

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Direktor: Prof. Dr. Thomas Klingebiel

**Lokales IgE bei Patienten mit allergischer
und nicht-allergischer Rhinitis**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Julia Katharina Hinkel

aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2021

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	Prof. Dr. Stefan Zielen
Korreferent/in:	Prof. Dr. Bettina Wedi
Tag der mündlichen Prüfung:	21.02.2022

Inhaltsverzeichnis

1	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	5
2	Abkürzungsverzeichnis.....	6
3	Einleitung.....	8
3.1	Allergische Rhinitis	8
3.1.1	Definition und Klinik.....	8
3.1.2	Epidemiologie und Einteilung.....	9
3.1.3	Diagnostik, Differentialdiagnosen und Therapie	11
3.2	Nicht-allergische Rhinitis	14
3.3	Pathophysiologische und immunologische Grundlagen der allergischen Rhinitis	15
3.4	Lokales IgE der Nasenschleimhaut	17
3.4.1	Allergenspezifisches IgE bei allergischer Rhinitis.....	18
3.5	Lokale allergische Rhinitis	20
3.6	Zielsetzung	23
4	Patienten, Material und Methoden.....	24
4.1	Studiendesign	24
4.2	Ethische Aspekte und Datenschutz.....	24
4.3	Studienkollektiv.....	25
4.3.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	25
4.4	Erste Visite.....	26
4.4.1	Anamnesegespräch und Fragebogen zur Gesundheit	27
4.4.2	Körperliche Untersuchung und Lungenfunktionsuntersuchung	27
4.4.3	Haut-Prick-Test	28
4.5	Einteilung des Studienkollektivs für die zweite Visite	29
4.6	Zweite Visite	30
4.6.1	Abnahme und Untersuchung des Nasensekrets	30
4.6.2	Nasaler Provokationstest mit <i>Dermatophagoides farinae</i>	31
4.6.3	Laboranalyse.....	33
4.7	Statistische Auswertung	34

5	Ergebnisse	35
5.1	Screeningergebnisse und Einteilung in Studiengruppen	35
5.2	Charakteristika der Studiengruppen	37
5.3	Klinische Beschwerden, Komorbiditäten und Medikamenteneinnahme	39
5.4	IgE im Nasensekret	42
5.5	Nasaler Provokationstest mit <i>Dermatophagoides farinae</i>	44
5.6	Korrelationen zwischen NPT, sIgE-D1 und sIgE-D2 aus NS und Serum	46
6	Diskussion	47
6.1	Überblick	47
6.2	Diskussion der Methoden und Ergebnisse	48
6.3	Fazit und Ausblick	67
7	Zusammenfassung	69
8	Summary	71
9	Literaturverzeichnis	73
10	Anhang	82
10.1	Fragebogen und Worksheets	82
10.2	Probandeninformationen und Einwilligungserklärung	91
10.3	Ethikvotum symptomatische und gesunde Probanden	101
11	Danksagung	104
12	Lebenslauf	105
13	Schriftliche Erklärung	107

1 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Abb. 1 Flyer für die Probandenanwerbung.....	25
Abb. 2 Studienablauf mit Einteilung in die Studiengruppen AR, NAR und Kontrollen.	30
Abb. 3 Versuchsanordnung für die Gewinnung des Nasensekrets.....	31
Abb. 4 Häufigkeitsverteilung der Sensibilisierungen gegen bestimmte Allergene bei allen Patienten mit saisonalen oder ganzjährigen Rhinitisbeschwerden.	35
Abb. 5 Vergleich des sIgE-D1 und sIgE-D2 im Serum.	39
Abb. 6 Beeinträchtigung der Lebensqualität und des Alltags durch nasale Symptome.	40
Abb. 7 Vergleich des gesIgE im Nasensekret.	42
Abb. 8 Vergleich des sIgE-D1 im Nasensekret.	43
Abb. 9 Vergleich des sIgE-D2 im Nasensekret.	43
Abb. 10 Flussdiagramm NPT mit D2.	44
Abb. 11 Vergleich des prozentualen PNIF-Abfalls/Anstiegs nach NPT.....	46

Tabellen

Tabelle 1: Einteilung der Rhinitis-Phänotypen.....	13
Tabelle 2: Charakteristika der Studiengruppen.	37
Tabelle 3: Dauer und Summenscores Rhinitissymptome und Medikamenteneinnahme.	41
Tabelle 4: Ergebnisse des NPT mit D2.	45

