwendig geworden war. Das isolierte Auftreten von Symptomen wie Rhinorrhoe oder Heiserkeit wurde aufgrund des unspezifischen Charakters der Symptome nicht als pulmonale Symptomatik gewertet.

Auch auf Seiten des *Herz-Kreislauf-Systems* wurde eine Abstufung der Symptome vorgenommen. Da im Rahmen einer Anamnese nur selten zuverlässige Informationen über den tatsächlichen Blutdruck zum Zeitpunkt der Reaktion gewonnen werden können [48], erfolgte für kardiozirkulatorische Symptome die einfache Abstufung in eine subjektiv wahrgenommene arterielle Hypotonie und eine fulminantere kreislaufbedingte Synkope. Symptome wie Unwohlsein oder Tachykardie wurden im Gegensatz zu gängigen Leitlinien der Anaphylaxie bei isoliertem Auftreten nicht als Zeichen einer kardiozirkulatorischen Symptomatik gewertet.

Im besonderen Fokus dieser Arbeit stand die genaue Erfassung des zeitlichen Verlaufes der Erkrankung. Zusätzlich zur *Krankheitsdauer*, also der Zeitdauer zwischen erstem Auftreten der Symptomatik und der ärztlichen Vorstellung, wurde bei vorliegender Hautbeteiligung im Besonderen das *Verlaufsmuster* analysiert. Zur besseren Differenzierung zwischen IgE- und nicht IgE-vermittelten Erkrankungen wurde ein besonderer Schwerpunkt auf die Ermittlung der

genauen Dauer der symptomatischen Episoden gelegt. Unter Betrachtung der ersten drei Tage nach Auftreten der Klinik wurde unterschieden, ob es unter einmaliger situationsgerechter Therapie binnen kurzer Zeit zur Rückbildung der Symptomatik kam, oder ob wegen eines raschen Wiederauftretens der Symptome eine erneute Medikation erforderlich wurde. Anhand dieser Unterscheidung erfolgte in Zusammenschau mit den Befunden der in-vitro-Diagnostik und ggf. weiterer Befunde, die Zuteilung zu IgE-vermittelten anaphylaktischen Reaktionen (kein Rezidiv binnen drei Tagen), oder zu nichtallergischen Urtikariaerkrankungen (Fortbestehen, bzw. Wiederauftreten der Symptome innerhalb von drei Tagen). Bei Wiederauftreten der Klinik wurde in den Fallakten die Verlaufsdokumentation für die nächsten 4 Wochen geprüft. Kam es in diesem Zeitraum zur vollständigen Rückbildung der Beschwerden, wurde von einer akuten Urtikaria, bei Fortbestand der Symptome von einer chronischen spontanen Urtikaria ausgegangen.

Die patientenseits bei Erstkontakt geäußerten *Verdachtsdiagnosen* wurden vereinfachend in IgE-vermittelte und nicht-IgE-vermittelte Geschehen unterteilt. Als potenziell IgE-vermittelt wurden Reaktionen gewertet, bei denen die anamnestische Beschreibung ein allergisches Geschehen suggerierte. Hierzu wurden Reaktionen gezählt, bei denen die Symptomatik in unmittelbarem Zusammenhang zu einer Exposition gegenüber einem klar definierten Allergen stand. Aber auch Reaktionen mit rascher und fulminanter Symptomentwicklung und ggf. notärztlicher Versorgung sowie Reaktionen bei anamnestisch bekannten Sensibilisierungen wurden hinzugezählt. Dem gegenüber wurden Reaktionen als nicht IgE-vermittelt gewertet, wenn sie ohne erkennbaren Auslöser auftraten, oder bereits vorab eine Urtikaria bekannt war.

Unter Betrachtung der gesamten Diagnostik wurde für die geäußerten Verdachtsdiagnosen abgeglichen, ob der Verdacht bestätigt oder widerlegt werden konnte.

### **2.2.3 Datenbank und Pseudonymisierung**

Die Erfassung der oben genannten Parameter erfolgte in einer mittels Microsoft Access 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) angelegten Datenbank.

Der erzeugte Datensatz wurde zur weiteren statistischen Auswertung in das Statistikprogramm SPSS Statistics 24 (IBM, Armonk, USA) überführt. Alle erhobenen Daten wurden hierbei stets in pseudonymisierter Form behandelt, so dass die erstellte Datenbank keinerlei personenbezogene Daten mehr beinhaltet, die eine nachträgliche Identifikation der untersuchten Personen möglich machen könnten. Die Pseudonymisierung erfolgte anhand der durch den elektronischen Datenimport gewonnenen Laborfallnummern. Die Zuordnung der Laborfallnummer zum Patienten ist nur für autorisiertes Krankenhauspersonal mit gesondert freigeschalteter Berechtigung möglich. Sie ist lediglich eine Vorgangsnummer und beinhaltet keine personenbezogenen Daten. Eine rückwärtige Identifikation der untersuchten Patienten ist für Außenstehende somit nicht möglich.

Bezüglich des Datenschutzkonzeptes erfolgte eine berufsrechtliche Beratung durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen (Nr. 166/2017BO2, 20.03.2017).

Vor der Datenerhebung erfolgte durch den zuständigen Betreuer eine ausführliche Belehrung zum Umgang mit sensiblen Patientendaten. Die aktuell gültige Datenschutzvereinbarung der Universitäts-Hautklinik Tübingen wurde durch Unterschrift bestätigt.

### **2.2.4 Auswertung und Subgruppenbildung**

Für folgende Vergleichsuntersuchungen wurde das Studienkollektiv gemäß den jeweils übergeordneten Krankheitsbildern in zwei Hauptgruppen unterteilt. Die Zuteilung erfolgte unter Betrachtung aller verfügbaren Untersuchungsbefunde und ggf. weiterer Verlaufsdokumentationen, die im Rahmen der regulären Krankenversorgung bei der genauen Aufarbeitung des bei Erstkontakt beschriebenen Krankheitsbildes erstellt wurden. Hierbei fanden sowohl die initial gestellten ärztlichen Diagnosen, als auch erweiternde Abklärungen durch Prick- und Provokationstestungen Berücksichtigung. Ein wichtiges Hilfsmittel zur Krankheitsdifferenzierung zwischen Anaphylaxie und Urtikaria stellte hierbei die genaue Ermittlung des klinischen Verlaufes innerhalb der ersten drei Tage nach Auftreten der Symptomatik dar.

Gängige Leitlinien setzen zwar keine obligate Hautbeteiligung zur Diagnosestellung einer Anaphylaxie voraus, zahlreiche Untersuchungen, wie von Wong et al. [51] und Webb et al. [31] hatten jedoch gezeigt, dass in nahezu allen Fällen einer Anaphylaxie eine Beteiligung der Haut vorliegt. Treudler et al. [50] nennen eine Hautbeteiligung als eines der Hauptkriterien einer Anaphylaxie. Das Fehlen von Hautsymptomen schließt eine Anaphylaxie nicht aus, stellt diese jedoch zumindest deutlich in Frage [52].

Da sich diese Arbeit auf die Differentialdiagnostik bei kutaner Präsentation von Urtikae, bzw. Angioödemem konzentriert, wurden Patienten, die zur Abklärung ihrer Beschwerden zwar dasselbe diagnostische Protokoll durchliefen, anamnestisch jedoch keine Hautsymptomatik beschrieben, nicht in die Analyse eingeschlossen.

### **Diagnosegruppe „Anaphylaxie“**

Die Gruppe „Anaphylaxie“ umfasst Patienten mit Reaktionen, die nach gründlicher Durchsicht der Fallakten als IgE-vermittelte Soforttypreaktionen im Sinne einer Anaphylaxie zu werten sind. In der Anamnese wurden zumeist Soforttypreaktionen auf Nahrungsmittel beschrieben, die sich nach einmaliger situationsgerechter Therapie mit Antihistaminika, bzw. Glukokortikoiden rasch zurückbildeten. Gemeinsames Merkmal dieser Patienten war das obligate Auftreten von Hautsymptomen, wie Urtikae, bzw. Angioödemem. Dabei wurden nicht nur Fälle mit Symptomen in zwei oder mehr Organsystemen [25], entsprechend Grad II° der Klassifikation nach Ring/ Messmer [26], eingeschlossen, sondern zusätzlich auch Patienten mit ausschließlicher Hautsymptomatik, die aufgrund klarer anamnestischer Hinweise hinsichtlich eines konkreten Auslösers, Verlauf und Intensität der klinischen Präsentation sowie der Ergebnisse der allergologischen Diagnostik, die Zuteilung zum anaphylaktischen Formenkreis suggerierten.

Demgegenüber wurde in der vorliegenden Arbeit durch die Wahl des Eingangskriteriums einer obligaten Hautbeteiligung, davon Abstand genommen, isolierte Symptome an Lunge oder Herz-Kreislauf-System als Anaphylaxie zu werten. Eine solche Symptomatik ist auf Grundlage der Anamnese oft nicht sicher

objektivierbar [50] und wurde demnach nicht als Entscheidungskriterium angewandt.

### **Diagnosegruppe „Urtikaria“**

Bei anamnestisch wiederkehrenden, oder weiter fortbestehenden Hautsymptomen trotz einmaliger adäquater Therapie, bzw. trotz eingeleiteter medikamentöser Dauertherapie, wurde das Vorliegen einer nicht-IgE-vermittelten Urtikariaerkrankung angenommen. Zeigten sich zudem in Zusammenschau aller diagnostischen Befunde und der weiteren klinischen Präsentation keine Hinweise für eine ursächliche Typ-I-Allergie, so wurden Patienten mit einer solchen klinischen Präsentation der Gruppe „Urtikaria“ zugeteilt.

## **2.3 In-vitro-Diagnostik**

Die Bestimmung ausgewählter laborchemischer Parameter aus dem Patientenserum ist eine wichtige diagnostische Option zur Abklärung einer vermuteten Allergie. Sie wird in Abhängigkeit der Fragestellung entweder additiv oder alternativ zu einer Hauttestung durchgeführt [17]. Zwar sind die serologische IgE-Bestimmung und der Hautpricktest hinsichtlich ihrer qualitativen Aussagen als ebenbürtig anzusehen, die in-vitro-Diagnostik weist jedoch auf einigen Gebieten Vorteile gegenüber der Hauttestung auf [17].

Im Rahmen einer modernen komponentenbasierten Allergiediagnostik (CRD, *component-resolved diagnostic tests*) kann durch den Einsatz rekombinanter hergestellter molekularer Allergene eine verbesserte Testqualität und eine höhere Testempfindlichkeit (LOQ, *limit of quantitation*) erzielt werden [9, 17]. Ihre Verwendung erlaubt es, sowohl Testreagenzien mit ausreichend hohen und exakt definierten Allergenkonzentrationen bereit zu stellen [9], als auch Einzelallergene zu untersuchen, die in der Natur nur als komplexe Mischungen zahlreicher Allergene vorliegen [17].

Die CRD liefert somit im Besonderen bei der Abklärung einer Anaphylaxie und des Einflusses okkulten Nahrungsmittelallergene zahlreiche Vorteile. Die gezielte

Untersuchung von Markerallergenen, bei denen eine hohe Relevanz im Zusammenhang mit Soforttypreaktionen bekannt ist [9, 17], erleichtert die klinische Einordnung einer Sensibilisierung. Bei unklarem Auslöser einer Anaphylaxie kann die Bestimmung von Markerallergenen richtungsweisende Befunde für eine mögliche Allergenquelle liefern und so z. B. im Fall der WDEIA und des alpha-Gal-Syndroms den Zusammenhang zu einem initial nicht verdächtigten Allergen herstellen [9]. Weiterhin ermöglicht die laborchemische Bestimmung typischer kreuzreaktiver Allergenmoleküle eine bessere Unterscheidung zwischen Sensibilisierungen mit potenziell bedrohlicher Typ-I-Sofortreaktion und einer Kreuzreaktivität ohne klinische Relevanz [9, 17].

Dennoch wird auch die in-vitro-Diagnostik von einigen technischen und methodischen Problemen begleitet. So stehen aktuell nur für ausgewählte Allergene ausreichend evaluierte Testreagenzien zur Verfügung [53], es treten nicht selten falsch positive oder falsch negative Ergebnisse auf, oder es zeigen sich klinisch nicht relevante Sensibilisierungen [8]. Die Interpretation der allergenspezifischen IgE-Diagnostik sollte stets mit großer Sorgfalt erfolgen, da nicht selten große Abweichungen zwischen Ergebnissen der in-vitro-Diagnostik und Anamnese, Hauttest oder oraler Provokationstestung bestehen [53]. Eine laborchemisch nachgewiesene Sensibilisierung lässt weder eine Aussage über deren klinische Relevanz zu [9], noch lässt sich eine sichere Korrelation zwischen allergenspezifischem IgE-Wert und dem Schweregrad einer klinischen Reaktion ableiten [8].

Insgesamt sollten Indikationsstellung und Interpretation der in-vitro-Diagnostik stets unter Berücksichtigung der Anamnese des Patienten in Bezug auf dessen Alter, die Symptome und die verdächtigten Allergene erfolgen [17]. Die Diagnostik sollte stets unter Kenntnis ihrer Stärken und Schwächen erfolgen und die diagnostische Wertigkeit jedes Allergens individuell beurteilt werden [53].

Die meisten kommerziell erhältlichen Labortests basieren auf ähnlichen Testverfahren. Allergenextrakte, gereinigte Allergenkomponenten oder rekombinante Allergene werden hierbei in eine Festphase aufgetragen und dann mit dem zu untersuchenden Serum des Patienten inkubiert. Die im

Patientenserum enthaltenen allergenspezifischen IgE können nun an diese Festphase anhaften. Mittels Chemolumineszenz oder (Enzym-) Fluoreszenz kann nun eine indirekte Quantifizierung erfolgen [9].

### **2.3.1 Herkunft der Laborwerte**

Die in der Studie durchgeführte in-vitro-Diagnostik aus den Serumproben der Patienten erfolgte als quantitative Bestimmung allergenspezifischer IgE-Antikörper (spezifischer IgEs) und des Gesamt-IgE-, bzw. Tryptase-Spiegels. Alle in der Studie angeführten Laborergebnisse wurden im Rahmen der generellen Abklärung der bei Erstvorstellung genannten Beschwerden bestimmt. Im Rahmen dieser Abklärung erfolgt an der Universitäts-Hautklinik Tübingen routinemäßig eine von der exakten Anamnese unabhängige Bestimmung ausgewählter laborchemischer Parameter. Neben Laborwerten für Gesamt-IgE und Tryptase, werden ohne Bezug zur jeweiligen Krankheitsgeschichte spezifische IgE-Antikörper auf ausgewählte Allergene bestimmt. Eine gesonderte Bestimmung von Laborwerten für diese Studie wurde nicht durchgeführt.

Alle laborchemischen Messungen wurden im Allergologie-Labor der Universitäts-Hautklinik Tübingen unter Anleitung und Aufsicht derselben Ärzte durchgeführt, die auch in die initiale klinische Abklärung und Anamneseerhebung der Patienten eingebunden waren. Zur Analyse der Serumproben aus venösem Blut wurde ein ImmunoCAP® 250 Assay der Firma Thermo Fischer Scientific (Uppsala, Schweden) genutzt [54]. Die Ergebnisse der Messungen wurden im Laborinformationssystem SWISLAB (Roche, Basel, CH) elektronisch erfasst. Hierdurch wurde ein gezielter parameterweiser Import der ermittelten Werte möglich. Durch den gleichzeitigen Abgleich mit den elektronischen Fallakten der Klinikarchivs konnten die anamnestischen Daten jedes Patienten gemeinsam mit den zugehörigen Laborwerten in einer Datenbank in pseudonymisierter Form erfasst werden.

### **2.3.2 Spezifisches IgE**

Zur Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper wurde das ImmunoCAP® 250 Assay der Firma Thermo Fischer Scientific (Uppsala, Schweden) genutzt. Hierbei handelt es sich um einen Sandwich-ELISA (Enzyme-linked immunosorbent



Assay), bei dem die feste Phase aus einem Zellosederivat besteht, welches in der Lage ist, das zu prüfende Allergen irreversibel unter Aufrechterhaltung seiner ursprünglichen Struktur zu binden [55]. Die spezifischen IgE-Antikörper des Patientenserums binden nun an diese Allergene und werden im nächsten Schritt wiederum durch enzymmarkierte Antikörper gegen IgE komplexiert. Nach Inkubation mit einem Entwicklerreagenz wird die bei der enzymatischen Reaktion entstehende Fluoreszenz photometrisch detektiert. Sie verhält sich dabei proportional zur Menge der gebundenen IgE-Antikörper [55, 56].

Die ermittelten Werte für die Konzentration spezifischer IgE-Antikörper werden in kilo-Units pro Liter ( $kU_A/l$ ) angegeben [54]. Sie stellen dabei jedoch keine Absolutwerte dar. Vielmehr erfolgt die Quantifizierung der spezifischen IgEs entsprechend einer sigmoidal verlaufenden Standardkurve mit 6 Messpunkten. Diese wird anhand eines WHO-Standard für humanes IgE – ein »International Reference Reagent/IRR« (WHO IRR 75/502) – kalibriert [9, 57]. Zur Beurteilung werden die Messwerte üblicherweise in die so entstandenen CAP-Klassen (engl. *capacity*) eingestuft (Tabelle 2) [9].

Konzentration spez. IgE [ $kU_A/l$ ]	CAP-Klasse	Beurteilung des Herstellers (2012)
<0,10	0	Negativ
0,10 – 0,35	0	Negativ
0,35 – 0,70	1	Grenzwertig positiv
0,70 – 3,50	2	Schwach positiv
3,50 – 17,5	3	Positiv
17,5 – 50,0	4	Stark positiv
50,0 - 100	5	Sehr stark positiv
>100	6	Sehr stark positiv

Tabelle 2: Sensibilisierungs-Grenzwerte für spez. IgE gemäß des Herstellers Thermo Fischer Scientific (ImmunoCAP® 250 Assay für spezifisches IgE) [56].

Der Hersteller nennt für sein Verfahren einen Messbereich von 0 - 100  $kU_A/l$ , eine Sensitivität von 84 - 95 % und eine Spezifität 85 - 94 % [54]. In der vorliegenden Studie wurde der im klinischen Alltag üblicherweise gebrauchte Wert von 0,35  $kU_A/l$ , entsprechend CAP-Klasse 1, als Grenzwert für eine Sensibilisierung gewählt [9, 57]. Das moderne ImmunoCAP®-System weist zwar eine höhere Empfindlichkeit auf, so dass gemäß des Herstellers bereits Werte zwischen 0,10 und 0,35  $kU_A/l$  als „gering sensibilisiert“ zu werten sind. Da diese Empfindlichkeit

aber zum Zeitpunkt der Messung nicht für jedes Allergen erreicht wurde und nicht für jedes Allergen eine weitere Steigerung der Empfindlichkeit sinnvoll ist, wurde in dieser Arbeit der etablierte cut-off von 0,35 kU<sub>A</sub>/l gewählt [9, 57].

Während zur laborchemischen Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper mittels ImmunoCAP® Assay rekombinant hergestellte CCD-freie Allergene gewählt wurden [58], wird als Quelle für das alpha-Gal-Testreagenz vom Hersteller (Thermo Fischer Scientific, Uppsala, Schweden) bovines Thyreoglobulin verwendet [59]. Es enthält naturgemäß viele  $\alpha$ -Gal-Epitope [9] und hat eine gute diagnostische Sensitivität und Spezifität zum Nachweis von anti-alpha-Gal-IgE [60].

Proteinfamilien							
	Bet-v1-Homologe				Speicherproteine		
	LTP	Profiline	Oleosine	Prolamine	Cupine	11S-Globulin (Legumin)	
Erdnuss	Ara h 8	Ara h 9	Ara h 5	Ara h 10 Ara h 11	<b>Ara h 2</b> Ara h 6 Ara h 7	Ara h 1	Ara h 3
Haselnuss	Cor a 1	Cor a 8	Cor a 2	Cor a 12 Cor a 13	Cor a 14	Cor a 11	Cor a 9
Kiwi	Act d 8		Act d 9				
Pfirsich	Pru p 1	<b>Pru p 3</b>	Pru p 4				
Soja	<b>Gly m 4</b>	Gly m 1	Gly m 3			Gly m 5	Gly m 6
Weizen		Tri a 14	Tri a 12		<b>Tri a 19</b> <b>(<math>\omega</math>-5-Gliadin)</b>		

Tabelle 3: Übersicht über wichtige pflanzliche Nahrungsmittelallergene [17]

Durch die Wahl der in dieser Arbeit untersuchten Nahrungsmittelallergie (in Tabelle 3 dick hinterlegt) wurde einerseits versucht, eine gute Abdeckung verschiedener Allergenfamilien zu erreichen. Andererseits erfolgte die laborchemische Ermittlung der spezifischen IgE-Werte für die okkulten Nahrungsmittelallergene Omega-5-Gliadin und alpha-Gal vor dem Hintergrund ihrer differentialdiagnostischen Relevanz im Zusammenhang mit verdeckten Anaphylaxien und chronischer Urtikaria [46-48]. Trotz der zunehmenden diagnostischen Möglichkeiten erlauben aktuell weder die Ergebnisse der Prick-, noch der in-vitro-Testungen eine verlässliche Beurteilung der klinischen Relevanz einer Sensibilisierung auf diese beiden Allergene [61, 62]. Da sich ihre Bedeutung in einer initialen Diagnostik oft verschließt und ihre Relevanz häufig erst im weiteren diagnostischen Verlauf geklärt werden kann [47, 63], wird an der

Universitäts-Hautklinik Tübingen versucht, durch eine gezielte Suche zu Beginn der Diagnostik ihre mögliche Einflussnahme bereits aufzudecken.

### **Omega-5 Gliadin (Tri a 19)**

Obwohl die monomeren Omega-5-Gliadine (Tri a 19, *Triticum aestivum*) neben Globulinen, Albuminen und anderen Gluten-Unterformen nur einen kleinen Teil der Weizenproteine ausmachen [49, 53], bilden sie gerade bei der anstrengungsabhängigen Weizenallergie die wichtigste Allergenquelle [17]. Ihr laborchemischer Nachweis zeigt eine sehr gute Sensitivität in Bezug auf das Vorliegen einer WDEIA [47, 64] und schließt diese bei Abwesenheit spezifischer IgE auf Omega-5-Gliadin mit nahezu vollständiger Sicherheit aus [65]. Da verschiedene Studien nochmals verbesserte Sensitivitäten für Sensibilisierungscut-offs für IgE-Spiegel von 0,3, 0,9 bzw.  $\geq 1.0$  kU<sub>A</sub>/l zeigten [47, 61, 66], wurden im Studienkollektiv Untersuchungen mit verschiedenen cut-off-Werten durchgeführt. Dennoch besteht keine direkte Korrelation zur Schwere der klinischen Symptomatik und nicht in allen Fällen werden die Resultate der Serologie durch die Ergebnisse der Belastungsuntersuchungen gestützt [47, 61, 64]. Auf die Verwendung von Weizenextrakt zur Bestimmung anderer potenziell allergologisch relevanter Bestandteile des Weizens wurde verzichtet, da es i. d. R. nur geringe Mengen an Gliadinen wie Tri a 19 enthält und in der Routinediagnostik einer WDEIA eine untergeordnete Rolle spielt [9].

### **Alpha-Gal (o215)**

Das Oligosaccharid Galactose- $\alpha$ -1,3-Galactose (alpha-Gal) ist eine bei Säugetieren ubiquitär vorkommende Kohlenhydratstruktur mit Ähnlichkeiten zu den Blutgruppenantigenen [8, 67, 68]. Sogenannte Altwelt- und Menschenaffen, aber auch Menschen, exprimieren diese Kohlenhydratstruktur nicht und produzieren stattdessen anti-alpha-Gal-Antikörper [69]. Die Relevanz von alpha-Gal im Zusammenhang mit verzögerten IgE-vermittelten Reaktionen auf rotes Fleisch wurde erst vor wenigen Jahren beschrieben. Zuvor schienen Typ-I-Allergien gegenüber Zuckermolekülen undenkbar [48, 60, 70]. Durch die genauere Untersuchung regionaler Häufungen von Fleischallergien in Gebieten mit hoher Zeckenexposition konnte ein Zusammenhang zwischen einer

Sensibilisierung auf alpha-Gal und zuvor stattgehabten Zeckenbissen nachgewiesen werden [70-72]. Zuvor nicht sensibilisierte Individuen werden erst durch die Blutmahlzeit einer Zecke auf das, in ihrem Verdauungstrakt natürlich vorkommende, alpha-Gal sensibilisiert [72]. Die beschriebene allergische Reaktion auf rotes Fleisch stellt die erste bekannte Nahrungsmittelallergie dar, die durch einen Ektoparasiten ausgelöst werden kann [70]. Die Prävalenz einer Sensibilisierung auf alpha-Gal wird in Europa auf ca. 2 % geschätzt und ist mit einer positiven Anamnese auf Zeckenbisse und Atopie assoziiert [73].

Der besondere Fokus dieser wissenschaftlichen Arbeit auf alpha-Gal erfolgte einerseits wegen seines besonderen differentialdiagnostischen Zusammenhangs zu Urtikaria und verdeckten Nahrungsmittelallergien (siehe Kapitel 1.4) [46, 48]. Andererseits befindet sich das Studienzentrum in einem Gebiet mit hohem Risiko für eine Zeckenexposition und regional gehäuft auftretenden allergischen Reaktionen auf rotes Fleisch [74, 75].

### **Gly m 4 (f353)**

Zur Abklärung einer Kreuzsensibilisierung zwischen Nahrungsmittel- und Birkenpollenallergenen wurde bei vielen Patienten der vorliegenden Studie das Sojaallergen Gly m 4 (*Glycine max*) als Vertreter der Bet v 1-homologen PR-10-Proteine bestimmt [53]. Das Birkenpollenallergen Bet v 1 (*Betula verrucosa*) ist als Stressprotein bei vielen Pflanzen an der natürlichen Verteidigung gegenüber Pathogenen beteiligt und zählt zur sogenannten „pathogenesis related protein family, PR-10“ [17, 53]. Die häufig vorkommende Birkenpollenallergie wird i. d. R. durch eine Sensibilisierung gegenüber diesem Allergen vermittelt [9, 17]. Da strukturell ähnliche PR-10-Proteine, sogenannte Bet v 1-Homologen, in vielen anderen Pollenflugpflanzen sowie in Obst, Gemüse, Nüssen und Hülsenfrüchten vorkommen, sind sie die Grundlage möglicher Kreuzreaktionen zwischen diesen verschiedenen Nahrungsmitteln [17]. Symptome der birkenpollenassoziierten Kreuzreaktionen treten aufgrund der Labilität der Allergene gegenüber Hitze und der Magensäure in den meisten Fällen nur beim Verzehr roher, bzw. gering prozessierter Nahrungsmittel und i. d. R. nur beschränkt auf Mund- und Rachenraum im Sinne eines oralen Allergiesyndroms (OAS) auf. So berichten

ca. 10 % der Birkenpollenallergiker über Symptome nach dem Verzehr gering- oder unprozessierter Sojaprodukte [8]. Lebensbedrohliche systemische Symptome kommen hingegen nur äußerst selten vor [17, 53]. Die Prävalenz einer Sensibilisierung auf das Sojaallergen Gly m 4 liegt in der deutschen erwachsenen Bevölkerung bei ca. 10 % [76].

### **Pru p 3 (f420)**

Als Vertreter der Lipidtransferproteine (LTP) wurden spezifische Antikörper auf das Pfirsichallergen Pru p 3 (*Prunus persica*) bestimmt. Lipidtransferproteine sind kleine sehr stabile Proteine mit hoher Resistenz gegenüber Hitze und den Verdauungsenzymen des Magen-Darm-Traktes. Durch diese Resistenz werden auch gekochte und weiter prozessierte Nahrungsmittel meist nicht vertragen und können bei Kontakt neben einem OAS auch schwere systemische Reaktionen auslösen [8, 53]. Bedrohliche Soforttypreaktionen auf LTP sind eher im Mittelmeerraum relevant, kommen im deutschsprachigen Raum jedoch selten vor. Dennoch bietet sich auch hierzulande die laborchemische Bestimmung von Pru p 3 als Leitallergen zum Nachweis einer Kreuzsensibilisierung gegenüber Lipidtransferproteinen an [53]. LTP sind weit verbreitet und finden sich in Früchten und Gemüse, aber auch in Erd- (Ara h 9) und Haselnuss (Cor a 8) sowie Soja (Gly m 1) [8, 9, 53].

### **Ara h 2 (f423)**

Die Erdnuss (*Arachis hypogaea*) ist im deutschsprachigen Raum, insbesondere im Kindes- und Jugendalter, der wichtigste Auslöser nahrungsmittelinduzierter lebensbedrohlicher Anaphylaxien [8, 33] und ist europaweit für 17 % der Anaphylaxie-Fälle das verantwortliche Allergen [33]. Die Prävalenz einer Erdnussallergie in Europa wird auf 1,7 % geschätzt [77], eine Sensibilisierung auf Erdnussallergene zeigen in Deutschland 8 % der Bevölkerung [76]. Die Allergiediagnostik bei einer vermuteten Erdnussallergie stellt ein gutes Beispiel für die Sinnhaftigkeit des Einsatzes moderner rekombinant hergestellter Allergene dar [17]. Im Rahmen einer komponentenbasierten Allergiediagnostik (CRD, *component-resolved diagnostic tests*) können spezifische IgE-Antikörper gegen verschiedene Einzelallergene der Erdnuss bestimmt werden [29]. Neben

den Allergenkomponenten Ara h 5 (Profilin), Ara h 8 (Bet v 1-Homologe) und Ara h 9 (LTP), lassen sich auch die Speicherproteine Ara h 1 und Ara h 2 der Erdnuss bestimmen [17, 53]. Speicherproteine sind stabil gegenüber Hitze und Verdauung und mit einem hohen Risiko für eine systemische Typ-1-Reaktion assoziiert [9, 17]. Insbesondere dem 2-S-Albumin Ara h 2, welches 6 % der gesamten Proteinmasse der Erdnuss ausmacht, wird als Majorallergen der Erdnuss eine sehr hohe klinische Relevanz beigemessen [8, 53]. Da seine laborchemische Bestimmung eine gute diagnostische Spezifität für das Vorliegen einer klinisch relevanten Erdnussallergie zeigt [53], wurde in der vorliegenden Arbeit auf die Bestimmung dieser Allergenkomponente zur Abklärung einer Reaktion auf Erdnüsse zurückgegriffen.

### **2.3.3 Gesamt-IgE**

Zur Detektion einer atopischen Disposition wurde die Menge der gesamten in der Blutbahn zirkulierenden IgE-Antikörper bestimmt. Eine Atopie bezeichnet die genetische Disposition zur Produktion von Antikörpern gegen sog. atopische Allergene von Pollen, Milben, tierischen Bestandteilen oder Nahrungsmitteln [8]. Typischerweise äußert sich eine Atopie in der Entwicklung bestimmter Krankheiten, wie allergischer Rhinokonjunktivitis, Asthma bronchiale, oder atopische Dermatitis, sie ist jedoch insgesamt nicht einheitlich definiert [8, 9]. Sie stellt darüber hinaus einen relevanten Risikofaktor für die Entwicklung einer Urtikaria, aber auch allergischer Soforttypreaktionen dar [7, 10, 27, 31]. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde eine Atopie in dieser Arbeit rein auf Basis der ermittelten Gesamt-IgE-Werte definiert.

Auch zur Quantifizierung des Gesamt-IgE wurde ein Assay der Firma Thermo Fischer Scientific genutzt (ImmunoCAP® Gesamt-IgE Assay). Hierbei handelt es sich ebenso um einen Sandwich-ELISA, dessen feste Phase aus einem Zellulosederivat besteht [78]. Auf diesen sind jedoch anstatt von Antigenen Anti-IgE-Antikörper gebunden. Diese reagieren mit den im Patientenserum zirkulierenden IgE-Antikörpern. Auch hier werden enzymmarkierte Antikörper gegen IgE hinzugegeben, welche an komplexierten IgE des Patienten binden. Wie auch beim ELISA für spezifische IgE, erfolgt die Inkubation mit dem

Entwicklerreagenz und die quantitative Bestimmung der IgE des Eluats durch eine Fluoreszenzmessung [78].

Gesamt-IgE-Spiegel [kU/l]	Beurteilung Phadia	Beurteilung in dieser Arbeit
<20	Atopie unwahrscheinlich	Atopie unwahrscheinlich
20-100	Atopie möglich	Atopie unwahrscheinlich
>100	Atopie wahrscheinlich	Atopie wahrscheinlich

*Tabelle 4: Interpretation der IgE-Spiegel gemäß des Herstellers Phadia/ Thermo Fischer Scientific (ImmunoCAP Assay für Gesamt-IgE) [77] sowie Beurteilung in der vorliegenden Arbeit*

Im Gegensatz zur Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper ist beim Gesamt-IgE eine absolute Konzentrationsbestimmung möglich [9]. Jedoch existiert kein spezifischer allgemein gültiger Referenzwert zur Beurteilung. Gemäß der Herstellerempfehlung wurde beim vorliegenden Studienkollektiv ab einem in der klinischen Praxis gebräuchlichen Wert von >100 kU/l für das Gesamt-IgE von einer atopischen Disposition ausgegangen [9, 79].

Bei der Interpretation ist zu berücksichtigen, dass der Gesamt-IgE-Wert vielen Schwankungen unterliegt. So sind Variationen beispielsweise in Abhängigkeit des Alters und der Jahreszeit mit Zusammenhang zum Pollenflug möglich [9]. Ein sehr hoher Wert ist häufig mit zahlreichen Sensibilisierungen unklarer klinischer Relevanz verbunden. Er tritt aber auch bei anderen Erkrankungen, wie Urtikaria, Parasitosen oder hämatologischen Neoplasien, auf. Der Gesamt-IgE-Wert allein kann deshalb weder eine Atopie, noch eine Allergie beweisen. Er hilft jedoch in Zusammenschau mit den Messwerten der allergenspezifischen IgE-Antikörper bei der Einordnung der vorliegenden Befunde [9, 29].

### 2.3.4 Tryptase

Zur Abklärung einer erhöhten Mastzellinstabilität wurde bei vielen Patienten eine Bestimmung der basalen Tryptase durchgeführt. Die Tryptase ist ein serologischer Entzündungsmediator der vorrangig von Mastzellen nach allergenabhängiger Aktivierung ausgeschüttet wird [9]. Die Basalkonzentration der Tryptase liegt bei gesunden Menschen unter einem Wert von 11,4 kU/l [9]. Höhere Werte liefern den Verdacht auf das Vorliegen einer systemischen Mastozytose, die einen Risikofaktor für einen schweren Verlauf der Anaphylaxie darstellt [26]. Durch eine Akkumulation von Mastzellen kann es hier zu einer

erniedrigten Schwelle für eine Mediatorfreisetzung kommen [8]. Eine erhöhte Tryptase kann zudem die Diagnose einer kürzlich zurückliegenden Anaphylaxie untermauern [9]. Sie muss dabei jedoch stets im Vergleich zur Basalkonzentration im symptomfreien Intervall betrachtet werden [25, 44].

Zur Bestimmung der Tryptase wurde mit dem ImmunoCAP® Tryptase ebenfalls ein Testverfahren der Firma Fischer Scientific verwendet. Das Testprinzip ist hierbei analog zum Gesamt-IgE-Assay, wobei die feste Phase nun mit Anti-Tryptase-Antikörpern beschichtet ist [80]. Die gemessene Gesamttryptase-Konzentration setzt sich aus allen inaktiven Vorstufen von  $\alpha$ -Tryptase und  $\beta$ -Tryptase sowie aus der enzymatisch aktiven  $\beta$ -Tryptase zusammen [26]. Ab einem Wert von 11,4 kU/l wurde in der vorliegenden Arbeit von einer erhöhten basalen Mastzelltryptase ausgegangen [9].

## 2.4 Statistik

Die Erfassung der elektronischen Fallakten der Patienten erfolgte mit einer mittels Microsoft Access 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) angelegten Datenbank. Die so erzeugten 448 Datensätze wurden in das Statistikprogramm SPSS Statistics 24 (IBM, Armonk, USA) überführt und mit diesem statistisch ausgewertet. SPSS umfasst die wichtigsten statistischen Analyseverfahren zur Untersuchung von Häufigkeiten und von Beziehungen zwischen Variablen [81].

Die Häufigkeitsverteilung nominal skaliertter Variablen zwischen zwei Gruppen wurde in einer Kreuztabelle dokumentiert. Mittels *Chi-Quadrat-Test* wurde geprüft, ob sich zwei betrachtete Gruppen bezüglich eines überprüften nominal verteilten Merkmals signifikant voneinander unterscheiden [82]. Unter Angabe der Odds Ratio wurde dargestellt, wie stark eine untersuchte Merkmalsausprägung mit einer definierten Zielgröße zusammenhängt [83].

Zum Vergleich zweier Gruppen einer unabhängigen Stichprobe mit ordinal oder linear verteilten Variablen wurde der *Mann-Whitney-U-Test* als nicht-parametrischer Test verwendet [83].



Um den Einfluss verschiedener Variablen auf eine abhängige dichotome Variable zu untersuchen, wurde eine *binär logistische Regressionsanalyse* durchgeführt. Die Regression versucht dabei den durchschnittlichen funktionalen Zusammenhang zweier oder mehrerer Variablen zu beschreiben und zudem eine Vorhersage für die abhängige Variable zu treffen [84].

Das Signifikanzniveau wurde mit  $\alpha = 0,05$  definiert. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde demnach angenommen, wenn die ermittelte Überschreitungswahrscheinlichkeit  $p < 0,05$  erfüllte [83].

Das Konfidenzintervall wurde auf dem Niveau  $1 - \alpha = 95\%$  angegeben.

## 2.5 Algorithmus

In der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit wurde untersucht, ob sich bei der Differenzierung von Urtikaria und Anaphylaxie anhand von Anamnese und initialer Diagnostik Parameter ermitteln lassen, die als Kriterium zur Entscheidung für ein erweitertes diagnostisches Vorgehen dienen können. Orientierend an den gängigen Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften, die die Entscheidungsfindung in der medizinischen Versorgung hinsichtlich des diagnostischen, bzw. therapeutischen Handelns zu vereinfachen versuchen [85], wurde ein Algorithmus entwickelt. Dieser Algorithmus bietet anhand verschiedener Entscheidungspunkte ein einfaches Instrument zur Entscheidungshilfe für eine allergologische Diagnostik, insbesondere in Hinblick auf okkulte Nahrungsmittelallergene. Im Algorithmus wurden die Parameter so angeordnet, dass sie eine sinnvolle diagnostische Reihenfolge zur täglichen klinischen Anwendung möglichst gut abbildeten.

Der entwickelte Algorithmus wurde im Rahmen einer Poster-Präsentation am 18.03.2016 auf dem 28. Mainzer Allergie Workshop der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) vorgestellt. Der Kongressabstract wurde weiterhin im *Allergo Journal International* (*Allergo J Int* 2016; 25:36; [86]) veröffentlicht.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Studienkollektiv

Zwischen 2011 und 2015 wurde in der allergologischen Abteilung der Universitäts-Hautklinik Tübingen bei insgesamt 448 Patienten eine Sensibilisierung auf Nahrungsmittel serologisch abgeklärt. Mit 233 untersuchten Personen (52,0 %) zeigten sich die weiblichen Patienten im betrachteten Kollektiv leicht in der Überzahl. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 40,98 Jahre (Median 41,13 J, Minimum 1,39, Maximum 88,96 J).

Hinsichtlich des Alters zeigte sich im betrachteten Kollektiv eine ausgeglichene Verteilung zwischen beiden Krankheitsentitäten. Auf eine weitere nachträgliche Verbesserung der Strukturgleichheit wurde zugunsten einer Stärkung der Fallzahl verzichtet.

Die Erstvorstellung in der Klinik erfolgte bei einem Großteil der Patienten (49 %, n= 219) mehr als 12 Monate nach dem erstmaligen Auftreten der Beschwerdesymptomatik. Nur 21,7 % (n= 97) stellten sich binnen 3 Monaten nach dem Erstereignis in der allergologischen Sprechstunde vor.

Für dieses Kollektiv wurden die elektronischen Fallakten eingesehen, die zur ärztlichen Dokumentation der Krankheitsabklärung angelegt wurden. Anhand der patientenseits geschilderten Symptomatik, der Resultate der durchgeführten Untersuchungen sowie der ärztlichen Beurteilung, erfolgte die Zuteilung in die Diagnosegruppen Anaphylaxie und Urtikaria (siehe Kapitel 2.2.4). Zur abschließenden Beurteilung und Diagnosestellung wurde hierbei die gesamte Verlaufsakte eingesehen, wobei alle relevanten klinischen und apparativen Untersuchungen, die in Bezug zur Symptomatik durchgeführt wurden, Berücksichtigung fanden. In 220 Fällen wurde die Diagnose einer IgE-vermittelten Anaphylaxie, bzw. Soforttypreaktion gestellt, in 228 Fällen lag ein nicht IgE-vermitteltes urtikarielles Geschehen vor.

Die im Erstgespräch durch die Patienten geäußerten Verdachtsdiagnosen stellen bei beiden Krankheitsentitäten einen entscheidenden Wegweiser für das weitere

diagnostische Vorgehen dar. Sie wurden vereinfachend in IgE-vermittelte und nicht-IgE-vermittelte Erkrankungen unterteilt. Insgesamt beschrieben 62,5 % (n = 280) der Patienten bei Erstvorstellung Reaktionen, die ein zugrundeliegendes allergisches Geschehen vermuten ließen. Dem gegenüber wurde in 37,5 % (n= 168) ein nicht-IgE-vermittelter Pathomechanismus vermutet. Für die initial geäußerten Verdachtsmomente wurde geprüft, inwieweit sie nach der ausführlichen diagnostischen Aufarbeitung bestätigt werden konnten. Unter den Patienten, für die im Rahmen der Diagnostik eine Anaphylaxie nachgewiesen werden konnte, bestand nur bei ca. 3 % der anfängliche Verdacht eines nicht IgE-vermittelten Pathomechanismus. Auf Seiten der Patienten mit Krankheitsdiagnose Urtikaria, war hingegen in ca. 28 % eine ursächliche Typ-I-Sensibilisierung vermutet worden.

Im Rahmen vergleichender Untersuchungen zwischen den Diagnosegruppen wurden ausgewählte anamnestische und diagnostische Parameter betrachtet. Es wurde geprüft, ob diese Parameter, bzw. ihre jeweilige Ausprägung, einen Zusammenhang zur letztendlich gestellten Krankheitsdiagnose besitzen und sie folglich als prädisponierende Faktoren für die jeweilige Erkrankung gesehen werden können.

### **3.2 Anamnestische Parameter**

Die patientenseits geschilderte Anamnese als einfacher und zugleich erster Schritt auf dem Weg der ärztlichen Diagnosefindung fand in der Auswertung besondere Beachtung. Ein Schwerpunkt wurde hierbei auf die Ermittlung der genauen klinischen Präsentation der Patienten gelegt. Anhand der Fallakten wurde das Beschwerdebild jedes Patienten unter Berücksichtigung der Parameter Haut, Gastrointestinaltrakt, Lunge und Herz-Kreislauf-System sowie ihrer jeweiligen Unterformen standardisiert erfasst. Diese Abstufung in sinnvolle Untergruppen erfolgte, um eine exakte Beschreibung der Symptomatik, insbesondere hinsichtlich ihrer Fulminanz, zu erzielen.

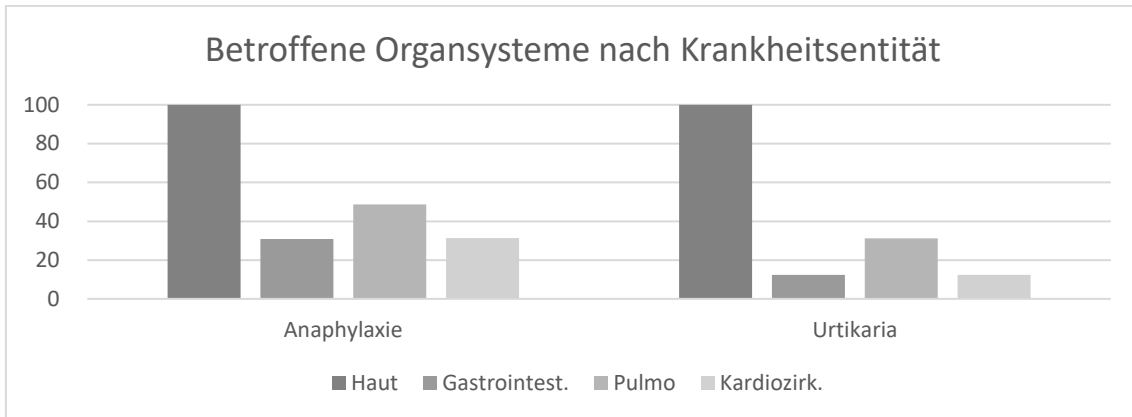


Abbildung 1: Betroffene Organsysteme nach Krankheitsentität [%]

### Kutane Symptomatik

Für das Organsystem Haut erfolgte eine weitere Unterscheidung in die Hautsymptome Urtika, Angioödem und Flush, wobei diese unterschiedlichen Qualitäten isoliert, oder auch gleichzeitig nebeneinander auftraten.

Parameter	n	Anaphylaxie		Urtikaria		Gesamt	
		n	[%]	n	[%]	n	[%]
Urtikaria	448	157	71,4	177	77,6	334	74,6
Urtikaria isoliert	448	87	39,5	82	36,0	169	37,7
Angioödem	448	122	55,5	146	64,0	268	59,8
Angioödem isoliert	448	52	23,6	51	22,4	103	23,0
Urtikaria & Angioödem	448	70	31,2	95	41,7	165	36,8
Flush	448	11	5,0	1	0,4	12	2,7

Tabelle 5: Prävalenzen kutaner Symptome bei Anaphylaxie, Urtikaria.

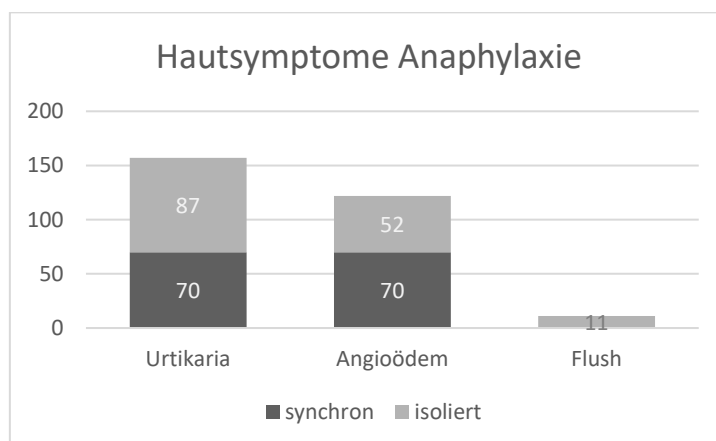


Abbildung 2: Hautsymptome bei Anaphylaxie

Urtikae lagen bei Patienten der Anaphylaxiegruppe mit 71,4 % (n=157) und bei den Urtikariapatienten mit 77,6 % (n= 177) in ähnlicher Prävalenz vor. Angioödeme wurden in der Gruppe der Urtikariaerkrankungen mit 64 % (n= 146)

häufiger gefunden als in der Gruppe der Nahrungsmittelallergiker mit 55,5 % (n= 122). Über ein isoliertes Auftreten von Urtikaria berichteten 39,5 % der Anaphylaxie- und 36,0 % der Urtikariagruppe. Isolierte Angioödeme wurden hingegen in 23,6 %, bzw. 22,4 % geschildert.

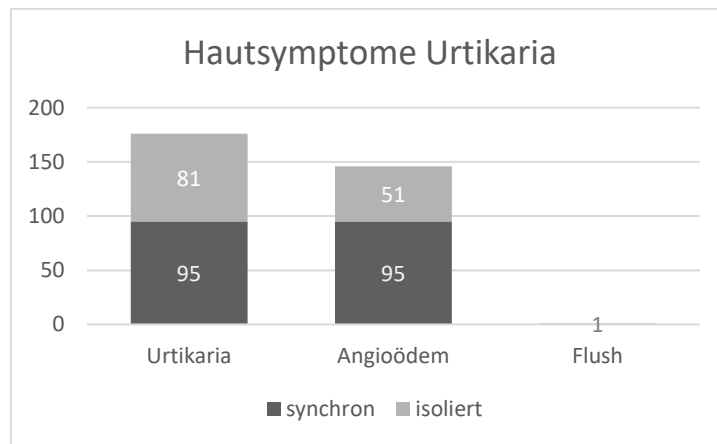


Abbildung 3: Hautsymptome bei Urtikaria

Insbesondere im Hinblick auf ein systemisches Geschehen wurden neben kutanen Beschwerden gezielt extrakutane Symptome des Gastrointestinaltraktes, der Lunge und des Herz-Kreislauf-Systems erfasst.

### **Gastrointestinale Symptome**

Gastrointestinale Symptome wurden in insgesamt 95 Fällen (21,2 %) beschrieben. Da sich ihre klinische Präsentation ausgesprochen vielfältig zeigte, wurde in weitere fünf Subgruppen unterschieden, mit denen versucht wurde, die Fulminanz der Symptomatik abzubilden. Während ein Teil der Patienten über eine Kombination mehrerer gastrointestinaler Symptomqualitäten zur gleichen Zeit berichtete, lagen beim größten Teil der Fälle gastrointestinale Symptome isoliert vor. Die höchste Prävalenz gastrointestinaler Beschwerden wurde mit 30,5 % (n= 67) bei Patienten der Diagnosegruppe Anaphylaxie gefunden. Von Patienten mit Urtikaria wurde nur in 12,3 % eine gastrointestinale Symptomatik angegeben. Zu den häufigsten geäußerten gastrointestinalen Symptomen gehörten neben Diarrhoe (10,5 %), auch Vomitus (9,8 %) und Bauchschmerzen (8,3 %). Deutlich weniger Patienten klagten über meteoritische Beschwerden oder Obstipation.