2 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AE	Allergeneinheiten
ANOVA	<i>Engl.</i> analysis of variance, Varianzanalyse
AR	Allergische Rhinitis
ARIA	<i>Engl.</i> Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
β	Beta
BAT	Basophilenaktivierungstest
bzw.	Beziehungsweise
CD	<i>Engl.</i> cluster of differentiation
CSR	<i>Engl.</i> class switch recombination, Antikörperklassenwechsel
D1	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
D2	<i>Dermatophagoides farinae</i>
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 1
EAACI	<i>Engl.</i> The European Academy of Allergy and Clinical Immunology
ECP	<i>Engl.</i> eosinophil cationic protein, eosinophiles kationisches Protein
<i>et al.</i>	<i>Lat.</i> et alia, und andere
Fc	<i>Engl.</i> fragment crystallisable
FcεRI	Hochaffiner membranständiger IgE-Rezeptor vom Typ I
FEV ₁	Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (= Einsekundenkapazität)
FEV ₁ /FVC	Relative Einsekundenkapazität (= Tiffeneau-Index)
FVC	Forcierte Vitalkapazität
gesIgE	Gesamt-IgE
HDM	<i>Engl.</i> house dust mite, Hausstaubmilbe
IFN-γ	Interferon-gamma
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IR	Idiopathische Rhinitis
ISAAC	<i>Engl.</i> International Study of Asthma and Allergies in Childhood
kU/L	Kilounits pro Liter
L	Liter
LAR	Lokale allergische Rhinitis

log ₁₀	Logarithmus zur Basis 10
m	Männlich
ml	Mililiter
mRNA	<i>Engl.</i> messenger ribonucleic acid, Boten-Ribonukleinsäure
n	Anzahl
NAR	Nicht-allergische Rhinitis
NARES	Nicht-allergische Rhinitis mit Eosinophiliesyndrom
NPT	Nasaler Provokationstest
NS	Nasensekret
p	<i>Lat.</i> probabilitas, Wahrscheinlichkeit
PAR	Persistierende allergische Rhinitis
PNAR	Persistierende nicht-allergische Rhinitis
PNIF	<i>Engl.</i> peak nasal inspiratory flow, inspiratorischer nasaler Spitzenfluss
r	Korrelationskoeffizient
SCIT	<i>Engl.</i> subcutaneous immunotherapy, Subkutane Immuntherapie
SD	<i>Engl.</i> standard deviation, Standardabweichung
sIgE	Allergenspezifisches IgE
SIT	Spezifische Immuntherapie
SLIT	Sublinguale Immuntherapie
SPT	<i>Engl.</i> skin prick test, Haut-Prick-Test
T _H 1	T-Helferzellen vom Subtyp 1
T _H 2	T-Helferzellen vom Subtyp 2
TNF α	Tumornekrosefaktor alpha
TNSS	Totaler nasaler Symptomscore
VAS	Visuelle Analogskala
w	Weiblich
WHO	<i>Engl.</i> World Health Organization
°C	Grad Celsius

3 Einleitung

3.1 Allergische Rhinitis

Die allergische Rhinitis (AR), auch Heuschnupfen, Heufieber oder Pollinosis genannt, ist eine bedeutende chronische Atemwegserkrankung,^{1,2} die laut World Health Organization (WHO) zu den häufigsten chronischen respiratorischen Erkrankungen weltweit zählt.³ Inzwischen spielen allergische Erkrankungen wie die AR nicht mehr nur in industrialisierten Ländern mit westlichem Lebensstil, sondern ebenso global eine entscheidende Rolle.^{4,5} Ausführlichere Beschreibungen des Krankheitsbildes erfolgten unter anderem im frühen 19. Jahrhundert durch John Bostock, der an sich selbst saisonal wiederkehrende Reizungserscheinungen der Augen, Nase und Bronchien bemerkte.⁶ Im Jahre 1906 wurde das Konzept und die Begriffsbezeichnung der Allergie durch Clemens von Pirquet eingeführt.^{1,7} Heutzutage versteht man unter dem Begriff Allergie eine Überempfindlichkeit des Organismus durch eine zuvor erfolgte immunologische Sensibilisierung auf körperfremde Stoffe.^{1,8} Die Manifestation einer Allergie an der Nase wird als AR bezeichnet.⁹ Aufgrund des häufigen gemeinsamen Auftretens allergischer okulärer und nasaler Symptome und der schwierigen Abgrenzung der Krankheitsbilder voneinander, wird in der Literatur oftmals die Komplexbezeichnung allergische Rhinokonjunktivitis verwendet.^{4,9}

3.1.1 Definition und Klinik

Definiert wird die AR als ein Immunglobulin (Ig) E-vermittelter inflammatorischer Prozess der Nasenschleimhaut, der sich, ausgelöst durch eine Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene, unter anderem in Form von Nasenlaufen (Rhinorrhoe), Niesen, nasaler Obstruktion und Juckreiz äußert.^{1,2,4,9} Das Ausmaß dieser Symptomatik reicht von milden saisonalen Reizungen bis hin zu stark ausgeprägten ganzjährigen Beschwerden und kann mit Begleitreaktionen anderer Erfolgsorgane vergesellschaftet sein.¹ Die oftmals simultan auftretende allergische Konjunktivitis äußert sich als Reizungserscheinung der Augen mit Bindehautrötung, Bindehautschwellung (Chemosis), okularem Juckreiz und erhöhtem Tränenfluss.⁴ Der Gehörgang sowie der Mund- und Rachenraum können ebenfalls von Juckreiz und Brennen betroffen sein.^{1,9} Durch die

Symptome der AR kann es sekundär zu Müdigkeit, Abgeschlagenheit und allgemeinem Krankheitsempfinden kommen, die in Folge auch Auswirkungen auf Lebensqualität, Sozial- und Arbeitsleben, schulische Leistungen und Schlafqualität haben kann.² Die nasale Hyperreaktivität ist ein ebenfalls für die AR typisches Phänomen. Sie beschreibt die verstärkte Reaktion der Nase auf die Exposition mit unspezifischen Stimuli wie beispielsweise Tabakrauch, Stäube, Temperaturschwankungen oder körperliche Anstrengung.^{8,9} Häufig ist die AR mit weiteren Erkrankungen, besonders denen des atopischen Formenkreises wie Asthma bronchiale oder atopischer Dermatitis, vergesellschaftet. So entwickelt ein großer Teil der Patienten^a mit AR im Verlauf der Erkrankung ein allergisches Asthma bronchiale.^{2,4,10} Zwischen 10 % und 40 % der erwachsenen Patienten mit AR leiden gleichzeitig an Asthma.^{4,11} Umgekehrt sind über 80 % der Patienten mit Asthma ebenso an AR erkrankt.^{11,12} Das Fortschreiten einer AR auf den unteren Atemwegstrakt mit Entwicklung eines allergischen Asthma bronchiale wird als „Etagenwechsel“ bezeichnet.^{1,13} Während die AR lange als immunologische Systemerkrankung der Atemwege aufgefasst wurde,^{9,12-14} deuten inzwischen einige Studien darauf hin, dass es sich um eine isolierte Erkrankung handeln könnte.^{15,16}

3.1.2 Epidemiologie und Einteilung

Eine Studie zur Prävalenz der AR von Bauchau und Durham¹⁷ von 2001 ergab, dass durchschnittlich 22,7 % der Allgemeinbevölkerung im westlichen Teil Europas und 20,6 % in Deutschland an klinisch diagnostizierter AR leiden. Laut einer Studie von Langen *et al.*¹⁸ von 2013 zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) liegt die Lebenszeitprävalenz für mindestens eine allergische Erkrankung bei 30 % und die für AR bei 14,8 %. Da viele Betroffene die Symptome nicht als eigenständiges oder ernstzunehmendes Krankheitsbild wahrnehmen, bleibt eine Vorstellung beim Arzt mit offizieller Diagnose und Therapie häufig aus. Dies resultiert in einer hohen Anzahl undiagnostizierter und nicht adäquat therapierter Fälle.^{17,19} Der Inzidenzgipfel der Erkrankung liegt

^a Aus Gründen der Lesbarkeit wird im Text ausschließlich die männliche Form gewählt. Nichtsdestoweniger beziehen sich die Angaben auf Angerhörige aller Geschlechter und Zugehörigkeiten.

zwischen dem 8. und 16. Lebensjahr.¹ Die Relevanz der AR zeigt sich unter anderem nach Evaluation der aktuellen jährlichen Gesamtgesundheitskosten. Die geschätzten durch AR verursachten Kosten belaufen sich in Deutschland auf ungefähr 2,8 Milliarden Euro.⁸ In Europa belaufen sich die sozioökonomischen Kosten für Arbeitgeber aufgrund von nicht adäquat behandelten allergischen Erkrankungen auf schätzungsweise 54,9–150,8 Milliarden Euro pro Jahr.²⁰