Parameter	n	Anaphylaxie		Urtikaria		Gesamt	
		n	[%]	n	[%]	n	[%]
Gastrointest. Symptomatik	448	67	30,5	28	12,3	95	21,2
Vomitus	448	33	15,0	11	4,8	44	9,8
Diarrhoe	448	34	15,5	13	5,7	47	10,5
Meteorismus	448	4	1,8	5	2,2	9	2,0
Obstipation	448	1	0,5	0	0	1	0,2
Bauchschmerzen	448	23	10,5	14	6,1	37	8,3
GI-Symptome isoliert	448	45	20,5	16	7,0	61	13,6
GI-Symptome gleichzeitig	448	22	10,0	12	5,3	24	5,4

Tabelle 6: Prävalenz gastrointestinaler Symptome bei Anaphylaxie, Urtikaria

### Pulmonale Symptome

Bei der pulmonalen Symptomatik wurde weiter in „subjektive Atemnot“ und „bronchiale Obstruktion“ unterschieden. Von den insgesamt 178 Fällen (39,7 %) mit pulmonalen Beschwerden entfiel ein Großteil auf die Gruppe der Anaphylaxiepatienten. In beiden Vergleichsgruppen wurde überwiegend eine milde pulmonale Symptomatik beschrieben, die sich rasch ohne äußere therapeutische Maßnahmen zurückbildete. Nur in 6,6 % (n= 37) der Fälle mit pulmonaler Symptomatik lag ein bronchiales Schleimhautödem mit Obstruktion vor, das eine gezielte medikamentöse Intervention mit bronchodilatatorisch wirksamen Substanzen und z. T. externer Applikation von Sauerstoff notwendig machte.

Parameter	n	Anaphylaxie		Urtikaria		Gesamt	
		n	[%]	n	[%]	n	[%]
Pulmonale Symptomatik	448	107	48,6	71	31,1	178	39,7
subjektive Atemnot	448	85	38,6	56	24,6	141	31,5
bronchiale Obstruktion	448	22	10,0	15	6,6	37	6,6

Tabelle 7: Prävalenz pulmonaler Symptome bei Anaphylaxie, Urtikaria

### Kardiozirkulatorische Symptome

Insgesamt 97 Patienten (21,7 %) zeigten eine Affektion des Herz-Kreislauf-Systems. Die meisten Fälle mit kardiozirkulatorischen Beschwerden fanden sich in der Gruppe der Anaphylaxiepatienten mit einer Prävalenz von 31,4 % (n= 69). Auch beim Herz-Kreislauf-System erfolgte die Abstufung in weitere, an der Fulminanz der Symptome orientierte, Subgruppen. 39 Patienten aus der Anaphylaxiegruppe und 15 Patienten mit Urtikaria beschrieben einen Abfall des

Blutdruckes. Bei 13,6 % (n= 30) der Soforttypreaktionen kam es anamnestisch zur kreislaufbedingten Synkope.

Parameter	n	Anaphylaxie		Urtikaria		Gesamt	
		n	[%]	n	[%]	n	[%]
Herz-Kreislauf-Symptomatik	448	69	31,4	28	12,3	97	21,7
Hypotonie	448	39	17,7	15	6,6	54	12,1
Synkope	448	30	13,6	13	5,7	43	9,6

Tabelle 8: Prävalenz kardiozirkulatorischer Symptome bei Anaphylaxie, Urtikaria

### Betroffene Organsysteme

Um ein systemisches Geschehen besser zu erfassen, wurde die Anzahl der gleichzeitig betroffenen Organsysteme ermittelt. Hierbei wurde ausschließlich die Beteiligung des übergeordneten Organsystems quantitativ erfasst, ohne dabei eine Abstufung für die jeweils vorliegende Subform der Symptomatik vorzunehmen. In 42,9 % der untersuchten Fälle zeigten Patienten des Studienkollektivs Symptome in nur einem Organsystem. Das gleichzeitige Auftreten von Symptomen in zwei oder mehr Organsystemen wurde in 57,1 % (n= 256) beschrieben.

Parameter	n	Anaphylaxie		Urtikaria		Gesamt	
		n	[%]	n	[%]	n	[%]
1 Organsystem	620	57	25,9	135	59,2	192	42,9
2 Organsysteme	620	96	43,6	64	28,1	160	35,7
3 Organsysteme	620	54	24,5	24	10,5	78	17,4
4 Organsysteme	620	13	5,9	5	2,2	18	4,0
≥2 Organsysteme	448	163	74,1	93	40,8	256	57,1

Tabelle 9: Prävalenzen gleichzeitig betroffener Organsysteme, quantitativ abgestuft bei Anaphylaxie, Urtikaria

Wählt man das Auftreten von Symptomen in mindestens zwei Organsystemen zur gleichen Zeit (siehe Kapitel 1.2.5) als Kriterium einer Anaphylaxie, so lag bei diesen 256 Patienten eine Anaphylaxie vor. Bei den Urtikariaerkrankten erfüllten 40,8 % das o. g. Anaphylaxie-Kriterium durch zusätzlich zur Hautsymptomatik bestehende Beschwerden in mindestens einem weiteren extrakutanen Organsystem. Umgekehrt zeigten in der Diagnosegruppe der IgE-vermittelten Anaphylaxien 25,9 % der Patienten rein monosymptomatische Reaktionen an der Haut und erfüllten somit das hier angewandte Kriterium einer Anaphylaxie nicht.

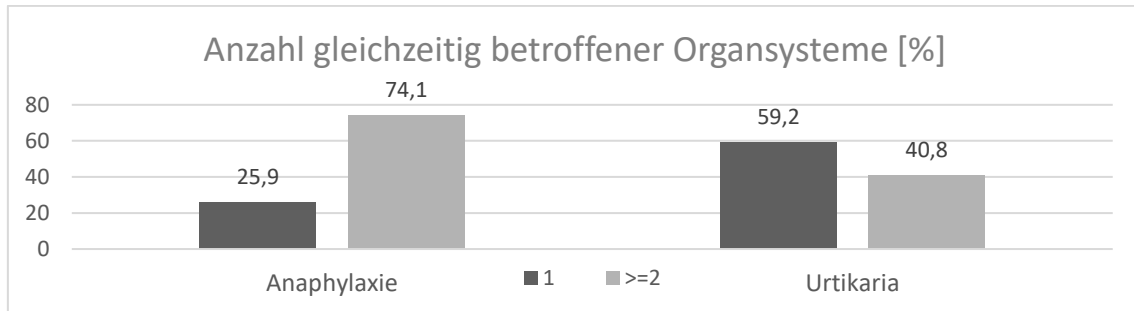


Abbildung 4: Anzahl gleichzeitig betroffener Organsysteme von Haut, Gastrointestinaltrakt, Lunge, Herz-Kreislauf-System [%]

### Symptompattern

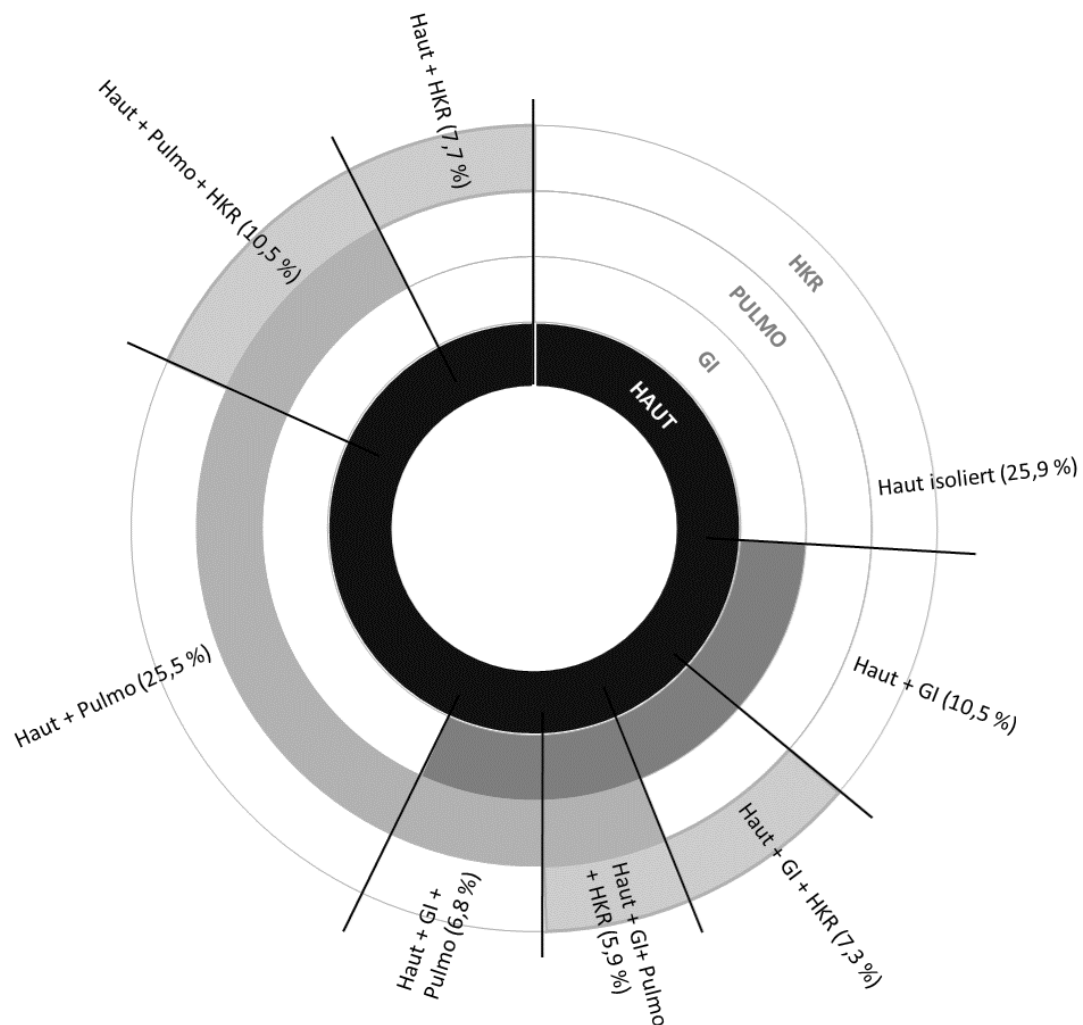


Abbildung 5: Symptomkonstellation Anaphylaxiepatienten. Angabe in [%] in Bezug auf die Diagnosegruppe Anaphylaxie. GI: Gastrointestinaltrakt, HKR: Herz-Kreislauf-System, Pulmo: Lunge.

Betrachtet man die genaue Verteilung der extrakutanen Symptomatik (Abbildung 5, Abbildung 6), so stellen pulmonale Symptome bei beiden Erkrankungen die am meisten beschriebene Begleitsymptomatik dar. Im Verhältnis zur Gesamthäufigkeit extrakutaner Symptome bilden pulmonale Symptome sowohl



bei Urtikariaerkrankungen mit 56 % als auch bei Anaphylaxie mit 44 % die größte Fraktion extrakutaner Organbeteiligungen. Symptome an der Lunge liegen dabei häufig als einziges extrakutanes Symptom vor, während die Mehrheit der gastrointestinalen sowie der kardiozirkulatorischen Symptome gemeinsam mit anderen extrakutanen Symptomen vorlagen.

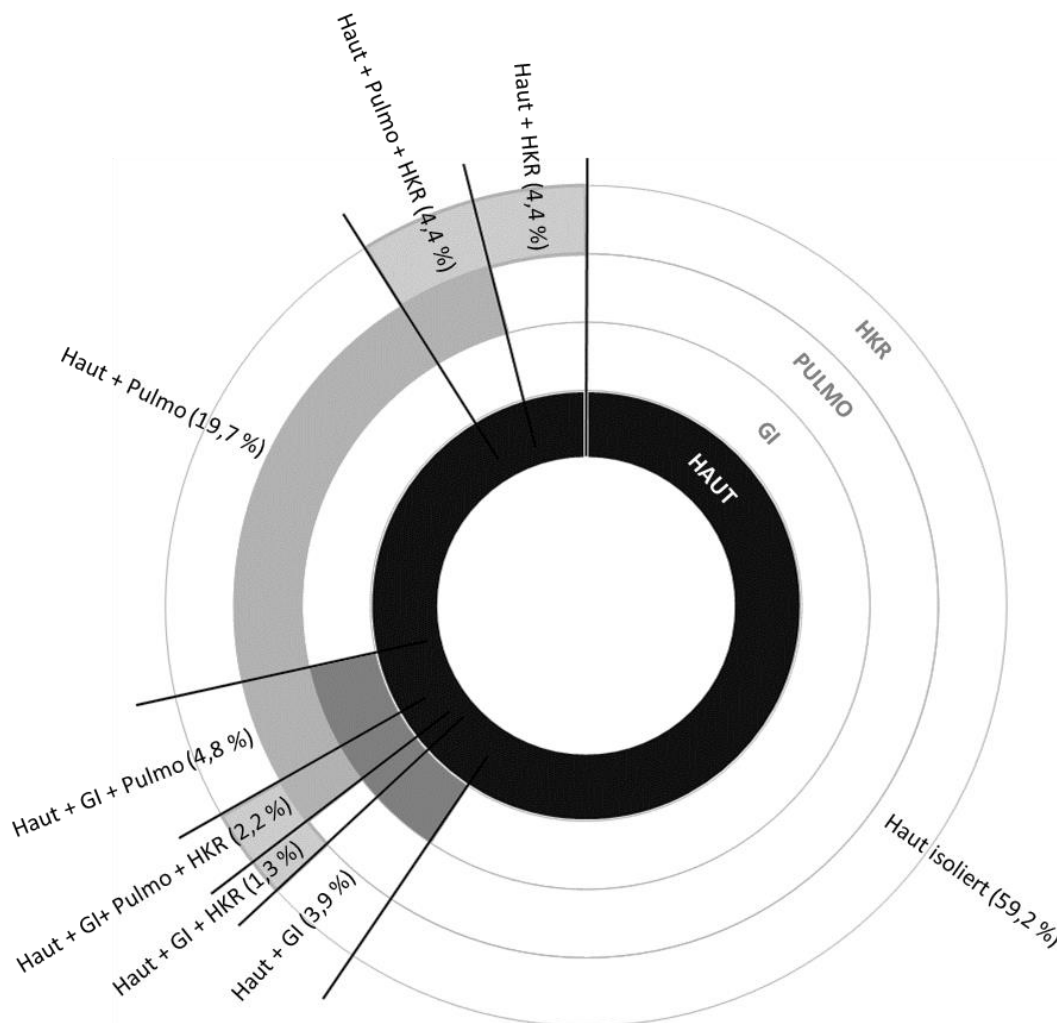


Abbildung 6: Symptomkonstellation Urtikariapatienten. Angabe in [%] in Bezug auf die Diagnosegruppe Urtikaria. GI: Gastrointestinaltrakt, HKR: Herz-Kreislauf-System, Pulmo: Lunge.

### 3.2.1 Vergleichsuntersuchung Anaphylaxie – Urtikaria

Zur besseren Krankheitsdifferenzierung wurde zwischen den Patienten mit Anaphylaxie und Urtikaria eine vergleichende Untersuchung durchgeführt. Mittels Chi-Quadrat-Test wurde geprüft, ob die untersuchten anamnestischen Parameter, bzw. ihre jeweilige Ausprägung, einen Zusammenhang zur letztendlich gestellten Krankheitsdiagnose besitzen und sie folglich als

prädisponierende Faktoren für die jeweilige Erkrankung gesehen werden können. Das Chancenverhältnis der gestellten Krankheitsdiagnosen in Abhängigkeit vom untersuchten Parameter wurde unter Angabe der Odds Ratios dargestellt.

### Kutane Symptomatik

Bei der Betrachtung der spezifischer Hautsymptome Urtikae und Angioödeme konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen Anaphylaxie und Urtikaria gefunden werden. Auch in den Fällen, in denen Urtikae, bzw. Angioödeme in isolierter Form vorlagen, ermittelte sich kein sicherer Zusammenhang zu einer der beiden Erkrankungen ( $p > 0,05$ ).

Parameter	n	Anaphylaxie		Urtikaria		OR	Signifikanz	95%- Konfidenzintervall	
		n	[%]	n	[%]			untere	obere
Hautsymptomatik	448	220	100	228	100				
Urtikaria	448	157	71,4	177	77,6	0,718	0,128	0,468	1,101
Urtikaria isoliert	448	87	39,5	82	36,0	1,165	0,434	0,795	1,707
Angioödem	448	122	55,5	146	64,0	0,699	0,064	0,478	1,022
Angioödem isoliert	448	52	23,6	51	22,4	1,074	0,750	0,692	1,668
Urtikaria & Angioödem	448	70	31,2	95	41,7	0,653 *	0,031	0,444	0,961
Flush	448	11	5,0	1	0,4	11,947 *	0,003	1,529	93,338

Tabella 10: Prüfung der Krankheitsdiagnose auf einen Zusammenhang zum Vorliegen von kutanen Symptomen [Prüfung der Korrelation mittels Chi-Quadrat-Test]

Lediglich ein gemeinsames Auftreten von Urtikae und Angioödem ging mit einem signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen einher ( $p = 0,031$ ) und wurde bei Urtikariaerkrankungen mit 41,7 % ( $n = 95$ ) häufiger gefunden. Die Odds Ratio für das Vorliegen einer Anaphylaxie bei kombiniertem Auftreten von Urtikae und Angioödem ermittelte sich zu 0,653.

### Gastrointestinale Symptome

An zusätzlich zur Hautsymptomatik bestehenden extrakutanen Symptomen trat eine gastrointestinale Symptomatik mit 30,5 % ( $n = 67$ ) bei Anaphylaxiepatienten häufiger auf als bei den Patienten mit Urtikariaerkrankung (12,3 %;  $n = 28$ ). Für das Vorliegen gastrointestinaler Beschwerden ermittelte sich eine Chance von 3,128 für eine Anaphylaxie als zugrundeliegende Erkrankung (95 %-Konfidenzintervall: unten: 1,919, oben: 5,099; Signifikanzniveau:  $p < 0,01$ ).

Jedoch musste bei der Betrachtung der gastrointestinalen Symptomatik klar zwischen den unterschiedlichen gastrointestinalen Symptomausprägungen unterschieden werden. Während für die Ausprägungen Vomitus und Diarrhoe statistisch signifikante Unterschiede zwischen Anaphylaxie und Urtikaria gefunden werden konnten, zeigten die Symptomausprägungen Meteorismus, Obstipation und Bauchschmerzen keinen sicheren Zusammenhang zu einer der beiden Krankheitsentitäten.

Parameter	n	Anaphylaxie		Urtikaria		OR	Signifikanz	95%- Konfidenzintervall		
		n	[%]	n	[%]			untere	obere	
Gastrointest. Symptomatik	448	67	30,5	28	12,3	3,128	*	0,000	1,919	5,099
Vomitus	448	33	15,0	11	4,8	3,481	*	0,000	1,712	7,080
Diarrhoe	448	34	15,5	13	5,7	3,023	*	0,001	1,549	5,900
Meteorismus	448	4	1,8	5	2,2	0,826		0,777	0,219	3,117
Obstipation	448	1	0,5	0	0	0,490		0,308	N.A.	N.A.
Bauchschmerzen	448	23	10,5	14	6,1	1,785		0,097	0,893	3,565

*Tabelle 11: Prüfung der Krankheitsdiagnose auf einen Zusammenhang zum Vorliegen von gastrointestinalen Symptomen [Prüfung der Korrelation mittels Chi-Quadrat-Test]*

### Pulmonale Symptome

Eine Beteiligung der Lunge wurde bei Anaphylaxiepatienten mit 48,6 % (n= 107) deutlich häufiger gefunden als bei Urtikariaerkrankungen (31,1 %; n = 71). Mittels Chi-Quadrat-Test konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Erkrankungen nachgewiesen werden ( $p < 0,05$ ). Das Auftreten pulmonaler Symptome ging mit einer 2,094-fachen Chance für eine zugrundeliegende IgE-vermittelte Soforttypreaktion einher ( $p < 0,05$ ).

Auch hier musste zwischen den unterschiedlich fulminanten Symptomqualitäten unterschieden werden. Deutlich häufiger traten bei beiden Krankheitsentitäten milde pulmonale Symptome mit subjektiver Atemnot auf. Eine bronchiale Obstruktion zeigte sich hingegen nur bei 10 % der Anaphylaxie-, bzw. 6,6 % der Urtikariapatienten. Während sich für das Vorliegen von subjektiver Atemnot eine statistisch signifikante Risikoerhöhung für eine Anaphylaxie ergab (Odds Ratio: 1,934; Signifikanzniveau:  $p < 0,01$ ), konnte ein signifikanter Unterschied für eine bronchiale Obstruktion nicht nachgewiesen werden.

Parameter	n	Anaphylaxie		Urtikaria		OR	Signifikanz	95%- Konfidenzintervall	
		n	[%]	n	[%]			untere	obere
Pulmonale Symptomatik	448	107	48,6	71	31,1	2,094 *	0,000	1,424	3,078
subjektive Atemnot	448	85	38,6	56	24,6	1,934 *	0,001	1,289	2,901
bronchiale Obstruktion	448	22	10,0	15	6,6	1,578	0,188	0,796	3,127

Tabelle 12: Prüfung der Krankheitsdiagnose auf einen Zusammenhang zum Vorliegen von pulmonalen Symptomen [Prüfung der Korrelation mittels Chi-Quadrat-Test]

### Kardiozirkulatorische Symptome

Anaphylaxiepatienten zeigten in 31,4 % (n= 69) eine zusätzlich zur Hautbeteiligung bestehende Affektion des Herz-Kreislauf-Systems. Bei Patienten mit Urtikariaerkrankung trat diese in 12,3 % (n = 28) auf. Rechnerisch ermittelte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Krankheitsentitäten sowie ein Chancenverhältnis von 3,264 für eine allergische Grunderkrankung (95 %-Konfidenzintervall: unten: 2,005, oben: 5,314; Signifikanzniveau:  $p < 0,01$ ) bei bestehender Herz-Kreislauf-Symptomatik.

Die an der Fulminanz orientierte weitere Abstufung in Hypotonie-Beschwerden und eine kreislaufbedingte Synkope brachte für beide Qualitäten jeweils signifikante Unterschiede zwischen Anaphylaxie und Urtikaria hervor.

Parameter	n	Anaphylaxie		Urtikaria		OR	Signifikanz	95%- Konfidenzintervall	
		n	[%]	n	[%]			untere	obere
Herz-Kreislauf-Symptomatik	448	69	31,4	28	12,3	3,264 *	0,000	2,005	5,314
Hypotonie	448	39	17,7	15	6,6	3,060 *	0,000	1,634	5,731
Synkope	448	30	13,6	13	5,7	2,611 *	0,004	1,324	5,152

Tabelle 13: Prüfung der Krankheitsdiagnose auf einen Zusammenhang zum Vorliegen von kardiozirkulatorischen Symptomen [Prüfung der Korrelation mittels Chi-Quadrat-Test]

### Betroffene Organsysteme

Die quantitative Betrachtung der bei einer Reaktion betroffenen Organsysteme zeigte signifikante Unterschiede zwischen Anaphylaxie- und Urtikariapatienten ( $p < 0,01$ ). Während 59,2 % der Urtikariapatienten über eine ausschließlich kutane Symptomatik berichteten, war dies bei Anaphylaxiepatienten nur in 25,9 % der Fall. Rechnerisch ergab sich eine um den Faktor 0,241 erniedrigte Chance für eine Anaphylaxie ( $p < 0,01$ ) bei einer auf die Haut beschränkten Symptomatik.

Beschrieben Patienten zusätzlich zur Hautsymptomatik noch Symptome in mindestens einem weiteren extrakutanen Organsystem, erfüllten sie demnach das in dieser Arbeit angewandte Kriterium einer Anaphylaxie (siehe Kapitel

1.2.5). Extrakutane Symptome wurden bei Anaphylaxiepatienten in insgesamt 74,1 % und damit signifikant häufiger als bei Urtikariapatienten (40,8 %) gefunden ( $p < 0,01$ ). Bei Erfüllung des Anaphylaxiekriteriums „Symptome in zwei oder mehr Organsystemen“ ermittelte sich eine 4,515-fache Chance für einen zugrundeliegenden allergischen Pathomechanismus.

Parameter	n	Anaphylaxie		Urtikaria		OR	Signifikanz	95%- Konfidenzintervall		
		n	[%]	n	[%]			untere	obere	
1 Organsystem (=Haut)	448	57	25,9	135	59,2	0,241	*	0,000	0,161	0,360
2 Organsysteme	448	96	43,6	64	28,1	3,553	*	0,000	2,282	5,531
3 Organsysteme	448	54	24,5	24	10,5	5,329	*	0,000	3,008	9,441
4 Organsysteme	448	13	5,9	5	2,2	6,158	*	0,000	2,098	18,076
≥2 Organsysteme	448	163	74,1	93	40,8	4,515	*	0,000	2,780	6,198

Tabelle 14: Prüfung der Krankheitsdiagnose auf einen Zusammenhang zum Vorliegen verschiedener Anzahlen gleichzeitig betroffener Organsysteme [Prüfung der Korrelation mittels Chi-Quadrat-Test]

Die Werte der ermittelten Odds Ratios für eine Anaphylaxie stiegen mit zunehmender Anzahl der betroffenen extrakutanen Organsysteme bis auf eine 6,158-fache Chance für eine zugrundeliegende IgE-vermittelte Allergie bei Beteiligung aller betrachteten Organsysteme an ( $p < 0,01$ ).