Gemäß der Einschätzung der Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)-Initiative sind heutzutage weltweit etwa 500 Millionen Menschen von einer AR betroffen.⁴ Aufgrund der hohen Prävalenz, dem Risiko für Komorbiditäten, der erheblichen Einschränkung der Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit und der großen sozioökonomischen Bedeutung spielt sie eine hochrelevante Rolle im Kontext medizinischer Versorgung. Infolgedessen kann die AR in Deutschland zurecht als „Volkskrankheit“ bezeichnet werden.^{4,8,18,20}

Aktuell wird die Klassifikation der AR nach den Empfehlungen der ARIA-Initiative favorisiert.^{2,4} Diese nimmt eine Einteilung aufgrund von Symptommfrequenz und -schwere hinsichtlich der Beeinträchtigung des Sozial-, Arbeits- und Schullebens sowie der Schlafqualität vor. Unterschieden wird zwischen intermittierender (weniger als 4 Tage/Woche oder weniger als 4 Wochen/Jahr) und persistierender Symptomatik (mehr als 4 Tage/Woche und über 4 Wochen/Jahr) sowie zwischen geringer und mäßig bis schwerer AR.^{2,4} Dabei liegt das Verhältnis von intermittierender zu persistierender AR hinsichtlich der Prävalenz in der Bevölkerung bei zwei zu eins.^{1,9} Weiterhin wird im klinischen Kontext gerne die Unterteilung in saisonale und perenniale AR vorgenommen, die Resultat einer vermehrten Exposition bestimmter Allergene zu unterschiedlichen Jahreszeiten ist.^{9,21,22} Inhalationsallergene gelten als typische Auslöser einer AR. Wichtige saisonale Allergene sind Baum-, Gräser- und Getreidepollen sowie Kräuter. Kotbestandteile von Hausstaubmilben (*engl.* house dust mite, HDM), Schimmelpilze und Tierepithelien gelten als häufige ganzjährige Allergene.^{21,1,22,23} Dabei zählen die HDM *Dermatophagoides pteronyssinus* (D1) und *farinae* (D2) zu den häufigsten Spezies. Während sich die durch Pollen hervorgerufene Rhinitis besonders in Form von Juck- und Niesreiz, Rhinorrhoe und einer eventuell begleitenden allergischen Konjunktivitis äußert, steht bei der perennialen Rhinitis vor allem die nasale Obstruktion im Vordergrund.^{4,8,21}

3.1.3 Diagnostik, Differentialdiagnosen und Therapie

Im ersten diagnostischen Schritt der AR erfolgt eine detaillierte Anamnese, die neben den klassischen Symptomen auch Symptomausprägung, Begleiterscheinungen, Erkrankungsverlauf, Triggerfaktoren, Medikamentenanamnese, Berufs- und Familienanamnese sowie die Frage nach Atopie beinhaltet.^{1,4} Anschließend sollte eine klinische Untersuchung mit Betrachtung der äußeren Nase, Nasenhaupthöhle und Nasenschleimhaut mittels anteriorer Rhinoskopie sowie Inspektion der Konjunktiven und umgebender Hautareale erfolgen. Zur vollständigen Examination der Nasenhaupthöhle kann darüber hinaus eine Endoskopie erfolgen, um anatomische Anomalien wie Septumdeviationen, Polypen oder Raumforderungen erkennen zu können. Typische Befunde der AR könnten Schwellungen der unteren oder mittleren Nasenmuscheln, schleimig-wässrige Sekretion sowie eine glasig-livide Schleimhaut sein. Bei chronischer Rhinitis kann sich zudem eine eher trockene Nasenschleimhaut mit zähem Schleim zeigen. Sofern in der Anamnese eine Beteiligung von Haut und Lungen erkannt wurde, sollte ergänzend eine pneumologische und dermatologische Diagnostik erfolgen.^{1,9} Hauttests stehen im Mittelpunkt der Diagnostik. Mittels dieser kann der Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung erfolgen. Als Standardverfahren gilt der Prick-Test auf der Haut (*engl.* skin prick test, SPT).²⁴ In speziellen Fällen und bei fraglichem SPT kann zusätzlich ein Intrakutantest durchgeführt werden. Beachtet werden muss bei allen Hauttestungen, dass reaktionsbeeinflussende Medikamente wie Antihistaminika, orale oder topische Glukokortikoide rechtzeitig abgesetzt werden.^{1,9,24} *In-vitro*-Diagnostik wie die Messung des Gesamt-IgE (gesIgE) und allergenspezifischen IgE (sIgE) im Serum kann unterstützend erfolgen.^{1,25} Die Testung von bestimmten Mediatoren wie dem eosinophilen kationischen Protein (*engl.* eosinophil cationic protein, ECP) oder Tryptase im Serum, weitergehende Bildgebung sowie Zytologie der Nasenschleimhaut bleibt eher speziellen Indikationen oder Forschungszwecken vorbehalten.^{1,9,26} Mittels nasaler Provokationstests (NPT) ist es möglich die Reaktion der nasalen Mukosa auf ein bestimmtes Allergen unter kontrollierten Bedingungen zu reproduzieren und so die klinische Relevanz einer Sensibilisierung zu ermitteln.^{1,9,27-29} Das Ansprechen auf eine spezifische Immuntherapie (SIT) kann durch den NPT zusätzlich überprüft werden. Nach

Allergenapplikation wird die Reaktion mithilfe von subjektiven Methoden wie Symptomskalen und objektiven Methoden wie die Messung der Luftdurchlässigkeit und des nasalen Atemwegswiderstands durch Rhinomanometrie oder peak nasal inspiratory flow (PNIF) ermittelt.^{1,9,27-29}

Die Diagnose einer AR basiert letztlich auf charakteristischen Symptomen und Anzeichen einer Sensibilisierung, die entweder durch einen positiven Hauttest oder durch das Vorhandensein von sIgE im Serum gemessen werden kann.^{1,4,9} Eine Sensibilisierung kann jedoch einerseits auch isoliert ohne Manifestation klinisch relevanter Symptome vorliegen.^{9,30,31} Andererseits zeigen Patienten mitunter typische Symptome einer AR, die in der diagnostischen Evaluation keine Anzeichen einer systemischen Sensibilisierung aufweisen.^{1,32,33}

Differentialdiagnosen zur AR umfassen diverse Formen infektiöser, nicht-infektiöser oder nicht-allergischer Rhinitiden (siehe Tabelle 1), wobei die intermittierende oder saisonale AR vor allem von der akuten infektiösen Rhinitis oder Rhinosinusitis abzugrenzen ist.⁹ Bei perennialen und chronischen Beschwerden sind vor allem Formen der Rhinosinusitis mit oder ohne Polyposis in Betracht zu ziehen.¹ Andere Ursachen nasaler Symptome können beispielsweise anatomische, degenerative oder neoplastische Veränderungen der Nase sowie internistische Erkrankungen sein. In den letzten Jahren ist zudem das Krankheitsbild der nicht-allergischen Rhinitis mit Eosinophiliesyndrom (NARES) sowie der lokalen allergischen Rhinitis (LAR) proklamiert worden, bei welchem eine Sensibilisierung gegen ein bestimmtes Allergen nicht systemisch, sondern isoliert im Bereich der Nase und den Nasennebenhöhlen vorliegen soll.^{4,9,22,34} Unter NARES wird die nicht-allergische Rhinitis mit Eosinophiliesyndrom verstanden, die als erstes von Jacobs *et al.*³⁴ im Jahr 1981 beschrieben wurden. Klinisch äußert sich diese als persistierende Rhinitis mit Niesen, nasaler Verstopfung, Juckreiz und wässriger Rhinorrhoe ohne Anhalt für infektiöse oder allergische Genese. Sie ist gekennzeichnet durch eine eosinophile Entzündung der Nase mit einem Anteil an eosinophilen Granulozyten von über 20 % im Nasenabstrich.³⁵

Tabelle 1: Einteilung der Rhinitis-Phänotypen.