### Isolierte Hautsymptomatik

Im Weiteren wurde für Fälle mit isolierter Hautsymptomatik geprüft, ob eine weiter abgestufte Betrachtung der einzelnen Hautsymptome signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen Anaphylaxie und Urtikaria liefern kann. Von den 192 Patienten mit isolierten Hautsymptomen, waren 57 Patienten an einer Anaphylaxie und 135 an einer Urtikaria erkrankt. Dabei konnten für die Hautsymptome Urtikaria und Angioödem weder in isolierter Form, noch bei gemeinsamem Vorliegen, signifikante Unterschiede zwischen beiden Krankheitsentitäten festgestellt werden ( $p > 0,05$ ). Angioödeme hatten zwar bei Urtikariapatienten mit 61,5 % gegenüber 47,4 % einen deutlich größeren Anteil an den Hautsymptomen, es ergab sich rechnerisch hierfür allerdings nur ein tendenzieller Zusammenhang, der keine signifikante Unterscheidung zwischen beiden Krankheiten zulässt ( $p = 0,071$ ).

Parameter	n	Anaphylaxie		Urtikaria		OR	Signifikanz	95%- Konfidenzintervall	
		n	[%]	n	[%]			untere	obere
Urtikaria	192	44	77,2	96	71,1	1,375	0,386	0,668	2,831
isolierte Urtikaria	192	29	50,9	52	38,5	1,653	0,113	0,885	3,087
Angioödem	192	27	47,4	83	61,5	0,564	0,071	0,302	1,053
isolierte Angioödeme	192	12	21,1	39	28,9	0,656	0,261	0,314	1,372
Urtikaria & Angioödem	192	15	26,3	44	32,3	0,739	0,389	0,370	1,474

*Tabelle 15: Prüfung der Krankheitsdiagnose auf einen Zusammenhang zum Vorliegen von kutanen Symptomen bei isolierter Hautsymptomatik [Prüfung der Korrelation mittels Chi-Quadrat-Test]*

Insgesamt beschrieben 94 weibliche und 98 männliche Patienten isoliert auftretende Hautsymptome. Ein signifikanter Zusammenhang zur letztlich gestellten Krankheitsdiagnose konnte weder für die Geschlechtsverteilung, noch für das über einen Mediansplit dichotomisierte Alter ( $</\geq 40$  Jahren) gefunden werden.

Es zeigte sich allerdings innerhalb beider Krankheitsentitäten bei isolierten Hautsymptomen ein Übergewicht männlicher Patienten. So fand sich bei Anaphylaxie-Patienten mit ausschließlicher Hautsymptomatik ein 1,6-faches Übergewicht ( $\text{♂}:\text{♀} = 35:22$ ) der Männer, wohingegen bei Symptomen in mehreren Organsystemen nur eine 1,2x fache männliche Überzahl bestand. Bei Urtikariapatienten konnte für Männer ein signifikant häufigeres Vorliegen einer monosymptomatischen Hautreaktion nachgewiesen werden (OR: 1,750; 95%-KI: 1,012 – 3,027;  $p = 0,044$ ).

### 3.3 Laborparameter

Als nächster logischer Schritt in der Diagnosefindung bei Anaphylaxie und Urtikaria erfolgte die Betrachtung der laborchemischen Untersuchungen, die zur Abklärung einer möglichen Sensibilisierung auf Nahrungsmittel durchgeführt wurden. Die Indikation zur in-vitro-Diagnostik und die Auswahl der jeweils bestimmten Laborparameter erfolgten durch die untersuchenden Ärzte unabhängig von der patientenseits geschilderten Krankheitsgeschichte.

Parameter	n Anaphylaxie		n Urtikaria		Gesamt	
	n	[%]	n	[%]	n	[%]
Gesamt-IgE (>100 kU/l)	448	133 60,5	115	50,4	248	55,4
Tryptase (≥11,4 kU/l)	272	7 3,2	7	3,1	14	3,1
Omega 5-Gliadin (≥CAP 1)	412	32 14,5	1	0,4	33	7,3
alpha-Gal (≥CAP 1)	421	37 16,8	13	5,7	50	11,2
Gly m 4 (≥CAP 1)	370	41 18,6	30	13,2	71	15,8
Pru p 3 (≥CAP 1)	272	5 2,3	3	1,3	8	1,8
Ara h 2 (≥CAP 1)	326	11 5,0	2	0,9	13	2,9

Tabelle 16: Prävalenzen von Überschreitungen der Grenzwerte bei Gesamt-IgE (>100 kU/l), bzw. Tryptase (≥11,4 kU/l) sowie von Typ-I-Sensibilisierungen auf Nahrungsmittelallergene gemäß CAP-Klasse 1 (≥ 0,35 kUA/l) bei Krankheitsdiagnose Anaphylaxie und Urtikaria. n= Anzahl der jeweils bestimmten Werte

#### Gesamt-IgE

Um eine mögliche atopische Disposition festzustellen und zur besseren Beurteilung der spezifischen IgE-Diagnostik, wurde bei jedem Patienten die Gesamtmenge der in der Blutbahn zirkulierenden IgE-Antikörper bestimmt.

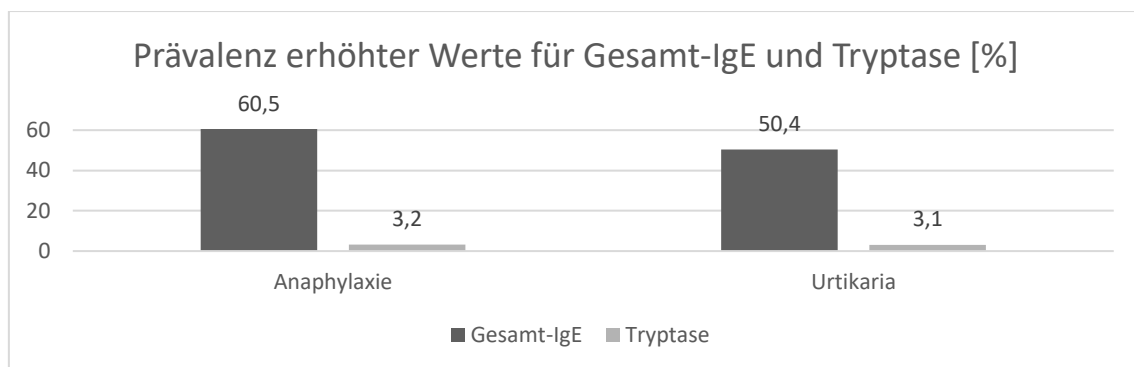


Abbildung 7: Prävalenz von Überschreitungen der Grenzwerte bei Gesamt-IgE (>100 kU/l), bzw. Tryptase (≥11,4 kU/l) bei Anaphylaxie, Urtikaria [%].

Unter Berücksichtigung des zugrunde gelegten Cut-Off-Wertes von 100 kU/l ermittelte sich bei 55,4 % (n= 248) der Patienten des Studienkollektivs eine Atopie (siehe Kapitel 2.3.3). In der Diagnosegruppe Anaphylaxie zeigten 60,5 %

(n= 133) eine atopische Disposition. Bei Urtikaria Patienten wurden hingegen in 50,4 % (n= 115) Werte gefunden, die eine Klassifikation als Atopiker erlaubten.

### Basale Mastzelltryptase

Bei 272 Patienten wurde zur Abklärung einer erhöhten Mastzellinstabilität eine laborchemische Bestimmung der basalen Mastzelltryptase durchgeführt (siehe auch Kapitel 2.3.4). Ein Wert über 11,4 kU/l als Zeichen einer erhöhten Mastzellinstabilität wurde insgesamt in 3,1 % (n= 14) festgestellt. In den Vergleichsgruppen zeigte sich die Prävalenz einer erhöhten Mastzelltryptase auf nahezu identischem Niveau.

### Allergenspezifische IgE-Diagnostik

Zu Abklärung einer Sensibilisierung auf Nahrungsmittelallergene als mögliche Ursache der anamnestisch geschilderten Symptomatik, erfolgte die laborchemische Bestimmung fünf verschiedener allergenspezifischer IgE-Antikörper. Insgesamt wurden hierbei 1801 Einzelwerte und durchschnittlich ca. vier Laborparameter pro Patient bestimmt. Die okkulten Nahrungsmittelallergene Omega 5-Gliadin und alpha-Gal wurden aufgrund der hier häufig fehlenden zeitlichen Unmittelbarkeit zwischen Allergenexposition und Auftreten der Klinik besonders beleuchtet.

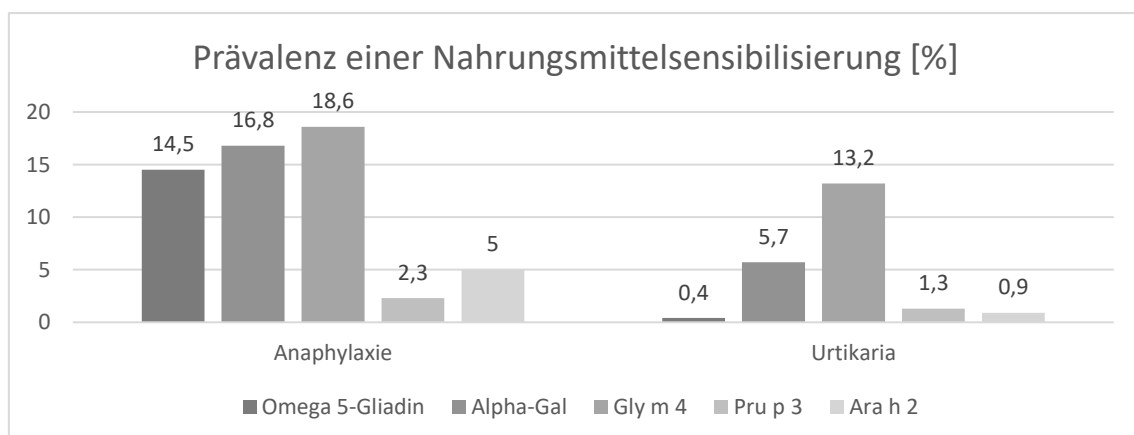


Abbildung 8: Prävalenz von Sensibilisierungen auf Nahrungsmittelallergene ( $\geq 0,35$  kUAl) bei Anaphylaxie, Urtikaria [%].

### Omega 5-Gliadin

412 Patienten des Studienkollektivs erhielten eine laborchemische Ermittlung des Weizenallergens Omega 5-Gliadin. Unter Annahme eines Sensibilisierungs-



cut-offs von 0,35 kU<sub>A</sub>/l (entsprechend CAP-Klasse 1) wiesen 7,3 % der Patienten (n= 33) eine Sensibilisierung auf. Der errechnete Mittelwert lag bei 0,56 kU<sub>A</sub>/l, der Median bei 0,01 kU<sub>A</sub>/l. Unter den Anaphylaxiepatienten wurde eine Sensibilisierung auf Omega 5-Gliadin in 14,5 % (n= 32) der Fälle nachgewiesen. Bei urtikariellen Erkrankungen zeigte sich in 0,4 % (n= 1) eine Sensibilisierung.

### **Alpha-Gal**

Bei den 421 Bestimmungen der IgE-Antikörper auf das Fleischallergen alpha-Gal wurden im gesamten Patientenkollektiv in 11,2 % (n= 50) Werte gefunden, die einer Sensibilisierung entsprachen. Der Mittelwert wurde zu 2,71 kU<sub>A</sub>/l, der Median zu 0,03 kU<sub>A</sub>/l ermittelt. Die höchste Sensibilisierungsrate zeigte sich in der Gruppe der Anaphylaxiepatienten, wo in 16,8 % (n= 37) eine Sensibilisierung gegenüber alpha-Gal gefunden wurde. Bei den Urtikariapatienten zeigten 13 Patienten (5,7 %) Werte über dem Sensibilisierungs-cut-off von 0,35 kU<sub>A</sub>/l.

### **Gly m 4**

Um bei ausgewählten Patienten eine Kreuzsensibilisierung zwischen Nahrungsmittel- und Birkenpollenallergenen festzustellen, wurde in 370 Fällen das Bet v 1-homologe Sojaallergen Gly m 4 untersucht. Bei 15,8 % (n= 71) der Studienpatienten zeigte sich eine laborchemische Sensibilisierung. Der Mittelwert wurde bei 1,10 kU<sub>A</sub>/l, der Median bei 0,01 kU<sub>A</sub>/l gefunden. In der Diagnosegruppe Anaphylaxie wurden bei 18,6 % (n= 41) der Patienten Werte gefunden, die als Sensibilisierung zu werten waren. Bei den Urtikariaerkrankungen ermittelten sich in 13,2 % (n= 30) Laborwerte, entsprechend einer CAP-Klasse 1 oder höher.

### **Pru p 3**

Eine über Lipidtransferproteine vermittelte Kreuzsensibilisierung wurde in 272 Fällen durch die Bestimmung des Pfirsichallergens Pru p 3 abgeklärt. In 1,8 % (n= 8) zeigten Patienten des Studienkollektivs einen als Sensibilisierung zu wertenden Laborwert. Die Höhe des Mittelwertes lag bei 0,04 kU<sub>A</sub>/l, der Median bei 0,01 kU<sub>A</sub>/l. Über die Vergleichsgruppen hinweg zeigten sich nur geringe Unterschiede für die Prävalenzen einer Sensibilisierung gegenüber Pru p 3. Bei Krankheitsdiagnose Anaphylaxie wurden in 2,3 % (n= 5) und bei

Urtikariapatienten in 1,3 % (n= 3) Werte über dem Sensibilisierungs-cut-off von 0,35 kU<sub>A</sub>/l ermittelt.

### **Ara h 2**

Zusätzlich wurde in ausgewählten Fällen nach einer Erdnussallergie als dem bei uns häufigsten Auslöser einer nahrungsmittelinduzierten Anaphylaxie gefahndet [8, 33]. 326 Patienten erhielten hierfür eine Bestimmung des Erdnusspeicherproteins Ara h 2. Hierbei konnte in 2,9 % eine laborchemische Sensibilisierung aufgedeckt werden. Der Mittelwert wurde zu 0,88 kU<sub>A</sub>/l, der Median zu 0,00 kU<sub>A</sub>/l ermittelt. Eine Sensibilisierung auf Ara h 2 fand sich bei 5,0 % (n= 11) der Anaphylaxiepatienten, wurde aber auch bei 0,9 % (n= 2) der Urtikariapatienten und bei 2,3 % (n= 4) ermittelt.

### **3.3.1 Vergleichsuntersuchung Anaphylaxie – Urtikaria**

In einer vergleichenden Untersuchung wurde geprüft, ob bei den laborchemisch untersuchten Parametern zwischen IgE-vermittelten (Krankheitsdiagnose Anaphylaxie) und nicht IgE-vermittelten Erkrankungen (Krankheitsdiagnose Urtikaria) signifikante Häufigkeitsunterschiede für Sensibilisierungen (bzw. Überschreitungen der definierten Grenzwerte) bestehen. Für die allergenspezifischen IgE-Werte erfolgte im Gruppenvergleich stets die abgestufte Auswertung mit an den CAP-Klassen orientierten Sensibilisierungs-cut-offs. Mittels Mann-Whitney-U-Test und Chi-Quadrat-Test wurde eine Korrelation zwischen den Ergebnissen der in-vitro-Diagnostik und der gestellten Krankheitsdiagnose untersucht. Unter Angabe der Odds Ratio wurde das Chancenverhältnis für die gestellten Krankheitsdiagnosen in Abhängigkeit einer vorliegenden Sensibilisierung dargestellt.

### **Gesamt-IgE**

In der vergleichenden Untersuchung wurde bei Patienten der mit Krankheitsdiagnose Anaphylaxie signifikant häufiger ein Gesamt-IgE-Wert von über 100 kU/l, im Sinne einer atopischen Disposition, gefunden (p= 0,033). Eine vorliegende Atopie ging mit einer 1,502-fachen Chance für eine zugrundeliegende allergische Erkrankung einher. Die Betrachtung der

Gesamtmenge der in der Blutbahn zirkulierenden IgE-Antikörper in linearer Ausprägung erlaubte in der Untersuchung mittels Mann-Whitney-U-Test hingegen keine sichere Abgrenzung zwischen beiden Krankheitsentitäten ( $p = 0,074$ ).

Parameter	n	Anaphylaxie		Urtikaria		OR	Signifikanz	95%- Konfidenzintervall	
		n	[%]	n	[%]			untere	obere
<b>Gesamt-IgE</b>	linear	448					0,074		
	>100 kU/l	448	133 60,5	115 50,4	1,502	*	0,033	1,033	2,185
<b>Tryptase</b>	linear	272					0,655		
	≥11,4 kU/l	272	7 3,2	14 3,5	0,883		0,821	0,301	2,590

*Tabelle 17: Prüfung der Krankheitsdiagnose auf einen Zusammenhang zu Gesamt-IgE und Tryptase in linearer Form, bzw. vorgegebenen Grenzwerten [Prüfung der Korrelation mittels Mann-Whitney-U-Test, bzw. Chi-Quadrat-Test]*

### **Tryptase**

Eine erhöhte basale Mastzelltryptase über den cut-off-Wert von 11,4 kU/l zeigte sich über beide Gruppen hinweg mit einer ähnlichen Prävalenz. Gemäß des gültigen Signifikanzniveaus von  $p < 0,05$  wurde kein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Mastzelltryptase und der gestellten Diagnose gefunden. Ebenso zeigte die Tryptase in linearer Form keinen sicheren Zusammenhang zu einer Krankheitsdiagnose ( $p = 0,655$ ).

### **Sensibilisierungen im „Nahrungsmittel-Panel“**

Bei insgesamt 146 Patienten (32,6 %) des betrachteten Kollektivs wurden laborchemische Sensibilisierungen ( $\geq$  CAP-Klasse 1) für mindestens einen der fünf allergenspezifischen IgE-Antikörper des Nahrungsmittel-Panels festgestellt. Bei Anaphylaxiepatienten wurden Sensibilisierungen in 48,2 % ( $n = 106$ ) der Fälle und damit häufiger gefunden als bei Urtikariapatienten mit 17,5 % ( $n = 40$ ). Es zeigte sich ein signifikanter Häufigkeitsunterschied zwischen den beiden Krankheitsentitäten ( $p < 0,01$ ). Bei Nachweis einer Sensibilisierung im Nahrungsmittelpanel ermittelte sich eine 4,370-fache Chance für einen zugrundeliegenden IgE-vermittelten Pathomechanismus (95 %-KI: 2,838 – 6,730).

### Sensibilisierung auf okkulte Nahrungsmittelallergene

Eine Sensibilisierung ( $\geq$  CAP-Klasse 1) auf mindestens eines der okkulten Nahrungsmittelallergene Omega 5-Gliadin oder alpha-Gal wurde bei insgesamt 79 Patienten (17,6 %) des untersuchten Kollektivs gefunden. Erhöhte Werte für spezifische IgE auf diese Allergene zeigten sich mit 30 % (n= 66) bei Anaphylaxiepatienten signifikant häufiger als bei Urtikariaerkrankungen mit 5,7 % (n= 13) und gingen mit einer Odds Ratio von 7,088 für eine Anaphylaxie einher (95 %-KI: 3,776 – 13,304;  $p < 0,01$ ).

#### Omega 5-Gliadin

Für das okkulte Nahrungsmittelallergen Omega 5-Gliadin wurden bei IgE-vermitteltem Pathomechanismus signifikant höhere Werte gefunden. Auch eine Sensibilisierung gemäß einer CAP-Klasse 1 ( $\geq 0,35$  kU<sub>A</sub>/l) zeigte sich bei Anaphylaxiepatienten mit 14,5 %, signifikant häufiger als bei Patienten mit Urtikaria ( $p < 0,01$ ). Während eine Sensibilisierung auf Omega 5-Gliadin nur bei einem Patienten (0,4 %) ohne Anaphylaxiediagnose auftrat, konnten in der Krankheitsgruppe Anaphylaxie bei drei Patienten Werte entsprechend einer CAP-Klasse 4 nachgewiesen werden.

Parameter	n	Anaphylaxie		Urtikaria		OR	Signifikanz	95%- Konfidenzintervall	
		n	[%]	n	[%]			untere	obere
<b>Omega 5-Gliadin</b>	linear	412					* 0,000		
	$\geq$ CAP 1	412	32 14,5	1 0,4		43,800	* 0,000	5,923	323,888
	$\geq$ CAP 2	412	30 13,6	0 0		N.A.	* 0,000	N.A.	N.A.
	$\geq$ CAP 3	412	23 10,5	0 0		N.A.	* 0,000	N.A.	N.A.
	$\geq$ CAP 4	412	3 1,4	0 0		N.A.	0,063	N.A.	N.A.

*Tabelle 18: Prüfung der Krankheitsdiagnose auf einen Zusammenhang zu Omega 5-Gliadin in linearer Form und zu an CAP-Klassen orientierten Sensibilisierungs-cut-offs [Prüfung der Korrelation mittels Mann-Whitney-U-Test, bzw. Chi-Quadrat-Test]*

In der an der CAP-Klasse orientierten abgestuften Betrachtung ermittelte sich das höchste Chancenverhältnis für eine zugrundeliegende Anaphylaxie zu 43,800 (95 %-KI: 5,923 – 323,888;  $p < 0,01$ ) bei einem angenommenen Sensibilisierungs-cut-off von 0,35 kU<sub>A</sub>/l, entsprechend CAP-Klasse 1.

## Alpha-Gal

Auch gegenüber dem Oligosaccharid Galactose- $\alpha$ -1,3-Galactose wurden bei Krankheitsdiagnose Anaphylaxie signifikant höhere spezifische IgE-Werte gemessen als bei Urtikaria. Sensibilisierungen gemäß einer CAP-Klasse 1 oder höher wurden bei Anaphylaxie mit 16,8 % signifikant häufiger nachgewiesen ( $p < 0,01$ ). Bei Patienten mit Urtikaria lag die Sensibilisierungsrate bei 5,7 %. In der abgestuften Betrachtung zeigte sich die höchste Odds Ratio zwischen beiden Vergleichsgruppen von 25,038 bei einem Sensibilisierungs-cut-off von 3,50 kU<sub>A</sub>/l, entsprechend CAP-Klasse 3 ( $p < 0,01$ ).

Parameter	n	Anaphylaxie		Urtikaria		OR	Signifikanz	95%- Konfidenzintervall	
		n	[%]	n	[%]			untere	obere
<b>Alpha-Gal</b>	linear	421					*	0,000	
	≥CAP 1	421	37 16,8	13 5,7	3,515	*	0,000	1,809	6,829
	≥CAP 2	421	31 14,1	9 3,9	4,185	*	0,000	1,940	9,031
	≥CAP 3	421	21 9,5	1 0,4	25,038	*	0,000	3,336	187,945
	≥CAP 4	421	12 5,5	0 0	N.A.	*	0,000	N.A.	N.A.
	≥CAP 5	421	7 3,2	0 0	N.A.	*	0,006	N.A.	N.A.
	≥CAP 6	421	3 1,4	0 0	N.A.		0,072	N.A.	N.A.

Tabelle 19: Prüfung der Krankheitsdiagnose auf einen Zusammenhang zu alpha-Gal in linearer Form und zu an CAP-Klassen orientierten Sensibilisierungs-cut-offs [Prüfung der Korrelation mittels Mann-Whitney-U-Test, bzw. Chi-Quadrat-Test]

## Kreuzsensibilisierung auf PR-10- und LTP-assoziierte Allergene

Eine Kreuzsensibilisierung ( $\geq 0,35$  kU<sub>A</sub>/l) auf mindestens eines der betrachteten Allergene Gly m 4 oder Pru p 3 wurde bei insgesamt 74 Patienten (16,5 %) des untersuchten Kollektivs ermittelt. Bei Anaphylaxiepatienten wurden Sensibilisierungen auf mindestens eines dieser Allergene mit 19,5 % ( $n = 43$ ) signifikant häufiger gefunden als bei Urtikariaerkrankungen mit 13,6 % ( $n = 31$ ) ( $p = 0,033$ ).

### Gly m 4

Eine Kreuzsensibilisierung auf Birkenpollenallergene wurde durch erhöhte Werte spezifischer IgE-Antikörper gegenüber Gly m 4 nachgewiesen. Eine Sensibilisierung entsprechend einer CAP-Klasse 1 oder höher konnte bei Krankheitsdiagnose Anaphylaxie signifikant häufiger nachgewiesen als bei Urtikaria ( $p < 0,01$ ). Die an der Kreuztabelle abgeleitete Odds Ratio zeigte hierfür

einen Wert von 1,729 für eine zugrundeliegende IgE-vermittelte Erkrankung (95%-KI: 1,424 – 3,078;  $p=0,039$ ). Die höchste Odds Ratio wurde mit 2,766 für einen Sensibilisierungs-cut-off von 3,50 kU<sub>A</sub>/l (CAP-Klasse 3) gefunden ( $p=0,024$ ).

Parameter	n	Anaphylaxie		Urtikaria		OR	Signifikanz	95%- Konfidenzintervall			
		n	[%]	n	[%]			untere	obere		
Gly m 4	linear	370					*	0,027			
	≥CAP 1	370	41	18,6	30	13,2	1,729	*	0,039	1,025	2,918
	≥CAP 2	370	33	15,0	22	9,5	1,875	*	0,033	1,046	3,360
	≥CAP 3	370	16	7,3	7	3,1	2,766	*	0,024	1,110	6,893
	≥CAP 4	370	5	2,3	1	0,4	5,833		0,070	0,675	50,425
	≥CAP 5	370	2	0,9	0	0	N.A.		0,130	N.A.	N.A.

Tabelle 20: Prüfung der Krankheitsdiagnose auf einen Zusammenhang zu Gly m 4 in linearer Form und zu an CAP-Klassen orientierten Sensibilisierungs-cut-offs [Prüfung der Korrelation mittels Mann-Whitney-U-Test, bzw. Chi-Quadrat-Test]

### Prup 3

Die Untersuchung von Kreuzsensibilisierungen auf Lipidtransferproteine (Prup 3) lieferte mit 2,3% und 1,3 % ähnliche Prävalenzen in beiden Diagnosegruppen und erlaubte somit keine sichere Abgrenzung einer Anaphylaxie von nicht IgE-vermittelten Erkrankungen. Das mittels Chi-Quadrat-Test ermittelte Signifikanzniveau konnte die vorausgesetzte Irrtumswahrscheinlichkeit von <5 % nicht erfüllen.

Parameter	n	Anaphylaxie		Urtikaria		OR	Signifikanz	95%- Konfidenzintervall		
		n	[%]	n	[%]			untere	obere	
Prup 3	linear	272						0,917		
	≥CAP 1	272	5	2,3	3	1,3	2,031	0,330	0,476	8,673
	≥CAP 2	272	1	0,5	1	0,4	1,195	0,900	0,074	19,305

Tabelle 21: Prüfung der Krankheitsdiagnose auf einen Zusammenhang zu Prup 3 in linearer Form und zu an CAP-Klassen orientierten Sensibilisierungs-cut-offs [Prüfung der Korrelation mittels Mann-Whitney-U-Test, bzw. Chi-Quadrat-Test]

### Ara h 2

Das Majorallergen der Erdnuss Ara h 2 wurde untersucht, um eine Erdnussallergie als Ursache einer Reaktion aufzudecken. Die Prävalenz einer Sensibilisierung gegenüber Ara h 2 wurde mit 5,0 % (n= 11) signifikant häufiger bei IgE-vermittelten Erkrankungen gefunden ( $p<0,05$ ). Die höchste Odds Ratio wurde für einen Sensibilisierungs-cut-off von 0,35 kU<sub>A</sub>/l (CAP-Klasse 1) ermittelt ( $p=0,012$ ).

Parameter	n	Anaphylaxie		Urtikaria		OR	Signifikanz	95%- Konfidenzintervall	
		n	[%]	n	[%]			untere	obere
<b>Ara h 2</b>	linear	326					0,199		
	≥CAP 1	326	11 5,0	2 0,9	5,977 *	0,010	1,303	27,405	
	≥CAP 2	326	7 3,2	2 0,9	3,705	0,084	0,758	18,109	
	≥CAP 3	326	6 2,7	0 0	N.A. *	0,012	N.A.	N.A.	
	≥CAP 4	326	5 2,3	0 0	N.A. *	0,023	N.A.	N.A.	
	≥CAP 5	326	2 0,9	0 0	N.A.	0,151	N.A.	N.A.	

Tabelle 22: Prüfung der Krankheitsdiagnose auf einen Zusammenhang zu Ara h 2 in linearer Form und zu an CAP-Klassen orientierten Sensibilisierungs-cut-offs [Prüfung der Korrelation mittels Mann-Whitney-U-Test, bzw. Chi-Quadrat-Test]

### 3.4 Panel / Modell/ Vorhersagemodell

Basierend auf den Resultaten der unter 3.2 und 3.3 durchgeführten Vergleichsuntersuchungen mittels Chi-Quadrat-Test, bzw. Mann-Whitney-U-Test, wurden einzelne Parameter ausgewählt und einer gemeinsamen modellweisen Betrachtung unterzogen. Für diese Variablen wurde in einer Multivariat-Analyse geprüft, ob sie gemeinsam ein sinnvolles Modell zur Differenzierung zwischen den Krankheitsbildern und zur Vorhersage der Krankheitsdiagnose bilden. In Hinblick auf ihre diagnostische Wertigkeit zur Abgrenzung zwischen Anaphylaxie und Urtikaria wurde beurteilt, ob die Betrachtung der Parameter als gemeinsames Modell Vorteile gegenüber der isolierten Analyse liefert und wie sich die modellweise Betrachtung auf ihre jeweilige diagnostische Wertigkeit auswirkt. Zur Erstellung des Modells wurden Parameter ausgewählt, die in den unter 3.2 und 3.3 durchgeführten Einzeluntersuchungen signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen zeigten.

In die Analyse wurden an personenbezogenen Faktoren das *Geschlecht* und das über einen Mediansplit dichotomisierte *Alter* (</≥40 Jahren) eingeschlossen. Als anamnestischer Parameter wurde die Variable *Anaphylaxie* und zur Prüfung einer atopischen Disposition das *Gesamt-IgE* mit Sensibilisierungs-cut-off 100 kU/l ausgewählt. Um Sensibilisierungen auf die okkulten Nahrungsmittelallergene Omega 5-Gliadin und alpha-Gal zu beleuchten, wurde die Mischvariable „*okkulte IgE*“ eingeschlossen, die eine Sensibilisierung (≥ CAP-Klasse 1) auf mindestens eines der betrachteten Allergene darstellt. In den

Einzeluntersuchungen mittels Chi-Quadrat-Test zeigten diese Parameter mit Ausnahme des Alters signifikante Unterschiede zwischen den beiden Erkrankungen. Durch die gemeinsame Betrachtung von Omega 5-Gliadin und alpha-Gal in der Variablen „okkulte IgE“ wurden für alle Patienten der Diagnosegruppen Anaphylaxie und Urtikaria Werte gefunden und alle 448 Patienten konnten in der Analyse berücksichtigt werden.

Omnibus-Tests der Modellkoeffizienten			Modellzusammenfassung			
	Chi-Quadrat	df	Signifikanz	-2 Log-Likelihood	Cox & Snell R <sup>2</sup>	Nagelkerkes R <sup>2</sup>
Modell	115,473	5	0,000	505,444	0,227	0,303

Tabelle 23: Omnibus-Test der Modellkoeffizienten und Modellzusammenfassung

Im Test der Modellkoeffizienten zeigte sich ein signifikanter Zuwachs der Modellanpassung durch die Auswahl der vorliegenden Prädiktoren ( $p = 0,000$ ). Um die Modellgüte zu beschreiben wurde Nagelkerkes R<sup>2</sup> bestimmt. Die proportionale Fehlerreduktion durch die Einbeziehung der fünf genannten Prädiktoren wurde hierdurch zu 30,3 % ermittelt. Die Prüfung mittels Hosmer-Lemeshow-Test zeigte für das vorliegende Modell keine signifikanten Unterschiede zwischen den vorhergesagten und beobachteten Werten ( $p > 0,05$ ).

Hosmer-Lemeshow-Test		
Chi-Quadrat	df	Signifikanz
3,874	8	0,868

Tabelle 24: Hosmer-Lemeshow-Test

In einer Klassifizierungstabelle (Tabelle 25) wurden die korrekten Vorhersagen der Krankheitsdiagnose durch Anwendung des untersuchten Modells dargestellt. Zwischen den Gruppen besteht hierbei keine gleiche Verteilung mit 228 vs. 220 Fällen. Die maximale Zufallswahrscheinlichkeit beträgt 50,9 %. Unter Anwendung des Modells wurde in insgesamt 70,8 % der Fälle die korrekte Krankheitsdiagnose vorhergesagt. Während die Vorhersage für nicht-IgE-vermittelte Erkrankungen in zwei Dritteln richtig ist, wird bei den Anaphylaxiepatienten in 75,0 % der Fälle eine korrekte Vorhersage getroffen.





Durch den Wald-Test wurde geprüft, ob die einzelnen Variablen einen signifikanten Einfluss im Modell haben. Für die untersuchten Prädiktoren konnte, mit Ausnahme des Gesamt-IgE-Wertes, ein signifikanter Einfluss im Modell nachgewiesen werden ( $p < 0,05$ ).

Der Faktor Geschlecht zeigt einen signifikanten Zusammenhang zur Krankheitsdiagnose Anaphylaxie. Männer haben bei Betrachtung aller im Modell aufgeführten Prädiktoren eine 1,791-fache Chance für eine IgE-vermittelte Erkrankung im Vergleich zu Frauen. Ein Alter über 40 Jahren ging mit einer gegenüber jüngeren Patienten um 1,4 % reduzierten Chance für die Krankheitsdiagnose Anaphylaxie einher, sodass der Einfluss des Alters als sehr gering zu werten ist.

Die Chance für die Krankheitsdiagnose Anaphylaxie ist beim Auftreten von Symptomen in mindestens zwei Organsystemen 4,946-fach höher als bei Personen, bei denen Symptome in nur einem Organsystem vorlagen.

Der Einfluss des Gesamt-IgE-Wertes konnte im Modell nicht gegenüber der Zufallswahrscheinlichkeit von 5 % abgesichert werden. Wurden in der Serologie Werte für das anti-Omega 5-Gliadin-IgE und/ oder das anti-alpha-Gal-IgE entsprechend einer CAP-Klasse 1 oder höher nachgewiesen, so ermittelte sich rechnerisch eine 8,821-fache Chance für eine zugrundeliegende IgE-vermittelte Erkrankung.

### **3.5 Algorithmus**

Die Erfahrungen, die durch die Arbeit an den Fallakten gewonnen wurden, wurden zur Erstellung eines Algorithmus verwendet (Abbildung 10). Ziel dieses Algorithmus ist es, für Patienten mit Hautsymptomatik und suggestiver Anamnese für eine Soforttypreaktion, ein einfaches und breit anwendbares Instrument zur Entscheidungshilfe bei der Indikationsstellung für eine serologische Allergiediagnostik zu liefern. Es wurden Kriterien ausgewählt, die auch für nicht fachallergologische Disziplinen leicht zu erfassen sind und mit einem geringen Ressourcenverbrauch verbunden sind.

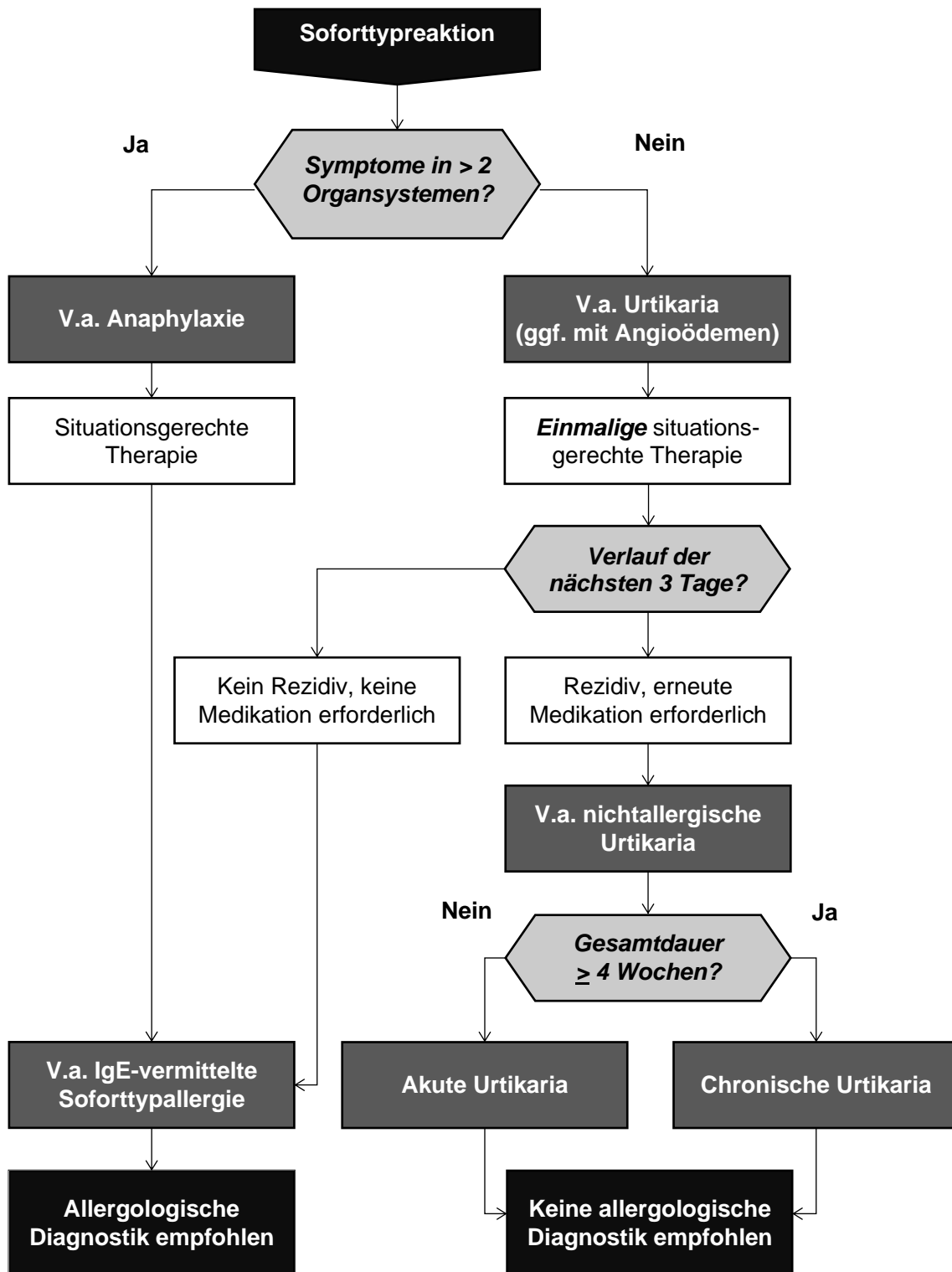


Abbildung 10: Algorithmus zur Indikationsstellung einer allergologischen Diagnostik bei Patienten mit Urtikaria und/ oder Angioödemen

## 4 Diskussion

### 4.1 Bewertung des Studiendesigns

Das vorliegende Studiendesign einer retrospektiv durchgeführten querschnittlichen Erhebung eignet sich gut, um zu einem bestimmten Zeitpunkt innerhalb einer untersuchten Population die Prävalenzen ausgewählter Risikofaktoren zu messen [83, 87]. Gerade im Bereich der deskriptiven Epidemiologie bieten retrospektive Querschnittsstudien ein geeignetes Instrument, das auch zur Prüfung ätiologischer Fragestellungen eingesetzt werden kann [87]. Damit eignet sich das gewählte Design gut für die durchgeführte vergleichende Betrachtung IgE-vermittelter Allergien und nicht allergischer Urtikariaerkrankungen. Die prozeduralen Vorteile des Studiendesigns liegen besonders im Bereich der vergleichsweise kostengünstigen Datenerhebung und der meist raschen Verfügbarkeit großer Datenmengen [87].

Bei der Interpretation der Resultate sind jedoch mögliche systematische Fehler, wie beispielsweise Verzerrungseffekte durch die Auswahl der Stichproben zu beachten [87]. So stellt der ausschließliche Einschluss von Patienten einer Universitätsambulanz mit vorhandenen Messergebnissen für die betrachteten Laborparameter eine *Verzerrung der Stichprobenauswahl* dar. Dies bedingt eine eingeschränkte Repräsentativität der Untersuchungsergebnisse in Hinblick auf die Gesamtheit der jeweiligen Erkrankungen.

Insbesondere durch das Design als retrospektive Untersuchung von Sekundärdaten kann eine gewisse *Informationsverzerrung* nicht ausgeschlossen werden. So verursachen lange Latenzen zwischen Symptomatik und ärztlicher Untersuchung oft fehlerhafte Angaben durch eine unterschiedliche Erinnerungsfähigkeit der Patienten (*Recall Bias*) in Bezug auf ihre Krankheitssymptomatik. Weiterhin kann gerade bei allergologischen Abklärungen ein *Diagnostic Suspicion Bias* zum Tragen kommen. Hierbei ermittelt der untersuchende Arzt bei vorhandenen anamnestischen Hinweisen auf ein interessierendes Phänomen verstärkt in eine bestimmte Richtung, bzw.

mit erhöhter Gründlichkeit [87]. Durch die Wahl eines standardisierten Laborpanels wurde versucht, den ärztlichen Einfluss möglichst gering zu halten. Jedoch ist ein solcher Einfluss, insbesondere für die außerhalb des Laborpanels durchgeführten weiteren Abklärungen, nicht gänzlich auszuschließen.

Weiterhin ist es bei allergischen und urtikariellen Erkrankungen als multifaktorielle Geschehen [1, 41] nicht in jedem Fall sicher möglich, den Zusammenhang zu externen Störvariablen aufzudecken [83]. Anders als in der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) von Haftenberger et al. [76], wurden in der vorliegenden Arbeit weder sozioökonomischen Aspekte, noch der Wohnort (städtischer/ ländlicher Raum) der Patienten berücksichtigt. Auch ein Einfluss der Latenz zwischen Reaktion und Untersuchung und eine Modulation der Laborwerte durch den jahreszeitabhängigen Pollenflug wurden nicht betrachtet.

Über die Vergleichsuntersuchung hinaus wurde das Studienkollektiv hinsichtlich potenzieller patientenbezogener Risikofaktoren für eine der beiden Erkrankungen untersucht. Jedoch sind durch das Design als Querschnittsstudie Kausalitätszusammenhänge zwischen Risikofaktoren und Krankheitsdiagnosen nicht abschließend beurteilbar [83]. Da alle Parameter der Studie nur zu einem Zeitpunkt gemessen wurden, konnte, anders als bei einer Längsschnittstudie, keine Ermittlung der Krankheitsverläufe erfolgen. Zur Beurteilung individueller Veränderungen des Beschwerdebildes, bzw. der serologischen Werte, wäre ein längsschnittliches Design mit mehrzeitigen Messungen sinnvoll gewesen. So könnten Veränderungen untersuchter Parameter und eine gegenseitige Abhängigkeit im Sinne einer Korrelation, besser aufgezeigt werden [83]. Nettis et al. [10] bei Urtikariaerkrankungen und Tejedor Alonso et al. [32] bei Anaphylaxie-Patienten ergänzten ihre initialen Beobachtungen durch Nachbefragungen und konnten so beispielsweise Aussagen über die weitere Krankheitsaktivität ihrer Patienten treffen. Für das hier untersuchte Kollektiv wäre eine zweizeitige Betrachtung insbesondere in Hinblick auf Veränderungen von Klinik und Krankheitsaktivität in Abhängigkeit der Jahreszeit und der Labortiter eine sinnvolle Ergänzung.

Während es zwar zahlreiche Untersuchungen zu den Krankheitsbildern Anaphylaxie und Urtikaria gibt, finden sich nur sehr wenige Arbeiten, in denen eine vergleichende Gegenüberstellung beider Krankheitsbilder durchgeführt wurde. In einer deutschen Studie von Seitz et al. [14] aus dem Jahr 2008 wurden Patienten mit vermuteter Nahrungsmittelallergie einer standardisierten allergologischen Stufendiagnostik mit IgE-Serologie und Haut-Pricktestung unterzogen. Abhängig von den Ergebnissen der Testungen erfolgte hierbei die Zuordnung zu neun verschiedenen Krankheitsdiagnosen.

Anders als bei Seitz et al. [14] wurden in der vorliegenden Arbeit Patienten mit obligatem Auftreten von Urtikae, bzw. Angioödemen untersucht. Für Patienten mit diesen Hautsymptomen erfolgte erstmals eine direkte Gegenüberstellung von IgE-vermittelten anaphylaktischen und nicht IgE-vermittelten urtikariellen Krankheitsbildern auf Basis einer am selben Studienzentrum durchgeführten und für beide Krankheitsentitäten identischen diagnostischen Aufarbeitung. Alle betrachteten Parameter, inklusive der serologischen Bestimmung allergenspezifischer Antikörper, wurden unter gleichen äußeren Bedingungen unabhängig von der jeweiligen Anamnese erhoben. Anhand von Vergleichsuntersuchungen konnte damit erstmals eine Aussage über die Bedeutung klinischer und anamnestischer Parameter sowie ausgewählter laborchemischer Parameter bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung der beiden Krankheitsbilder getroffen werden.

## **4.2 Auswahl des Studienkollektivs**

Die Auswahl der untersuchten Stichprobe wurde anhand vorliegender Messergebnisse der in-vitro-Diagnostik getroffen. Es wurden Patienten eingeschlossen, die über Urtikae, bzw. Angioödeme berichteten und zur Abklärung einer möglichen Sensibilisierung auf Nahrungsmittel eine laborchemische Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper erhalten hatten. Für diese Zielgruppe konnte eine gute Einschätzung der Sinnhaftigkeit einer erweiterten serologischen Abklärung mit Bestimmung allergenspezifischer

Antikörper zur Differenzierung zwischen einem IgE-vermittelten, bzw. nicht IgE-vermitteltem Pathomechanismus getroffen werden.

Als nachteilig ist jedoch zu werten, dass durch die Einschränkung des Patientenkollektivs auf laborchemisch abgeklärte Nahrungsmittelsensibilisierungen andere potenziell relevante Auslöser abseits einer Nahrungsmittelallergie ausgegrenzt wurden. So konnte durch die Studie zwar für den häufigen Fall einer vermuteten Nahrungsmittelsensibilisierung eine gute Aussage getroffen werden, jedoch wurden auf Seiten beider Krankheitsentitäten Fälle, bei denen keine Abklärung auf ein Nahrungsmittelallergen erfolgte, unzureichend beleuchtet.

Es ist zu berücksichtigen, dass die untersuchten Stichproben ein bereits hochselektiertes Patientenkollektiv einer universitären Fachambulanz darstellen. Abklärungen im niedergelassenen Bereich konnten ebenso wenig in die Studie eingeschlossen werden, wie Patienten, die z.B. bei reproduzierbaren milden Reaktionen auf offensichtliche Auslöser keine diagnostische Aufarbeitung ihrer Beschwerden in Anspruch nahmen. Zudem wurden im Gebiet des Studienzentrums die Mehrzahl der kindlichen Patienten bereits durch die ansässige Kinderklinik betreut. Die betrachteten Stichproben entsprechen damit, anders als die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) von Langen et al. [6], bzw. Haftenberger et al. [76], keiner repräsentativen Zufallsstichprobe aus der Gesamtbevölkerung und bedingen somit nur eine eingeschränkte externe Validität der Studienergebnisse in Hinblick auf die Allgemeinbevölkerung [83].

Zur besseren Einschätzung der untersuchten Krankheitsphänomene und ihrer Risikofaktoren, sind weitere Folgestudien mit repräsentativen Zufallsstichproben aus der Allgemeinbevölkerung nötig. Da sich Zufallsstichproben mit einem ausreichenden Stichprobenumfang zur Untersuchung der zahlreichen potenziellen Einflussgrößen bei allergischen und urtikariellen Erkrankungen nur schwer verwirklichen lassen, wären für eine Folgestudie erweiterte Einschlusskriterien für Anaphylaxie- und Urtikariapatienten abseits einer Nahrungsmittelsensibilisierung denkbar.

Dennoch konnten in der vorliegenden Arbeit für ein ausgewähltes allergologisches Kollektiv mit kutaner Präsentation von Urtikae, bzw. Angioödemem neue Erkenntnisse zur Differenzierung zwischen IgE-vermittelten Allergien und nicht-IgE-vermittelten Erkrankungen gewonnen werden. Für diese Patienten, bei denen im klinischen Alltag nicht selten die Frage nach einer möglichen zugrundeliegenden Sensibilisierung auf Nahrungsmittel auftaucht, konnten anhand einer vergleichenden Untersuchung anamnestischer und laborchemischer Risikofaktoren Handlungsempfehlungen zum weiteren diagnostischen Vorgehen abgeleitet werden.

### 4.3 Demoskopische Parameter

Das in der vorliegenden Arbeit gefundene Übergewicht männlicher Patienten (♀:♂ = 45:55 %) bei Anaphylaxie-Erkrankungen, steht konträr zu den epidemiologischen Zahlen anderer Studien. So finden eine multizentrische Studie mit Fällen aus 10 europäischen Ländern von Worm et al. [33] und auch die DEGS1-Studie von Langen et al. [6] unter Anaphylaxiepatienten eine Mehrzahl weiblicher Patienten. Das in dieser Studie gefundene männliche Übergewicht erklärt sich zu gewissen Teilen durch den Fokus auf die okkulten Nahrungsmittelallergene Omega 5-Gliadin und alpha-Gal. Wie auch in anderen Arbeiten zu WDEIA und alpha-Gal-Syndrom, präsentierten vorrangig männliche Patienten eine suggestive Anamnese für eine Beteiligung dieser Allergene [37, 47, 65]. Bei den Urtikariaerkrankungen deckt sich die 1,4-fache Überzahl weiblicher Patienten (♀:♂ = 59:41 %) mit den bei Buss et al. [7] sowie Nettis et al. [10] gefundenen Geschlechterverteilungen bei Urtikaria.

Das mittlere Alter wurde bei Anaphylaxiepatienten bei 40,1 Jahren gefunden und zeigte sich damit auf ähnlichem Niveau wie das von Worm et al. [27] im deutschsprachigen Anaphylaxieregister ermittelte Durchschnittsalter von 39,6 Jahren. Das durchschnittliche Alter der Urtikariapatienten lag mit 41,8 Jahren etwas höher. Diese Zahl deckt sich mit den Angaben von Buss et al [7] und Maurer et al. [3], die den Altersgipfel bei Urtikaria bei über 40 Jahren fanden.



Parameter	Anaphylaxie		Urtikaria	
	Literatur [%]	Studie [%]	Literatur [%]	Studie [%]
Alter	30 y ( $\pm$ 17,3) [32]	40,1 y ( $\pm$ 19,3)	41 y [7]	41,8 y ( $\pm$ 16,9)
Geschlecht (Frauen)	51 [33] – 55 [88]	45,0	68 [10] F:M=2:1 [7]	58,8
$\geq$ 2 Organsysteme	55 [50] – 72 [89]	74,1	11 [10] – 44 [90]	40,8
Isolierte Hautsymptome	33 [50]	25,9	56 [90] – 89 [10]	59,2
Urtikaria	49 [27] – 67 [91]	71,4		77,6
Angioödem	41 [91] – 46 [27]	55,5	40- 50 [5]	64,0
Urtikaria & Angioödem		31,2	27 [10] – 50 [5]	41,7
Gastrointest. Symptomatik	30 [50] – 43 [91]	30,5	9 [10] – 44 [90]	12,3
Pulmonale Symptomatik	59 [31] – 68 [89]	48,6	7 [10]	31,1
Herz-Kreislauf-Symptomatik	35 [50] – 72 [89]	31,4		12,3

Tabelle 27: Übersicht über das Auftreten einzelner Parameter in der Literatur und in dieser Arbeit

## 4.4 Evaluation der anamnestischen Angaben

Wichtiges Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Verlässlichkeit anamnestischer Angaben bei der Diagnosestellung einer IgE-vermittelten Anaphylaxie genauer zu untersuchen. Ein besonderer Schwerpunkt wurde dabei auf die klinische Präsentation gelegt. Für die betrachteten klinischen Parameter wurde dabei neben ihrer Prävalenz innerhalb der jeweiligen Diagnosegruppe auch überprüft, wie verlässlich sie eine Unterscheidung der Krankheitsentitäten Anaphylaxie und Urtikaria ermöglichen.

### 4.4.1 Einschätzung des ärztlichen Erstkontaktes

Die Vorstellung zur Abklärung erfolgte bei einem Großteil der betrachteten Patienten (49 %) mehr als 12 Monate nach dem erstmaligen Auftreten der Beschwerdesymptomatik. Nur ein kleiner Teil (27 %) wurde innerhalb der ersten drei Monate nach dem Erstereignis in der allergologischen Sprechstunde vorstellig. Die in vielen Fällen mehr als einjährige Latenz zwischen dem erstmaligen Auftreten und der definitiven Abklärung der Beschwerden, unterstreicht den Bedarf nach einer schnelleren und einfacheren Diagnostik. In Hinblick auf potenziell lebensbedrohliche Reaktionen [25], bzw. einer starken Affektion der Lebensqualität [21], und vor dem Hintergrund eines negativen Einflusses großer zeitlicher Abstände zwischen Reaktion und allergologischer

Anamneseerhebung auf das Erinnerungsvermögen [46] ist eine schnelle Diagnosefindung bei Anaphylaxie und Urtikaria von großer Wichtigkeit.

Diskrepanzen zwischen dem initialen Verdachtsmoment und der tatsächlichen Diagnose wurden vorrangig bei Urtikaria gefunden. Bei knapp einem Drittel der Patienten mit Urtikaria war aufgrund anamnestischer Angaben eine allergische Erkrankung vermutet worden. Diese Beobachtung unterstreicht, dass allergische Erkrankungen effektiv deutlich seltener gefunden werden, als dies durch die Patienten selbst vermutet wird und deshalb ein Bedarf besteht, Kriterien zu finden, anhand derer die Sinnhaftigkeit einer aufwändigen allergologischen Diagnostik besser eingeschätzt werden kann.

#### **4.4.2 Anzahl betroffener Organsysteme**

Das Auftreten von Symptomen in zwei oder mehr Organsystemen wurde unter anderen von Sampson et al. [39] für das NIAID (*National Institute of Allergy and Infectious Disease*) als Kriterium einer Anaphylaxie formuliert. Es wird von vielen Autoren als gutes [25], bzw. als das am besten anwendbare Kriterium zur Feststellung einer Anaphylaxie bezeichnet [50].

Insgesamt beschrieben 286 Patienten (63,8 %) des untersuchten Kollektivs Reaktionen, bei denen zeitgleich Symptome in mehreren der betrachteten Organsysteme Haut, Gastrointestinaltrakt, Lunge und Herz-Kreislauf-System auftraten. Diese Patienten erfüllten damit das von Sampson et al. [39] vorgestellte Kriterium zur Diagnose einer Anaphylaxie. Eine mehrfache Organbeteiligung trat bei Anaphylaxieerkrankungen signifikant häufiger auf, als bei nicht-IgE-vermittelten Reaktionen ( $p < 0,01$ ). So waren Patienten mit der Krankheitsdiagnose Anaphylaxie in 74,1 % ( $n = 163$ ) und 40,8 % ( $n = 93$ ) der Urtikariapatienten von einer Beteiligung mehrerer Organsysteme betroffen (OR: 4,515; 95%-KI: 2,780 – 6,198). Beschrieben die Patienten Symptome in drei, bzw. vier Organsystemen, wurden zunehmend höhere Odds Ratios bis zu einer 6,158-fachen Chance zugunsten einer Anaphylaxie gefunden.

Eine amerikanische retrospektive Studie von Campbell et al [88] konnte bei Patienten mit vermuteter allergischer Reaktion für die Kriterien der NIAID eine Sensitivität von 96,7 % zur Detektion einer Anaphylaxie nachweisen. In der

vorliegenden Arbeit zeigte sich unter Anwendung des Kriteriums „Symptome in mindestens zwei Organsystemen“ zur Differenzierung zwischen Urtikaria und Anaphylaxie, also einem Kollektiv, bei dem eine obligate Hautsymptomatik vorausgesetzt wurde, lediglich eine *Sensitivität* von 74,1 %. So beschrieben 25,9 % der Anaphylaxiepatienten einen rein monosymptomatischen Verlauf mit isolierten Hautsymptomen. Isolierte Hautsymptome stellen oft nur das Initialsymptom einer generalisierten Anaphylaxie dar und werden gemäß der in Deutschland gebräuchlichen Klassifikation nach Ring & Messmer als Anaphylaxie Grad 1 gewertet [8, 26]. Anders als bei den von Sampson et al. [39] vorgeschlagenen Kriterien, sollten Patienten mit isolierter Hautsymptomatik deshalb nicht grundsätzlich von einer Anaphylaxie-Diagnose ausgeschlossen werden [50].

Da auch bei 40,8 % (n= 93) der Urtikariapatienten zusätzliche Symptome in mindestens einem extrakutanen Organsystem gefunden wurden, ergibt sich für das betrachtete Kriterium eine eingeschränkte *Spezifität* von 59,2 %. Allerdings zeigen Daten aus anderen Veröffentlichungen deutlich seltener eine mehrfache Organbeteiligung. So beschrieben Nettis et al. [10] in einer Studie zur Prävalenz und Ätiologie der Urtikaria lediglich bei 11 % der Patienten Symptome in zwei oder mehr Organsystemen.

Die quantitative Betrachtung der betroffenen Organsysteme bietet damit zwar eine einfache Möglichkeit eine anfängliche Abschätzung zur Wahrscheinlichkeit einer Anaphylaxie zu treffen. Das Kriterium einer Beteiligung von mehreren Organsystemen ist jedoch nicht hinreichend, um eine Anaphylaxie von anderen allergologischen Krankheitsbildern, wie z. B. einer Urtikaria, abzugrenzen. Zudem liefert es, insbesondere in Hinblick auf monosymptomatische Reaktionen mit isolierter Hautsymptomatik, keinen sicheren Ausschluss einer Anaphylaxie. Eine mögliche Schwachstelle des Kriteriums bildet die Tatsache, dass alle Organsysteme unabhängig von den jeweils vorliegenden Symptomen gleichberechtigt in die Auswertung eingebunden sind. Eine Möglichkeit zur besseren Einordnung ist eine getrennte Betrachtung der einzelnen Organsysteme mit mehrfach gestuften Antwortformaten, die so die jeweilige Symptomatik exakter abbilden können.

#### 4.4.3 Hautsymptome

Da eine Hautbeteiligung als Einschlusskriterium für das hier untersuchte Kollektiv gewählt wurde, fanden sich bei allen untersuchten Patienten Hautsymptome, wie Angioödeme, Urtikae oder Flush. Sowohl bei Anaphylaxie-, als auch bei Urtikariapatienten traten Urtikae häufiger auf als Angioödeme. Im deutschsprachigen Anaphylaxieregister [27] werden beide Hautsymptome bei Patienten mit Anaphylaxie zwar in nahezu gleicher Häufigkeit beschrieben. Insgesamt variieren die ermittelten Häufigkeitsverteilungen jedoch stark zwischen verschiedenen Erhebungen. Für Urtikariaerkrankungen decken sich die ermittelten Prävalenzen mit Daten aus anderen Studien, in denen Urtikae deutlich häufiger als Angioödeme auftraten [10, 11].

Im Vergleich der Krankheitsentitäten Urtikaria und Anaphylaxie konnte hinsichtlich der genauen Verteilung der Hautsymptome kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Isolierte Urtikae wurden mit 39,5 % gegenüber 36,0 %, ebenso wie isolierte Angioödeme mit 23,6 % gegenüber 22,4 %, etwas häufiger bei Anaphylaxiepatienten beschrieben. Jedoch zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zur gestellten Krankheitsdiagnose.

Lediglich ein kombiniertes Auftreten von Urtikae und Angioödemem zeigte signifikante Unterschiede zwischen IgE- und nicht IgE-vermittelten Erkrankungen ( $p < 0,05$ ). Bei Urtikariapatienten wurde ein gemeinsames Auftreten beider Symptome mit 41,7 % auf einem nahezu identischem Niveau ermittelt wie in der italienischen Studie von Nettis et al. [10]. Da ihre Prävalenz bei Anaphylaxiepatienten mit 31,2 % seltener gefunden wurde, spricht die Kombination beider Hautsymptome eher gegen das Vorliegen einer Typ-I-Allergie. Bei einer Odds Ratio von 0,653 (95%-KI: 0,444 – 0,961) besteht jedoch ein nur schwacher Zusammenhang.

#### Isolierte Hautsymptome

Insgesamt zeigten 42,9 % ( $n = 192$ ) der betrachteten Patienten eine allein auf die Haut beschränkte Symptomatik ohne Affektion anderer Organsysteme. Eine Arbeit von Seitz et al. [14] aus dem Jahr 2008, die ebenfalls Patienten mit vermuteter Nahrungsmittelallergie ausführlich untersuchte, fand mit 35,3 % in

ähnlicher Häufigkeit isolierte Hautsymptome vor. Berichteten Patienten im hier betrachteten Kollektiv über eine ausschließliche Hautsymptomatik wurde am Ende der diagnostischen Aufarbeitung in 70 % eine Urtikaria diagnostiziert. Bezogen auf die in dieser Arbeit gegenübergestellten Krankheitsgruppen, hatten isolierte Hautsymptome bei Anaphylaxie mit 25,9 % einen signifikant kleineren Anteil, als bei Urtikaria mit 59,2 % ( $n= 135$ ) ( $p < 0,01$ ). Bestätigt wird diese Beobachtung durch eine Arbeit von Treudler et al. [50], der bei Anaphylaxiepatienten ebenfalls in nur knapp einem Drittel alleinige Hautsymptome fand. Eine weiter abgestufte Betrachtung der Hautsymptome in Urtikae und Angioödeme konnte allerdings, wie auch bei Beteiligung mehrerer Organsysteme, keinen signifikanten Zusammenhang zur gestellten Krankheitsdiagnose liefern ( $p > 0,05$ ).

Basierend auf den hier gefundenen Häufigkeitsverteilungen scheint somit die isolierte Betrachtung der Hautsymptomatik weder in dichotomer, noch in mehrfach abgestufter Form, einen hinreichenden Aufschluss darüber zu geben, ob ein IgE- oder ein nicht IgE-vermitteltes Geschehen vorliegt. Zur besseren Einordnung muss deshalb auch eine extrakutane Symptomatik berücksichtigt werden.

#### **4.4.4 Extrakutane Organsysteme**

Die Betrachtung extrakutaner Manifestationen kann bei der Krankheitsdifferenzierung helfen. Ihre Beurteilung gestaltet sich jedoch ungleich schwieriger als die von Hautsymptomen. Urtikae und Angioödeme zeichnen sich durch ihre typische kutane Präsentation mit Begleitsymptomen wie Juckreiz, bzw. einer schmerzhaften Schwellung aus [2] und können oft durch eine patientenseitige Fotodokumentation objektiviert werden [3]. Extrakutane Symptome gestalten sich deutlich vielfältiger, sind meist schwerer zu erfassen und erlauben mehr differentialdiagnostische Ursachen. Dabei muss sich der behandelnde Allergologe oft rein auf deren subjektive Beschreibung durch den Patienten oder Angehörige verlassen. Deutsch-, bzw. englischsprachige Leitlinien [26, 39] schlagen zwar vielfältige Symptome vor, anhand deren eine Anaphylaxie erkannt werden kann. Jedoch sind beispielsweise Husten,

Heiserkeit und Tachykardie nur wenig spezifisch in der Abgrenzung gegenüber anderen Krankheitsentitäten und unterliegen zudem einer interpersonell stark variablen Wahrnehmung bezüglich ihrer Fulminanz [50]. Gerade Symptome an Lunge und Herz-Kreislauf-System können oft nicht in ausreichender Präzision benannt werden, um eine Klassifikation gemäß der Leitlinien vorzunehmen [50]. Je nachdem, wie der behandelnde Arzt die Symptomatik bewertet, variiert selbst unter Spezialisten die Diagnosestellung bei Anaphylaxie [31]. Resultierend variieren die in der Literatur gefundenen Prävalenzen für Symptome in den Organsystemen Lunge, Gastrointestinaltrakt und Herz-Kreislauf-System bei Anaphylaxie stark.

Um den Einfluss der individuellen Wahrnehmung auf die erhobenen Parameter möglichst gering zu halten, wurde in der vorliegenden Arbeit bei den Organsystemen Lunge und Herz-Kreislauf-System auf eine möglichst leicht vorzunehmende Abstufung in zwei unterschiedliche Schweregrade zurückgegriffen. Die Einteilung orientiert sich an anamnestisch, bzw. klinisch eindeutig feststellbaren äußeren Faktoren, wie z. B. einer Medikamentengabe bei bronchialer Symptomatik.

### **Pulmonale Symptomatik**

Häufigstes Begleitsymptom der Anaphylaxie ist eine pulmonale Symptomatik. Sie trat in der vorliegenden Studie bei Anaphylaxiepatienten in 107 Fällen (48,6 %) auf. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in den retrospektiven Studien zur Anaphylaxie von Webb et al. [31] und Treudler et al. [50] beobachtet, wo pulmonale Symptome mit 59 %, bzw. 33 % stets den Großteil extrakutaner Beteiligungen ausmachten. Auch bei Urtikaria wurde eine pulmonale Beschwerdesymptomatik mit 31,1 % (n= 71) als häufigstes extrakutanes Begleitsymptom beschrieben. Sie trat damit deutlich häufiger auf, als dies in anderen Arbeiten zur Urtikaria [10] beschrieben wurde. Im Vergleich zu den anderen extrakutanen Manifestationen war eine pulmonale Symptomatik bei Urtikaria und Anaphylaxie mit 63,4 %, bzw. 52,3 % überproportional häufig das einzige extrakutane Begleitsymptom. Symptome des Herz-Kreislauf-Systems

und des Gastrointestinaltraktes hingegen stellten nur in 25-36 % das einzige extrakutane Symptom dar.

Insgesamt erhöht das Auftreten pulmonaler Symptome die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer IgE-vermittelten Erkrankung (OR 2,094; 95%-KI: 1,424 – 3,078). Aufgrund des verhältnismäßig geringsten Prävalenzunterschiedes zwischen den Krankheitsentitäten eignen sich pulmonale Symptome von den extrakutanen Symptomen jedoch am wenigsten zur Differenzierung zwischen beiden Krankheitsentitäten.

Die in dieser Arbeit vorgenommene weitere Abstufung der pulmonalen Symptome zeigte gegenüber der Betrachtung als gemeinsames Organsystem keine verbesserte Differenzierung zwischen Anaphylaxie und Urtikaria. Während die patientenseitige Wahrnehmung einer Atemnot („subjektive Atemnot“) noch signifikant häufiger bei Anaphylaxiepatienten gefunden wurde (OR 1,934; 95%-KI: 1,289 – 2,901), zeigte die Anwendung medikamentöser Maßnahmen („bronchiale Obstruktion“) keinen signifikanten Zusammenhang zur gestellten Krankheitsdiagnose ( $p > 0,05$ ). Aufgrund unterschiedlicher, bzw. generell niedriger Schwellen bei der Anwendung bronchodilatatorisch wirksamer Substanzen in Akutsituationen, erlaubt die Notwendigkeit einer medikamentösen Intervention damit keine verbesserte Differenzierung zwischen IgE- und nicht IgE-vermittelten Erkrankungen.

### **Gastrointestinale Symptome**

Eine gastrointestinale Beschwerdesymptomatik wurde bei 21,2 % der Patienten mit Hautsymptomatik gefunden. Anaphylaxiepatienten waren hierbei mit 30,5 % (n= 67) signifikant häufiger von gastrointestinalen Symptomen betroffen als Urtikariapatienten (12,3 %; n= 28). Für das Vorliegen gastrointestinaler Beschwerden ermittelte sich eine Chance von 3,128 für eine zugrundeliegende Anaphylaxie (95%-KI: 1,919 – 5,099; Signifikanzniveau:  $p < 0,01$ ). Die ermittelten Häufigkeiten gastrointestinaler Symptome bewegen sich im deutschsprachigen Anaphylaxieregister [27] und in der italienischen Studie zur Urtikaria [10] auf einem ähnlichen Niveau. Jedoch werden in der Literatur insbesondere bei Urtikaria deutlich variable Prävalenzen bis 44 % bei Juhlin et al. [90] beschrieben.

In der genauer abgestuften Betrachtung wurden bei Krankheitsdiagnose Anaphylaxie am häufigsten die Symptome Vomitus (15 %; n= 33), Diarrhoe (15,5 %; n= 34) und Bauchschmerzen (23 %; n= 23) ermittelt. Da im direkten Krankheitsvergleich Vomitus und Diarrhoe bei Urtikaria zu deutlich niedrigeren Prävalenzen gefunden wurden, erhöht ihr Auftreten die Wahrscheinlichkeit für einen IgE-vermittelten Pathomechanismus deutlich ( $p < 0,05$ ). Demgegenüber erlaubten sowohl Bauchschmerzen, als auch die deutlich seltener beschriebenen Beschwerden Meteorismus und Obstipation, keine sichere Abgrenzung von Urtikaria und Anaphylaxie. Im Gegensatz zu Vomitus und Diarrhoe kann die Abfrage dieser Symptome demnach keine entscheidenden Hinweise bei der diagnostischen Aufarbeitung liefern.

### **Herz-Kreislauf-System**

Symptome des Herz-Kreislauf-Systems bestanden bei beiden Krankheitsentitäten jeweils nahezu gleich häufig wie Symptome des Gastrointestinaltraktes. So beschrieben 31,4 % (n= 69) der Anaphylaxiepatienten und 12,3 % (n = 28) der Patienten mit Urtikariaerkrankung kardiozirkulatorische Symptome. Wie auch bei gastrointestinaler Beteiligung, zeigte sich für eine Affektion des Herz-Kreislauf-Systems eine deutlich erhöhte Wahrscheinlichkeit (OR 3,264, 95 %-KI: 2,005 – 5,314; Signifikanzniveau:  $p < 0,01$ ) für eine allergische Grunderkrankung als Ursache der beschriebenen Symptomatik.

Kardiozirkulatorische Symptome traten beim hier untersuchten Kollektiv deutlich seltener auf als bei den im deutschsprachigen Anaphylaxie-Register gemeldeten Personen, bei denen in 72 % eine Kreislauf-Symptomatik gefunden wurde [27]. In der vorliegenden Arbeit wurde die Definition kardiozirkulatorischer Symptome allerdings deutlich enger gefasst als in vergleichbaren Arbeiten von Worm et al. [27] oder Treudler et al. [50]. So wurden Symptome wie Unwohlsein oder Tachykardie aufgrund ihres sehr unspezifischen Charakters nicht als Herz-Kreislauf-Symptomatik gewertet. Da nur selten verlässliche Informationen über den tatsächlichen Blutdruck zum Zeitpunkt der Reaktion vorliegen [50], erfolgte lediglich die einfach zu handhabende Abstufung in subjektiv wahrgenommene Hypotonie und kreislaufbedingte Synkope. Beide Symptome traten mit 17,7 %,



bzw. 13,6 % bei Anaphylaxiepatienten signifikant häufiger auf als bei Urtikaria. Jedoch zeigte auch hier die Auswertung der einzelnen Symptome im Vergleich zur gesammelten Betrachtung als gemeinsames Organsystem niedrigere Odds Ratios. Die hier durchgeführte Abstufung bietet somit keine Verbesserung der Unterscheidung zwischen den Krankheitsentitäten.

Insgesamt liefert die Betrachtung extrakutaner Symptome zwar keine absolute Sicherheit bei der Krankheitsdifferenzierung bei Patienten mit Urtikaria oder Angioödem. Jedoch ging eine Symptomatik in jedem der betrachteten extrakutanen Organsysteme stets mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit für einen IgE-vermittelten Pathomechanismus einher. Die höchste Chance für eine Allergie als Ursache der Symptome ermittelte sich für eine Affektion des Herz-Kreislauf-Systems, aber auch die gastrointestinalen Symptome Vomitus und Diarrhoe erhöhten das Risiko für eine Anaphylaxie deutlich.

Als negativ ist zu werten, dass beim hier betrachteten Kollektiv mit diagnostischer Abklärung einer Nahrungsmittelsensibilisierung, im Gegensatz zur ähnlichen Arbeit von Seitz et al. [14], keine weitere Abstufung der Soforttypreaktionen in verschiedene Schweregrade vorgenommen wurde. Um eine genaue Einordnung gemäß deutsch-, bzw. englischsprachiger Leitlinien [26, 39] zu erzielen, wäre eine präzisere Abstufung der erhobenen Symptome notwendig gewesen. Allein auf Basis der hier durchgeführten retrospektiven Auswertung von Fallakten, war eine feine Unterscheidung der Symptomatik nicht in allen Fällen gleichbleibend möglich. In Hinblick auf die interpersonell stark variable Einschätzung der Symptome [50], wurde bewusst eine zweifelsfrei und präzise zuzuordnende Symptomabstufung gewählt.

## 4.5 Evaluation der laborchemischen Messungen

Einen wichtigen Punkt dieser Arbeit bildete die Beurteilung der Ergebnisse der laborchemischen Messungen in Bezug auf die gestellte Krankheitsdiagnose. Es wurde untersucht, inwieweit das krankheitsunabhängig bestimmte Panel aus Gesamt-IgE, Tryptase und fünf spezifischen IgE-Werten auf Nahrungsmittelallergene bei der differentialdiagnostischen Aufarbeitung von Reaktionen mit kutaner Präsentation von Urtikae oder Angioödemem helfen kann und inwieweit die Bestimmung der einzelnen Laborparameter zur Abgrenzung von Anaphylaxie und Urtikaria somit indiziert ist.

### Gesamt IgE

Im hier betrachteten Kollektiv konnten in insgesamt 55,4 % der Fälle über 100 kU/l erhöhte Gesamt-IgE-Konzentrationen nachgewiesen werden. Werte über diesem Grenzwert wurden mit einer atopischen Disposition gleichgesetzt. Die im Gegensatz zur thematisch verwandten Arbeit von Seitz et al. [14] lückenlos durchgeführte Bestimmung des Gesamt-IgE, erlaubte eine gute Aussage über die Prävalenz von über den Grenzwert erhöhten Werten. Eine atopische Disposition wurde mit 60,5 % häufiger bei Anaphylaxiepatienten gefunden als bei Urtikaria. Bei erhöhtem Gesamt-IgE liegt daher mit einem signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeitsverhältnis eine IgE-vermittelte Erkrankung vor. Die gefundenen Werte liegen jedoch über den Prävalenzen atopischer Erkrankungen aus anderen Arbeiten zur Anaphylaxie. Im deutschsprachigen Anaphylaxieregister [27] und in einem von Webb et al. [31] untersuchten US-amerikanischen Kollektiv wurden nur 32 %, bzw. 41 % der Patienten als Atopiker klassifiziert. Demgegenüber traten auch bei der nicht IgE-vermittelten Urtikaria in etwa der Hälfte der Fälle erhöhte Gesamt-IgE-Werte auf und wurden damit häufiger gefunden als in der Arbeit von Nettis et al. [10].

Die hier ermittelten Prävalenzen müssen vor dem Hintergrund des regional gehäuften Auftretens einer Fleischallergie im Gebiet des Studienzentrums gesehen werden [74, 75], bei der in bis zu 60 % eine Atopie beschrieben wird [37]. Zudem ist eine Atopie nicht einheitlich definiert. Da sie von vielen Autoren rein auf Basis anamnestischer Angaben definiert wird, ist eine direkte

Vergleichbarkeit nicht gegeben. Dennoch stimmen die Studien grundsätzlich in der Beobachtung überein, dass bei einem IgE-vermittelten Pathomechanismus häufiger Atopien gefunden werden. So liefert die Betrachtung des Gesamt-IgE zwar eine Hilfestellung, genügt in der isolierten Betrachtung jedoch nicht, um zwischen allergischen und urtikariellen Erkrankungen zu differenzieren.

### **Tryptase**

Die Tryptase ist ein vorrangig nach allergenabhängiger Aktivierung von Mastzellen ausgeschüttetes Enzym und wurde bestimmt, um eine erhöhte Mastzellinstabilität zu ermitteln. Ihre Basalkonzentration liegt physiologisch unter einem Wert von 11,4 kU/l [9]. Erhöhte Tryptasewerte als Zeichen einer erhöhten Mastzellinstabilität wurden in insgesamt 3,1 % gemessen und lagen hierbei für beide Erkrankungen auf einem nahezu identischen Niveau. Die Tryptase eignet sich damit in dieser Form nicht, um die Differenzierung zwischen IgE- und nicht IgE-vermittelten Erkrankungen zu erleichtern.

### **Allergenspezifische IgE**

Den wichtigsten Punkt unter den serologischen Messungen bildete die laborchemische Bestimmung spezifischer IgE-Level auf fünf definierte Nahrungsmittelallergene, die in dieser Konstellation erstmalig für ein Kollektiv mit akut oder intermittierend auftretenden Urtikae, bzw. Angioödemem bestimmt wurden. Ihre Bestimmung erfolgte dabei unabhängig von anamnestischen und klinischen Hinweisen. Die vorliegende Untersuchung setzt damit den Ansatz der Arbeit von Heaps et al. [46] fort, der in einer vergleichbaren Studie bei Patienten mit idiopathischer Anaphylaxie eine laborchemische Untersuchung spezifischer IgE-Antikörper auf eine breite Palette verschiedener Nahrungsmittelallergene durchführte. Ebenso erweitert sie die Arbeit von Seitz et al. [14], der 2008 ein Kollektiv mit vermuteter Nahrungsmittelallergie auf verschiedene laborchemische Parameter untersuchte, hinsichtlich des Einsatzes rekombinanter hergestellter molekularer Allergene. Neben den okkulten Nahrungsmittelallergenen Omega 5-Gliadin und alpha-Gal, deren Relevanz erst in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus rückte, wurden Kreuzsensibilisierungen auf PR-10-assoziierte Proteine und Lipidtransferproteine durch das Sojaallergen Gly m 4 und das

Pfirsichprotein Pru p 3 beleuchtet. Zusätzlich wurden anti-Ara h 2-IgE gemessen, um die in Zentraleuropa als Auslöser nahrungsmittelinduzierter Anaphylaxien hochrelevante Erdnuss abzudecken [8, 33]. Durch heutige Messverfahren können die Konzentrationen allergenspezifischer IgE-Antikörper zwar auch in niedrigen Bereichen von 0,1 kU<sub>A</sub>/l zuverlässig gemessen werden, jedoch waren zum Zeitpunkt der hier betrachteten serologischen Bestimmungen nicht alle Reagenzien ausreichend evaluiert, so dass der bisher übliche Wert von 0,35 kU<sub>A</sub>/l als Grenzwert für eine Typ-I-Sensibilisierung gewählt wurde [9, 57].

Während die Arbeiten Heaps et al. [46] und Seitz et al. [14] in ca. der Hälfte der Fälle Sensibilisierungen auf Nahrungsmittelallergene feststellen konnten, zeigten sich im hier betrachteten Kollektiv, für das eine deutlich geringeren Anzahl an Allergenen untersucht wurde, in 32,6 % Sensibilisierungen. Diese wurden bei Anaphylaxiepatienten mit 48,2 % signifikant häufiger gefunden als bei der nicht IgE-vermittelten Urtikaria. Bei Urtikaria zeigten knapp ein Fünftel der Patienten laborchemische Typ-I Sensibilisierungen auf mindestens einen der untersuchten Parameter, die in Zusammenschau aller Befunde als nicht ursächlich für die vorliegende Symptomatik zu werten waren. Diese Beobachtung wird durch Zahlen von Seitz et al. [14] gestützt, der bei 23,5 % der Patienten mit Diagnose Urtikaria Sensibilisierungen ohne klinische Relevanz nachweisen konnte.

Insbesondere bei okkulten Nahrungsmittelallergenen zeigten sich Sensibilisierungen auf eines oder beide Allergene mit 30 % häufiger bei Anaphylaxie. In der genaueren Betrachtung waren die Prävalenzunterschiede zwischen IgE- und nicht IgE-vermittelten Erkrankungen für das Weizenallergen Omega 5-Gliadin deutlich größer, als beim Fleischallergen alpha-Gal. Während über 0,35 kU<sub>A</sub>/l erhöhte anti-Omega 5-Gliadin-IgE-Werte bei 14,5 % der Anaphylaxiepatienten festgestellt wurden, traten sie nur bei einem Patienten (0,4 %) ohne Anaphylaxiediagnose auf. Diese Beobachtungen bestätigen damit andere Arbeiten, die für IgE gegenüber Omega 5-Gliadin sowohl eine hohe Sensitivität, als auch eine hohe Spezifität zur Ermittlung einer symptomatischen Allergie feststellen konnten [47, 64].

Demgegenüber zeigten Sensibilisierungen auf alpha-Gal mit 16,8 % Typ-I-Sensibilisierungen bei Anaphylaxie- und 5,7 % (n= 13) bei Urtikaria eine etwas ausgeglichene Verteilung zwischen beiden Krankheitsentitäten. Im Vergleich zu Omega 5-Gliadin lag nicht nur die Sensibilisierungsrate mit 11,2 % auf einem etwas höheren Niveau, auch höhergradige Sensibilisierungen wurden häufiger gefunden. So konnten bei Anaphylaxiepatienten in 5,5 % starke Sensibilisierungen auf alpha-Gal, gemäß einer CAP-Klasse 4 oder höher, nachgewiesen werden. Diese Zahlen unterstützen die Rolle von alpha-Gal als relevantes Allergen bei Soforttypreaktionen. Das Auftreten erhöhter Konzentrationen alpha-Gal-spezifischer IgE-Antikörper bei nicht-allergischen Erkrankungen zeigt hingegen auch, dass Sensibilisierungen, selbst nach ausführlicher Diagnostik, weniger spezifisch mit einer klinischen Symptomatik zusammenhängen als bei Omega 5-Gliadin. Bei einer in Europa ansonsten recht niedrigen Sensibilisierungsprävalenz von nur ca. 2 % [73], ermöglichte die Lage des Studienzentrums im süddeutschen Raum, in dem andere Studien bereits Sensibilisierungsraten von 15 % bei nichtsymptomatischen Patienten nachweisen konnten [92], eine gute Möglichkeit, die Relevanz erhöhter IgE-Werte gegenüber alpha-Gal zu beurteilen.

#### **Gly m 4**

Spezifische Antikörper auf das Sojaallergen Gly m 4 wurden bestimmt, um eine Kreuzsensibilisierung zwischen Nahrungsmittel- und Birkenpollenallergenen als Ursache einer Reaktion abzuklären. Die weite Verbreitung strukturell ähnlicher PR 10-Proteine ist Grundlage eines über kreuzreaktive Antikörper vermittelten oralen Allergiesyndroms, das z. B. beim Verzehr von Äpfeln, Pfirsichen oder Haselnüssen auftreten kann [53]. Die Symptomatik bleibt i.d.R. auf den Mund- und Rachenraum beschränkt, bei größeren Allergenmengen oder durch Matrixeffekte können jedoch auch systemische Soforttypreaktionen vermittelt werden [17]. Pollenassoziierte Kreuzsensibilisierungen sind damit für ca. 1-2 % der Anaphylaxie-Fälle verantwortlich [14]. Sie stellen in unseren Breiten den wohl bedeutendsten Mechanismus einer Sojaallergie dar [53].

Sensibilisierungen auf das Bet v 1-homologe Sojaallergen Gly m 4 wurden bei 18,6 % der Anaphylaxie- und 13,2 % der Urtikariapatienten gefunden. Die Prävalenzen liegen damit für beide Krankheitsentitäten leicht über der der deutschen Allgemeinbevölkerung von 10 % [76]. Statistisch zeigten sich durch die Prüfung mittels Chi-Quadrat-Test in einem Wertebereich von CAP-Klasse 1 bis 3 signifikante Häufigkeitsunterschiede mit einem bis zu 2,8-fachen Chancenverhältnis zugunsten eines IgE-vermittelten Pathomechanismus. Die jedoch insgesamt hohen Sensibilisierungsraten bei beiden Krankheitsentitäten unterstützen Heaps et al [46], der eine neu festgestellte Sensibilisierung auf PR-10-Proteine nur selten als ursächlich für eine Soforttypreaktion ansieht. Insgesamt können die anti-Gly m 4-IgE-Konzentrationen nur in enger Zusammenschau mit der klinischen Symptomatik, der Anamnese und Messergebnissen für andere serologische Parameter interpretiert werden.

### **Pru p 3**

Spezifische IgE-Antikörper auf das Pfirsichallergen Pru p 3 wurden bestimmt, um eine Kreuzsensibilisierung gegenüber Lipidtransferproteinen abzuklären [53], die sich auch in Erd-, Haselnuss und Soja finden [8, 9, 53]. Sensibilisierungen gemäß einer CAP-Klasse 1 oder höher wurden im untersuchten Kollektiv in insgesamt 1,8 % der Fälle gefunden. Die Prävalenzen zeigten sich in beiden Diagnosegruppen auf einem ähnlichen Niveau und erlaubten keine sichere Abgrenzung von IgE- und nicht-IgE-vermittelten Erkrankungen. Die gefundenen niedrigen Prävalenzen unterstützen damit die Beobachtung, dass systemische Reaktionen auf Lipidtransferproteine in Zentraleuropa, anders als im Mittelmeerraum, eine untergeordnete Rolle spielen [8, 53].

### **Ara h 2**

Laborchemische Bestimmungen spezifischer IgE-Antikörper auf das Erdnussallergen Ara h 2 erfolgten, um die bei nahrungsmittelinduzierten Anaphylaxien hochrelevante Erdnuss abzudecken [8, 33]. Während Sensibilisierungen auf Erdnussallergene in Deutschland in 8 % beschrieben werden [76], ermittelte sich hier eine Gesamtprävalenz von 2,9 %. Erhöhte IgE-Konzentrationen auf das Majorallergen Ara h 2 zeigten sich mit 5,0 % (n= 11)

signifikant häufiger bei Anaphylaxiepatienten. Diese Beobachtungen decken sich damit mit anderen Arbeiten, die einem Sensibilisierungsnachweis gegenüber Ara h 2 eine sehr hohe klinische Relevanz beimessen [8, 53].

### **Interpretation der Messungen**

Die serologischen Bestimmungen in dieser Arbeit wurden, wie in vielen anderen europäischen Studien zu Anaphylaxie und Urtikaria, mit dem ImmunoCAP® Assay der Firma Thermo Fischer Scientific durchgeführt [50, 64, 65, 93]. Neben seiner hohen Sensitivität und geringen Messvariation [35], bringt das System damit den Vorteil einer guten Vergleichbarkeit der quantitativen Messergebnisse zwischen diesen Arbeiten.

Als negativ anzumerken ist, dass die Bestimmung der Laborwerte ohne feste zeitliche Bezugspunkte durchgeführt wurde. IgE-Antikörper-Konzentrationen zeigen wesentliche jahreszeitliche Schwankungen, beispielsweise in Zusammenhang mit dem Pollenflug [9, 92]. Zwar konnten die Werte in Bezug auf den stets bestimmten Gesamt-IgE-Wert interpretiert werden. Aufgrund der rein retrospektiven Auswertung der Labordaten war eine Angleichung der laborchemischen Bestimmungen in Bezug auf die Jahreszeit oder der Latenz zwischen Reaktion und Arztkontakt jedoch nicht möglich. Um Aussagen über die individuelle Reaktionslage in Abhängigkeit der IgE-Titer zu treffen, wären bei Folgestudien auch sequenzielle Messungen in definierten Zeitabständen notwendig.

## 4.6 Evaluation Panel/ Vorhersagemodell

Orientiert an den Ergebnissen der Vergleichsuntersuchungen wurden fünf Parameter ausgewählt und einer gemeinsamen Betrachtung als Modell unterzogen. Dieses Modell wurde in einer Multivariat-Analyse daraufhin untersucht, ob die betrachteten demoskopischen, anamnestischen und laborchemischen Parameter zusammen ein sinnvolles Vorhersagemodell zur Differenzierung zwischen IgE- und nicht IgE-vermittelten Erkrankungen bilden und so im klinischen Alltag bei Patienten mit kutaner Präsentation von Urtikae bzw. Angioödemem die Abgrenzung erleichtern können. Im Test der Modellkoeffizienten konnte nachgewiesen werden, dass sich durch die Hinzuziehung der gewählten Parameter eine signifikante Verbesserung der Modellanpassung ergibt. Unter Anwendung des Modells wurde in insgesamt 70,8 % der Fälle die korrekte Krankheitsdiagnose vorhergesagt.

Für die einzelnen Parameter konnte mit Ausnahme des Gesamt-IgE-Wertes, ein signifikanter Einfluss im Modell nachgewiesen werden ( $p < 0,05$ ). Bei den personenbezogenen Prädiktoren zeigte sich unter Betrachtung aller im Modell aufgeführten Prädiktoren eine für Männer im Vergleich zu Frauen 1,791-fache Chance für eine Anaphylaxie. Der Einfluss eines Alters von über 40 Jahren hingegen war mit einer leicht erniedrigten Wahrscheinlichkeit für eine IgE-vermittelte Erkrankung nur gering. Demgegenüber zeigte der klinische Parameter eines Vorliegens von Symptomen in zwei oder mehr Organsystemen auch im Modell einen starken Zusammenhang zu einem ursächlichen IgE-vermittelten Pathomechanismus.

Bei den serologischen Parametern zeigte eine Erhöhung des Gesamt-IgE über 100 kU/l zwar in der direkten Vergleichsuntersuchung mittels Chi-Quadrat-Test einen signifikanten Zusammenhang zur Diagnose Anaphylaxie. Im untersuchten Modell konnte sein Einfluss jedoch nicht gegenüber der Zufallswahrscheinlichkeit von 5 % abgesichert werden. Für eine Sensibilisierung ( $\geq$  CAP-Klasse 1) auf mindestens eines der Allergene Omega 5-Gliadin und alpha-Gal wurde auch im Modell mit einer Odds Ratio von 8,821 (95 %-KI: 4,354 – 17,874) ein starker Zusammenhang zu einer IgE-vermittelten Erkrankung gefunden.



## 4.7 Algorithmus

Die Diagnosestellung bei den in dieser Studie betrachteten Patienten erfolgte nach gründlicher Durchsicht aller Untersuchungsbefunde und Verlaufsdokumentationen, die im Zuge der regulären Abklärung der beschriebenen Reaktionen erstellt wurden. Durch die Arbeit an den elektronischen Fallakten, konnten wichtige Erfahrungen über die klinische Präsentation und den Verlauf der Symptomatik bei Patienten mit akut oder intermittierend auftretenden Hautsymptomen gesammelt werden. In zahlreichen Fällen war in der initialen Betrachtung der zugrundeliegende Pathomechanismus unklar und es drängte sich die Frage nach einer möglichen zugrundeliegenden verdeckten Nahrungsmittelsensibilisierung auf. Vielfach zeigten die Patienten ein ausgeprägtes Kausalitätsbedürfnis und äußerten den Verdacht einer ursächlichen Typ-I-Allergie.

Anhand der Erfahrungen bei der diagnostischen Aufarbeitung dieser Patienten wurde ein einfaches und breit anwendbares Instrument abgeleitet, das die Indikationsstellung für eine allergologische Diagnostik, insbesondere in Hinblick auf okkulte Nahrungsmittelallergene, erleichtern soll. Durch die Anwendung des Algorithmus soll einerseits eine unnötige Überdiagnostik bei nicht-IgE-vermittelten Erkrankungen vermieden werden. Andererseits sollen IgE-vermittelte Reaktionen einer Diagnostik zugeführt werden. Für den Algorithmus (siehe Kapitel 3.5) wurden Kriterien ausgewählt, die auch für nicht fachallergologische Disziplinen leicht zu erfassen sind und mit einem geringen Ressourceneinsatz verbunden sind.

Als Eingangsfrage wird im Algorithmus eine Beteiligung von zwei oder mehr Organsystemen geprüft. Das Auftreten von Symptomen in mindestens zwei Organsystemen wurde bereits von Sampson et al. [39] für das NIAID (*National Institute of Allergy and Infectious Disease*) als Kriterium einer Anaphylaxie formuliert. Es zeichnet sich insbesondere dadurch aus, dass es durch die rein quantitative Betrachtung betroffener Organsysteme leicht handzuhaben ist. Im Gegensatz zu anderen Anaphylaxiekriterien ist keine abgestufte Betrachtung der jeweils in den Organsystemen vorliegenden Symptome notwendig, welche

insbesondere bei Lunge und Herz-Kreislauf-System oft nicht sicher objektivierbar sind [50]. Für Patienten mit Hautbeteiligung wird durch die gewählte Eingangsfrage nicht nur das Vorliegen einer begleitenden extrakutanen Manifestation, sondern auch das Vorliegen einer mindestens zweitgradigen Soforttypreaktion nach Ring & Messmer überprüft [40].

Beim hier vorgestellten Algorithmus wurde das Vorliegen einer Beteiligung von zwei oder mehr Organsystemen als hinreichendes Kriterium gesehen, um den dringenden Verdacht auf eine Anaphylaxie zu äußern und somit eine erweiterte allergologische Diagnostik zu rechtfertigen. Ein großer Teil der IgE-vermittelten Soforttypreaktionen zeigt Symptomen an mehreren Organsystemen [31, 50]. Im hier untersuchten Kollektiv konnten unter Anwendung dieses Kriteriums bereits 74,1 % der Anaphylaxiepatienten korrekterweise einer allergologischen Diagnostik zugeführt werden.

Deutlich schwieriger gestaltet sich die Frage nach dem diagnostischen Vorgehen bei Patienten mit isolierter Hautsymptomatik ohne Affektion anderer Organsysteme. Bei einer fehlenden systemischen Komponente ist der ursächliche Pathomechanismus oft nicht direkt ersichtlich. Isolierte Hautsymptome können sowohl bei Urtikaria, als auch im Rahmen einer IgE-vermittelten Soforttypreaktion auftreten und sind oft nur Initialsymptom einer generalisierten Anaphylaxie [50]. In der Schweregradeinteilung nach Ring & Messmer werden sie deshalb als Anaphylaxie Grad 1 gewertet [8, 26]. In dieser Situation ist es schwierig den richtigen Weg zwischen der notwendigen Abklärung einer Typ-I-Allergie und einem diagnostisch zurückhaltenden Vorgehen bei Urtikaria zu finden, bei der nur selten relevante Sensibilisierungen bestehen. Urtikariapatienten mit häufigen symptomatischen Episoden, bzw. unzureichender Symptomkontrolle, sind stark leidgeplagt und es besteht ein meist ausgeprägtes Kausalitätsbedürfnis [8]. Da patientenseits regelmäßig Sensibilisierungen auf Nahrungsmittel als Ursache vermutet werden, lassen sich die behandelnden Ärzte oft zu aufwändigen diagnostischen Abklärungen bewegen. Hierbei werden jedoch nur sehr selten relevante Sensibilisierungen gefunden.

Um die Sinnhaftigkeit einer weiteren Diagnostik besser einordnen zu können und so eine Überdiagnostik zu vermeiden, sollte vor der Einleitung diagnostischer Maßnahmen eine weitere Verlaufsbeobachtung über mehrere Tage erfolgen. Nach initialer situationsgerechter Therapie mit H1-Antihistaminika, bzw. Glukokortikosteroiden und unter Karenz des vermuteten auslösenden Allergens, sollte der Verlauf der Klinik in den nächsten drei Tagen nach Beginn der Symptomatik betrachtet werden.

Kommt es unter den eingeleiteten Maßnahmen zur vollständigen Rückbildung der Beschwerden, ist eine IgE-vermittelte Soforttypreaktion sehr wahrscheinlich. In diesem Fall erscheint eine weitere allergologische Abklärung einer zugrundeliegenden Sensibilisierung gerechtfertigt. Symptome einer Typ-I-Allergie bilden sich hierbei üblicherweise rasch binnen 24-48 Stunden zurück [1]. Um auch verzögerte und biphasische Reaktionen abzudecken [52], wurde für den Algorithmus ein Beobachtungszeitraum von drei Tagen gewählt. Treten die Symptome unter der beschriebenen adäquaten Therapie, bzw. trotz weiter bestehender Therapie wieder, bzw. weiter auf, so erscheint eine nicht-IgE-vermittelte urtikarielle Grunderkrankung am wahrscheinlichsten. Bei Urtikaria kommt es oft erst nach mehreren Tagen bis Wochen zur allmählichen Besserung der Beschwerden [3]. Eine erweiterte allergologische Abklärung kann hier zumeist keine relevanten Sensibilisierungen feststellen und ist demnach i. d. R. zunächst nicht indiziert [8].

Da sich die Häufigkeit relevanter Sensibilisierungen deutlich zwischen akuter und chronischer Form der Urtikaria unterscheidet, ist eine weitere Unterscheidung in diese beiden Formen sinnvoll. Während bei der akuten Urtikaria nur selten ein Auslöser der Symptomatik gefunden wird [12], sollte eine mögliche Typ-I-Allergie bei Patienten mit chronischer Urtikaria mit intermittierend auftretenden Symptomen in Betracht gezogen werden [2, 16]. Um eine Unterteilung in akute und chronische Urtikaria zu treffen, wurde erfragt, ob es innerhalb von 4 Wochen zur Rückbildung der beschriebenen Symptomatik kam. Zwar empfehlen aktuelle Leitlinien nach wie vor eine Krankheitsdauer von 6 Wochen als Grenzwert zwischen akuter und chronischer Urtikaria [1], jedoch zeigen Erfahrungswerte am Studienzentrum sowie Arbeiten zur akuten Urtikaria, dass die symptomatischen

Episoden bei akuter Urtikaria zumeist weniger als drei Wochen bestehen [5, 12]. Eine Verkürzung des Beobachtungszeitraumes von 6 auf 4 Wochen erlaubt hier die schnellere Abgrenzung.

Insgesamt bietet der vorgestellte Algorithmus eine wichtige Hilfestellung beim initialen diagnostischen Vorgehen bei Patienten mit den Hautsymptomen Urtika und Angioödem und unklarem zugrundeliegenden Pathomechanismus. Er basiert auf leicht zu erfassenden klinischen Parametern und schließt, anders als gebräuchliche Kriterien zur Diagnostik der Anaphylaxie [26, 39], den Verlauf der Symptomatik über mehrere Tage ein. Aufgrund der vielfältigen klinischen Präsentation bei Anaphylaxie und Urtikaria stellt er kein ausreichendes Tool zur letztlichen Diagnosestellung dar und kann eine serologische Diagnostik nicht ersetzen. Laborchemische Untersuchungen haben einen hohen Stellenwert in der Krankheitsabklärung und liefern oft Informationen, die über die Anamnese hinausgehen. Ziel des Algorithmus ist es, hier unterstützend zu wirken und die Patienten auszuwählen, die am meisten von einer serologischen Diagnostik profitieren.

## 4.8 Fazit und Ausblick

Die vorliegende Arbeit konnte für Patienten mit kutaner Präsentation von Urtikae oder Angioödemem demoskopische, anamnestische und laborchemische Parameter erfassen, die eine gute Abgrenzung zwischen IgE- und nicht IgE-vermittelten Erkrankungen ermöglichen.

Analog zu anderen Studien zur Anaphylaxie ließ sich ein Zusammenhang erhöhter Gesamt-IgE-Werte zur Entwicklung einer IgE-vermittelten Erkrankung ermitteln. Als neues Element wurden in dieser Arbeit Sensibilisierungen auf ein Panel definierter Nahrungsmittelallergene, inklusive der okkulten Nahrungsmittelallergene Omega 5-Gliadin und alpha-Gal ausgewertet. Hierbei konnte insbesondere die Relevanz einer Sensibilisierung gegenüber dem Omega 5-Gliadin und dem Majorallergen Ara h 2 der Erdnuss bei initial nicht sicher zuzuordnenden Pathomechanismen herausgestellt werden.

Darüber hinaus gelang es, Zusammenhänge zur klinischen Symptomatik und der vorliegenden Krankheitsdiagnose herzustellen. Insbesondere die rein quantitative Betrachtung der betroffenen Organsysteme Haut, Lunge, Gastrointestinaltrakt und Herz-Kreislauf-System zeigte sich als guter Trenner zwischen den Krankheitsdiagnosen Anaphylaxie und Urtikaria. Für eine zunehmende Anzahl betroffener Organsysteme wurden hierbei steigende Wahrscheinlichkeitsverhältnisse für eine zugrundeliegende Anaphylaxie gefunden.

In weitergehenden Studien sollte der vorgestellte Algorithmus zur Differenzierung zwischen Urtikaria und Anaphylaxie für größere Fallzahlen evaluiert und ggf. um weitere prädiktive Parameter ergänzt werden. Aufbauend auf den Ergebnissen dieser Studie und Erkenntnissen aus anderen Forschungsarbeiten ist es notwendig, noch detaillierter zu untersuchen, inwieweit die klinische Präsentation der Patienten ein prädiktiver Faktor für den Nachweis einer klinisch relevanten Sensibilisierung ist. Vor dem Hintergrund der bei Urtikaria und Anaphylaxie möglichen tagesabhängigen, bzw. saisonalen Variabilität der Klinik sollte dabei auf vergleichbare Messzeitpunkte und definierte Nachbeobachtungsintervalle geachtet werden. Durch gezielte Fragebögen ließen sich hierbei wichtige

Korrelationen zu Verlauf und zur Schwere der Symptomatik, sowie hinsichtlich nächtlich auftretender Symptome und möglicher Therapieerfolge durch Meidung von auslösenden Allergenen und Cofaktoren aufdecken. In Anbetracht wachsender diagnostischer Möglichkeiten mit komponentenbasierten diagnostischen Testverfahren ist es wichtig, weitere Allergene daraufhin zu untersuchen, in wie weit erhöhte IgE-Werte hier mit einer klinischen Relevanz, bzw. Krankheitsdiagnose einhergehen.

Angesichts der gewonnenen Erkenntnisse ist ein adäquater Umgang mit den zunehmenden diagnostischen Möglichkeiten bei der Abklärung kutaner Reaktionen mit vermuteter Sensibilisierung auf Nahrungsmittel notwendig. Vor dem Hintergrund eines unter Ärzten und in der Allgemeinbevölkerung wachsenden Bewusstseins dafür, dass Soforttypreaktionen auf verdeckten Typ-I-Sensibilisierungen beruhen können, ist es auf der anderen Seite ebenso wichtig, eine unnötige Überdiagnostik zu vermeiden. Insbesondere bei oft stark leidgeplagten Urtikariapatienten mit rezidivierenden Schüben, liefern erweiterte serologische Abklärungen häufig keine zielführenden Befunde und bergen im Gegenzug die Gefahr einer Mangelernährung bei Karenz zahlreicher Nahrungsmittel.

Deshalb ist es unabdinglich, schärfere Kriterien dafür zu schaffen, wann eine laborchemische Aufarbeitung Sinn macht. Unter Berücksichtigung demoskopischer und klinischer Parameter, aber auch in Bezug auf Ernährungsgewohnheiten und die geographische Region, muss es gelingen, gezielter auszuwählen, welche Patienten von einer erweiterten serologischen Abklärung profitieren.

## 5 Zusammenfassung

### Hintergrund

Im klinischen Alltag bereitet die Differentialdiagnostik zwischen den äußerlich oft ähnlichen, doch nosologisch sehr unterschiedlichen Krankheitsbildern Urtikaria und Anaphylaxie oft Schwierigkeiten. Präsentieren Patienten Urtikariae, bzw. Angioödeme an der Haut, besteht häufig der Verdacht einer zugrundeliegenden Sensibilisierung auf Nahrungsmittel. Nicht nur die differentialdiagnostische Abgrenzung zwischen IgE-vermittelten und nicht IgE-vermittelten urtikariellen Erkrankungen fällt schwer, es besteht darüber hinaus auch große Unsicherheit, unter welchen Voraussetzungen eine serologische Abklärung mit Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper auf Nahrungsmittelallergene zielführende Informationen liefern kann.

Zwar existieren getrennt für Anaphylaxie und Urtikaria zahlreiche diagnostische und therapeutische Handlungsempfehlungen, ihre Anwendung konzentriert sich allerdings vorrangig auf Fälle, in denen klar in die Richtung der jeweils beschriebenen Erkrankung ermittelt wird. Doch gerade der Bereich der zwischen beiden Erkrankungen schwierigen Differentialdiagnostik wird nur wenig beleuchtet. Die Leitlinien bieten dem Arzt bei der initialen Einordnung von Patienten mit Hautsymptomen und damit bei der Entscheidung hinsichtlich des weiteren diagnostischen Vorgehens nur wenig Hilfe.

In dieser Arbeit wurden Patienten mit Krankheitsdiagnose Anaphylaxie und Urtikaria einander vergleichend gegenübergestellt. Dabei wurden dermatoskopische, anamnestische und serologische Parameter daraufhin überprüft, ob sie einen Zusammenhang zu einer der beiden Krankheitsentitäten zeigen und somit sinnvolle Prädiktoren für deren Vorliegen darstellen.

### Methoden

448 Patienten mit kutaner Präsentation von Urtikariae, bzw. Angioödemem hatten im Zuge der Krankheitsabklärung, unabhängig von der jeweiligen Anamnese und Klinik, eine laborchemische Bestimmung von spezifischen IgE-Antikörpern auf ausgewählte Nahrungsmittelallergene erhalten. Diese Nahrungsmittelallergene,

bei denen ein besonderer Fokus auf die okkulten Nahrungsmittelallergene Omega 5-Gliadin und alpha-Gal gelegt wurde, wurden in dieser Konstellation erstmalig für ein Kollektiv mit akut oder intermittierend auftretenden Urtikae, bzw. Angioödemen bestimmt. In einer retrospektiven Aufarbeitung der elektronischen Fallakten wurden die Beschwerden detailliert erfasst und die Patienten den Krankheitsdiagnosen Urtikaria und Anaphylaxie zugeteilt. Für diese Erkrankungen erfolgte die vergleichende Untersuchung von demoskopischen, anamnestischen und laborchemischen Parametern und rückwirkend die Bewertung der diagnostischen Wertigkeit der einzelnen Parameter.

### **Ergebnisse**

Bei Patienten mit Krankheitsdiagnose Anaphylaxie wurde eine Beteiligung mehrerer Organsysteme zur gleichen Zeit mit 74,1 % häufiger gefunden als bei Urtikaria. Für alle betrachteten extrakutanen Organsysteme Gastrointestinaltrakt, Lunge und Herz-Kreislauf-System wurden Symptome häufiger bei IgE-vermittelten Erkrankungen beschrieben. Eine genauer abgestufte Betrachtung der jeweils vorliegenden Symptome brachte nur in manchen Fällen Vorteile in der Abgrenzung der beiden Erkrankungen.

In der Analyse der laborchemischen Parameter zeigten sich Erhöhungen der gesamten in der Blutbahn zirkulierenden IgE-Antikörper mit 60 % häufiger bei IgE-vermittelten Erkrankungen. Sensibilisierungen auf die okkulten Nahrungsmittelallergene Omega 5-Gliadin und alpha-Gal sowie das Bet v 1-homologe Sojaallergen Gly m 4 und das Majorallergen der Erdnuss Ara h 2 wurden ebenfalls bei Anaphylaxiepatienten häufiger nachgewiesen. Hierbei zeigten insbesondere Sensibilisierungen auf Omega 5-Gliadin und Ara h 2 einen starken Zusammenhang zu einem IgE-vermittelten Pathomechanismus.

Basierend auf den Erkenntnissen, die bei der Arbeit an den elektronischen Fallakten gewonnen wurden, wurde ein Algorithmus zur erleichterten Entscheidungsfindung hinsichtlich einer serologischen Diagnostik mit Bestimmung allergenspezifischer Antikörper bei Patienten mit kutaner Präsentation von Urtikae, bzw. Angioödemen entwickelt.



## **Schlussfolgerung**

Vor dem Hintergrund zunehmender diagnostischer Möglichkeiten in der Allergiediagnostik und eines häufig ausgeprägten Kausalitätsbedürfnisses bei Patienten mit Hautsymptomen, ist es notwendig, ein gutes Gleichgewicht zwischen Über- und Unterdiagnostik in Bezug auf zugrundeliegende Nahrungsmittelsensibilisierungen zu halten. Einerseits müssen relevante Sensibilisierungen, die potenziell lebensbedrohliche Anaphylaxiesymptome bedingen können, zuverlässig festgestellt werden. Andererseits muss es vermieden werden, bei nicht IgE-vermittelten Pathomechanismen durch den Nachweis klinisch nicht relevanter Sensibilisierungen unnötige Karenzdiäten zu verursachen.

Entscheidend ist hierbei insbesondere der diagnostische Weg vor Bestimmung serologischer Parameter. Anhand dermatoskopischer und klinischer Parameter, abhängig vom Verlauf der Symptomatik, individueller Ernährungs- und Lebensgewohnheiten sowie der Relevanz einzelner Allergene in der jeweiligen geographischen Region, muss individuell entschieden werden, welcher Patient von einer serologischen Abklärung profitieren kann.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Zuberbier, T., et al., *The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria*. Allergy, 2018. **73**(7): p. 1393-1414.
2. Zuberbier, T.A., W.; Brockow, K.; Grabbe, J.; Hamelmann, E.; Hartmann, K., *S3-Leitlinie Urtikaria*. Allergo J Int, 2011. **20**: p. 249-258.
3. Maurer, M.S., F.; Syska, W.; Magerl, M., *Ätiopathogenese der akuten und der chronischen Urtikaria*. Allergo J, 2006. **15**: p. 199-204.
4. O'Donnell, B.F., et al., *The impact of chronic urticaria on the quality of life*. Br J Dermatol, 1997. **136**(2): p. 197-201.
5. Wedi, B., et al., *Urticaria*. J Dtsch Dermatol Ges, 2014. **12**(11): p. 997-1007; quiz 1008-9.
6. Langen, U.S., R.; Steppuhn, H., *Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)*. Bundesgesundheitsblatt, 2013. **56**: p. 698-706.
7. Buss, Y.A., U.C. Garrelfs, and M. Sticherling, *Chronic urticaria--which clinical parameters are pathogenetically relevant? A retrospective investigation of 339 patients*. J Dtsch Dermatol Ges, 2007. **5**(1): p. 22-9.
8. Trautmann, A. and J. Kleine-Tebbe, *Allergologie in Klinik und Praxis : Allergene - Diagnostik -Therapie*, in *Thieme E-Book Kollektion Klinik & Praxis*. 2013, Thieme: Stuttgart [u.a.]. p. 550.
9. Biedermann, T., et al., *Allergologie*. 2. Auflage ed. 2016, Berlin; Heidelberg: Springer. 702.
10. Nettis, E., et al., *Clinical and aetiological aspects in urticaria and angio-oedema*. Br J Dermatol, 2003. **148**(3): p. 501-6.
11. Fine, L.M. and J.A. Bernstein, *Urticaria Guidelines: Consensus and Controversies in the European and American Guidelines*. Curr Allergy Asthma Rep, 2015. **15**(6): p. 30.
12. Zuberbier, T., et al., *Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness*. Acta Derm Venereol, 1996. **76**(4): p. 295-7.
13. Augustin, M. and E.G. Jung, *Duale Reihe - Dermatologie*, in *Duale Reihe*, I. Moll, Editor. 2016, Thieme: Stuttgart. p. 1.
14. Seitz, C.S.P., P.; Raith, P.; Bröcker E. B.; Trautmann, A., *Nahrungsmittelallergie bei Erwachsenen – über- oder unterschätzt?* Deutsches Ärzteblatt, 2008. **Jg. 105**(Heft 42): p. 10.
15. Vestergaard, C. and M. Deleuran, *Chronic spontaneous urticaria: latest developments in aetiology, diagnosis and therapy*. Ther Adv Chronic Dis, 2015. **6**(6): p. 304-13.
16. Zuberbier, T., et al., *The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update*. Allergy, 2014. **69**(7): p. 868-87.
17. Worm M.; Reese I.; Ballmer-Weber, B.B.K., *Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien*. Allergo J Int, 2015. **24**: p. 38.
18. Hartmann, K., *Urticaria*. Der Hautarzt, 2004. **55**(4): p. 340-343.
19. Mlynek, A., et al., *How to assess disease activity in patients with chronic urticaria?* Allergy, 2008. **63**(6): p. 777-80.
20. Baiardini, I., et al., *A new tool to evaluate the impact of chronic urticaria on quality of life: chronic urticaria quality of life questionnaire (CU-QoL)*. Allergy, 2005. **60**(8): p. 1073-8.

21. Maurer, M., J.P. Ortonne, and T. Zuberbier, *Chronic urticaria: a patient survey on quality-of-life, treatment usage and doctor-patient relation*. *Allergy*, 2009. **64**(4): p. 581-8.
22. Weller, K., T. Zuberbier, and M. Maurer, *Clinically relevant outcome measures for assessing disease activity, disease control and quality of life impairment in patients with chronic spontaneous urticaria and recurrent angioedema*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2015. **15**(3): p. 220-6.
23. Zuberbier, T., et al., *Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2) LEN review*. *Allergy*, 2014. **69**(10): p. 1275-9.
24. Wolbing, F., et al., *About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis*. *Allergy*, 2013. **68**(9): p. 1085-92.
25. Simons, F.E., et al., *World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis*. *World Allergy Organ J*, 2011. **4**(2): p. 13-37.
26. Ring, J.B., K.; Biedermann, T.; Bircher, A.; Duda, D.; Fischer, J., *Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie*. *Allergo J Int*, 2013. **23**: p. 96-112.
27. Worm, M., et al., *Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe*. *Allergy*, 2012. **67**(5): p. 691-8.
28. Jäger, L.W., B.; Ballmer-Weber, B.; Vieths, S., *Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen*. 3 ed. 2008.
29. Muraro, A., et al., *EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy*. *Allergy*, 2014. **69**(8): p. 1008-25.
30. Worm, M. *Anaphylaxie-Datenbank*. 2018 12.06.2018 12.06.2018]; Available from: <https://www.anaphylaxie.net/>.
31. Webb, L.M. and P. Lieberman, *Anaphylaxis: a review of 601 cases*. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006. **97**(1): p. 39-43.
32. Tejedor Alonso, M.A., et al., *Idiopathic anaphylaxis: a descriptive study of 81 patients in Spain*. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002. **88**(3): p. 313-8.
33. Worm, M., et al., *First European data from the network of severe allergic reactions (NORA)*. *Allergy*, 2014. **69**(10): p. 1397-404.
34. Johansson, S.G., et al., *A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force*. *Allergy*, 2001. **56**(9): p. 813-24.
35. Canonica, G.W., et al., *A WAO - ARIA - GA(2)LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics*. *World Allergy Organ J*, 2013. **6**(1): p. 17.
36. Palosuo, K., et al., *A novel wheat gliadin as a cause of exercise-induced anaphylaxis*. *J Allergy Clin Immunol*, 1999. **103**(5 Pt 1): p. 912-7.
37. Fischer, J., et al., *Galactose-alpha-1,3-galactose sensitization is a prerequisite for pork-kidney allergy and cofactor-related mammalian meat anaphylaxis*. *J Allergy Clin Immunol*, 2014. **134**(3): p. 755-759 e1.
38. Brockow, K., et al., *Effects of a structured educational intervention on knowledge and emergency management in patients at risk for anaphylaxis*. *Allergy*, 2015. **70**(2): p. 227-35.
39. Sampson, H.A., et al., *Second Symposium on the Definition and Management of Anaphylaxis: Summary Report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium*. *Annals of Emergency Medicine*, 2006. **47**(4): p. 373-380.
40. Ring, J. and K. Messmer, *Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes*. *Lancet*, 1977. **1**(8009): p. 466-9.
41. Simons, F.E., et al., *World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base*. *Int Arch Allergy Immunol*, 2013. **162**(3): p. 193-204.

42. Ruëff, F.B., K.; Brockow, K.; Fuchs, T., *Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen*. Allergo J Int, 2010. **19**: p. 402–15.
43. Luengo, O. and V. Cardona, *Component resolved diagnosis: when should it be used?* Clin Transl Allergy, 2014. **4**: p. 28.
44. Robson-Ansley, P. and G.D. Toit, *Pathophysiology, diagnosis and management of exercise-induced anaphylaxis*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2010. **10**(4): p. 312-7.
45. Roewer, N.R., H. Thiele, and J. Wirth, *Taschenatlas Anästhesie*. 5., akt. und erw. Aufl. ed. 2013, Stuttgart [u.a.]: Thieme. 410.
46. Heaps, A., et al., *The utility of the ISAC allergen array in the investigation of idiopathic anaphylaxis*. Clin Exp Immunol, 2014. **177**(2): p. 483-90.
47. Le, T.A., et al., *The clinical spectrum of omega-5-gliadin allergy*. Intern Med J, 2016. **46**(6): p. 710-6.
48. Fischer, J. and T. Biedermann, *Delayed immediate-type hypersensitivity to red meat and innards: current insights into a novel disease entity*. J Dtsch Dermatol Ges, 2016. **14**(1): p. 38-44.
49. Scherf, K.A., et al., *Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis*. Clin Exp Allergy, 2016. **46**(1): p. 10-20.
50. Treudler, R., Y. Kozovska, and J.C. Simon, *Severe immediate type hypersensitivity reactions in 105 German adults: when to diagnose anaphylaxis*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2008. **18**(1): p. 52-8.
51. Wong, S., M.S. Dykewicz, and R. Patterson, *Idiopathic anaphylaxis. A clinical summary of 175 patients*. Arch Intern Med, 1990. **150**(6): p. 1323-8.
52. Lieberman, P., et al., *The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update*. J Allergy Clin Immunol, 2010. **126**(3): p. 477-80 e1-42.
53. Kleine-Tebbe, J.B.-W., B.; Beyer, K.; Erdmann, S., *In-vitro-Diagnostik und molekulare Grundlagen von IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien*. Allergo J Int, 2009. **18**: p. 15.
54. Phadia. *ImmunoCAP-spezifisches IgE*. 2018; Available from: <http://www.phadia.com/de/4/Produkte/Tests/1/>.
55. Phadia. *Testprinzip ImmunoCAP spezifisches IgE*. 2018 15.02.2018]; Available from: <http://www.phadia.com/de/4/Produkte/Tests/ImmunoCAP-Total-IgE/Testprinzip-ImmunoCAP-Total-IgE/>.
56. Rassow, J.H., K.; Netzker, R.; Deutzmann, R., *Duale Reihe Biochemie*. 1 ed. Duale Reihe, ed. A.B. Bob, Konstantin. 2006, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
57. Seagroatt, V. and S.G. Anderson, *The second international reference preparation for human serum immunoglobulin E and the first British standard for human serum immunoglobulin E*. J Biol Stand, 1981. **9**(4): p. 431-7.
58. Phadia. *ImmunoCAP Allergene*. 2018 [cited 2018 28.02.2018]; Available from: <http://www.phadia.com/de/4/Produkte/ImmunoCAP-Allergens/>.
59. Phadia. *alpha-Gal*. 2018 [cited 2018 01.03.2018]; Available from: <http://www.phadia.com/de/4/Produkte/ImmunoCAP-Allergens/Allergen-components-list/>.
60. Commins, S.P., et al., *Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose*. J Allergy Clin Immunol, 2009. **123**(2): p. 426-33.
61. Park, H.J., et al., *Diagnostic value of the serum-specific IgE ratio of omega-5 gliadin to wheat in adult patients with wheat-induced anaphylaxis*. Int Arch Allergy Immunol, 2012. **157**(2): p. 147-50.
62. Hilger, C., et al., *Two galactose-alpha-1,3-galactose carrying peptidases from pork kidney mediate anaphylactogenic responses in delayed meat allergy*. Allergy, 2016. **71**(5): p. 711-9.

63. Steinke, J.W., T.A. Platts-Mills, and S.P. Commins, *The alpha-gal story: lessons learned from connecting the dots*. J Allergy Clin Immunol, 2015. **135**(3): p. 589-96; quiz 597.
64. Brockow, K., et al., *Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis*. J Allergy Clin Immunol, 2015. **135**(4): p. 977-84 e4.
65. Jacquenet, S., et al., *Interest of ImmunoCAP system to recombinant omega-5 gliadin for the diagnosis of exercise-induced wheat allergy*. Int Arch Allergy Immunol, 2009. **149**(1): p. 74-80.
66. Matsuo, H., et al., *Sensitivity and specificity of recombinant omega-5 gliadin-specific IgE measurement for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis*. Allergy, 2008. **63**(2): p. 233-6.
67. Galili, U., *Discovery of the natural anti-Gal antibody and its past and future relevance to medicine*. Xenotransplantation, 2013. **20**(3): p. 138-47.
68. Commins, S.P. and T.A. Platts-Mills, *Tick bites and red meat allergy*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2013. **13**(4): p. 354-9.
69. Macher, B.A. and U. Galili, *The Galalpha1,3Galbeta1,4GlcNAc-R (alpha-Gal) epitope: a carbohydrate of unique evolution and clinical relevance*. Biochim Biophys Acta, 2008. **1780**(2): p. 75-88.
70. Commins, S.P., et al., *The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose-alpha-1,3-galactose*. J Allergy Clin Immunol, 2011. **127**(5): p. 1286-93 e6.
71. Van Nunen, S.A., et al., *An association between tick bite reactions and red meat allergy in humans*. Med J Aust, 2009. **190**(9): p. 510-1.
72. Hamsten, C., et al., *Identification of galactose-alpha-1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick Ixodes ricinus; possible relationship with red meat allergy*. Allergy, 2013. **68**(4): p. 549-52.
73. Gonzalez-Quintela, A., et al., *IgE antibodies to alpha-gal in the general adult population: relationship with tick bites, atopy, and cat ownership*. Clinical & Experimental Allergy, 2014. **44**(8): p. 1061-1068.
74. Fischer, J., A.S. Yazdi, and T. Biedermann, *Clinical spectrum of alpha-Gal syndrome: from immediate-type to delayed immediate-type reactions to mammalian innards and meat*. Allergo J Int, 2016. **25**: p. 55-62.
75. Rubel, F., et al., *The first German map of georeferenced ixodid tick locations*. Parasites & Vectors, 2014. **7**(1): p. 477.
76. Haftenberger, M.L., D.; Ellert, U.; Kalcklösch, M.; Langen, U.; Schlaud, M.; Schmitz, R.; Thamm, M., *Prävalenz von Sensibilisierungen gegen Inhalations- und Nahrungsmittelallergene - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)*. Bundesgesundheitsblatt, 2013. **56**: p. 687-697.
77. Nwaru, B.I., et al., *Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis*. Allergy, 2014. **69**(8): p. 992-1007.
78. Phadia. *Testprinzip ImmunoCAP Gesamt-IgE*. 2018 [cited 2018 15.02.2018]; Available from: <http://www.phadia.com/de/4/Produkte/Tests/ImmunoCAP-Total-IgE/Testprinzip-ImmunoCAP-Total-IgE/>.
79. Phadia *Allergiediagnosekarte*. 2017.
80. Phadia. *Testprinzip ImmunoCAP Tryptase*. 2018 [cited 2018 28.02.2018]; Available from: <http://www.phadia.com/de/4/Produkte/Tests/ImmunoCAP-Tryptase/>.
81. *IBM SPSS Statistics - Details - Deutschland*. 2018 [cited 2018 02.09.2018 03.09.2018; 08:37:59]; Available from: <https://www.ibm.com/de-de/marketplace/spss-statistics/details>.
82. Schäfer, A.S.-K., T., *Statistik und quantitative Methoden für Gesundheitsfachberufe*. SpringerLink : Bücher. Vol. 1. 2015, Berlin: Springer.

83. Bortz, J.L., G. A., *Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung*. Springer-Lehrbuch : Bachelor, Master. Vol. 3. 2008, Heidelberg: Springer, Berlin, Heidelberg.
84. Cleff, T., *Deskriptive Statistik und Explorative Datenanalyse : Eine computergestützte Einführung mit Excel, SPSS und STATA* SpringerLink : Bücher. Vol. 3. 2015, Wiesbaden: Springer Gabler Verlag. 264.
85. Bundesärztekammer (BÄK), K.B.K., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), *Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien – Methodenreport, 5. Auflage*. 2017. **5**(1): p. 24.
86. SpringerMedizin, 28. *Mainzer Allergie-Workshop*. Allergo Journal International, 2016. **25**(1): p. 18-37.
87. Kreienbrock, L., I. Pigeot, and W. Ahrens, *Epidemiologische Methoden*. 5. Auflage ed. 2012, Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag. 492.
88. Campbell, R.L., et al., *Evaluation of National Institute of Allergy and Infectious Diseases/Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2012. **129**(3): p. 748-752.
89. Worm, M. and S. Hompes, *[The registry for severe allergic reactions in German-speaking countries. Recent data and perspectives]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2012. **55**(3): p. 380-4.
90. Juhlin, L., *Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients*. British Journal of Dermatology, 1981. **104**(4): p. 369-381.
91. Moro Moro, M.T.A., MA., Esteban Hernández, J.; Múgica García, MV.; Rosado Ingelmo, A.; Vila Albelda, C., *Incidence of Anaphylaxis and Subtypes of Anaphylaxis in a General Hospital Emergency Department* J Investig Allergol Clin Immunol, 2011. **21**(2): p. 142-149.
92. Fischer, J., et al., *Prevalence of type I sensitization to alpha-gal in forest service employees and hunters*. Allergy, 2017. **72**(10): p. 1540-1547.
93. Hofmann, S.C., et al., *IgE detection to alpha/beta/gamma-gliadin and its clinical relevance in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis*. Allergy, 2012. **67**(11): p. 1457-60.

## **7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die vorliegende wissenschaftliche Arbeit wurde in der Universitäts-Hautklinik Tübingen unter Betreuung von PD Dr. med. Yazdi durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Dr. med. Jörg Fischer.

Die Daten-Recherche und die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Dr. med. Jörg Fischer durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

[Unterschrift]

## 8 Danksagung

Ich möchte mich bei all denjenigen herzlich bedanken, die mich in den vergangenen Jahren bei meiner wissenschaftlichen Arbeit und schulischen und universitären Ausbildung begleitet und unterstützt haben.

Ich bedanke mich herzlich bei meinem Betreuer Dr. med. Jörg Fischer, der mir jederzeit mit seinen Ideen bei der Planung und Durchführung der Arbeit zur Seite stand und mir durch seine Förderung die Teilnahme am Mainzer Allergie-Workshop ermöglicht hat. Großer Dank gilt PD Dr. med. Amir Yazdi für seine Rolle als Doktorvater und der ganzen Abteilung der Allergologie der Universitäts-Hautklinik Tübingen für die freundliche Unterstützung und die großartige Zusammenarbeit.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für die vielen aufmunternden Worte und das große Verständnis in den letzten Jahren.

Meinen Eltern danke ich für jegliche Form der Unterstützung und Ermutigung, die ich ohne Wenn und Aber ein Leben lang von ihnen erhalten habe.