Rhinitis-Phänotypen
<p>Allergische Rhinitis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergische Rhinitis mit systemischer Sensibilisierung • Lokale allergische Rhinitis ohne systemische Sensibilisierung
<p>Nicht-allergische Rhinitis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infektiöse Rhinitis • Vasomotorische Rhinitis • Gustatorische Rhinitis • Nicht-allergische Rhinitis mit Eosinophiliesyndrom • Berufsbedingte Rhinitis
<p>Weitere Rhinitisformen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arzneimittelinduzierte Rhinitis • Östrogenassoziierte Rhinitis • Atrophische Rhinitis • Mit Autoimmunerkrankungen assoziierte Rhinitis

Tabelle angelehnt an Eifan und Durham²²

Die Behandlung der AR kann in Stufen erfolgen und dient neben der Symptomkontrolle auch der positiven Beeinflussung des Erkrankungsverlaufs und Vermeidung der Entwicklung von Komorbiditäten.¹ Während bei einigen Formen der AR Allergenkarenz oder Maßnahmen zur Eindämmung der Allergenexposition, wie beispielsweise die Benutzung von speziellen allergendichten Bezügen für die Bettwäsche von Hausstaubmilbenallergikern, hilfreich sein können, spielt die medikamentöse Therapie ebenfalls eine wichtige Rolle.^{1,9} Zum Einsatz in der symptomatischen Behandlung der AR kommen topische und orale H₁-Antihistaminika, topische und systemische Glukokortikoide, Cromone, Dekongestiva, Anticholinergika und Leukotrienrezeptorantagonisten.^{1,4,9,36} Die SIT dient hierbei der kausalen Behandlung von AR mit dem Ziel, der Progredienz der Erkrankung mit möglichem Etagenwechsel zum Asthma vorzubeugen, die Toleranz gegenüber dem Allergen zu erhöhen, die Symptome zu verringern und den Medikamentenverbrauch zu reduzieren.^{1,4,36-38} Sie ist indiziert, wenn vorherige Maßnahmen und Therapien nicht ausreichend zur Besserung beitragen und kann in Abhängigkeit vom Allergen in Form einer subkutanen (*Engl.* subcutaneous immunotherapy, SCIT) oder sublingualen Immuntherapie (SLIT) erfolgen.^{1,4,36,37}

3.2 Nicht-allergische Rhinitis

Die nicht-allergische Rhinitis (NAR) umfasst eine ausgeprägt heterogene Gruppe von nicht-infektiösen Rhinitisformen bei Kindern und Erwachsenen, deren wahre Prävalenz aufgrund fehlender einheitlicher Definition und diagnostischer Kriterien schwer abzuschätzen ist.^{22,39} Grundsätzlich scheinen die Betroffenen ähnliche nasale Symptome wie allergische Patienten aufzuweisen, ohne dass definitive allergische Trigger oder allergische Sensibilisierungen diagnostiziert werden können.³⁹ Es wird geschätzt, dass über 200 Millionen Menschen weltweit von NAR betroffen sind.⁴⁰ Bezüglich der pathophysiologischen Mechanismen lassen sich hauptsächlich zwei Endotypen ausmachen. Zum einen die NAR mit histologisch nachweisbarer Inflammation⁴¹, zu denen die Konzepte der NARES³⁴ und LAR^{42,43} zählen und zum anderen solche ohne inflammatorische Mechanismen, die teils neurogenen Ursprungs sein können.³⁹

Klinisch kann sich die NAR in Form vieler weiterer Phänotypen präsentieren. Gemäß dem 2017 erschienenen Positionspapier der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) von Hellings *et al.*³⁹ können die senile, hormonelle, gustatorische, medikamenteninduzierte, berufsbedingte und idiopathische Rhinitis (IR) als relevante Formen im Klinikalltag angesehen werden. Dabei macht die IR bis zu 50 % der nicht-allergischen Formen aus und ist als Ausschlussdiagnose anzusehen.³⁹ Die Diagnostik gestaltet sich sehr ähnlich zu der allergischer Patienten. Besonders die ausführliche Anamnese mit Erörterung der Patientenhistorie steht im Fokus des diagnostischen Prozesses. Sofern keine Anzeichen klinisch relevanter Sensibilisierungen oder Zeichen einer akuten oder chronischen Rhinosinusitis zu finden sind, erfolgen weitergehende Untersuchungen wie beispielweise eine nasale Endoskopie. Für Methoden wie Allergenprovokationen, nasale Zytologien und Biopsien sowie die Entnahme von Nasensekret (NS) existiert bis jetzt jedoch noch keine klare Empfehlung für die Durchführung im klinischen Alltag.³⁹

Molgaard *et al.*⁴⁴ demonstrierten in ihrer 2007 erschienenen Querschnittsstudie, dass die NAR, ebenso wie die AR, eine häufig vorkommende Erkrankung ist und durch persistierende, schwere nasale Symptome mit Dominanz von Rhinorrhoe und nasaler Verstopfung gekennzeichnet ist. Ähnlich wie AR-Patienten können

NAR-Patienten auch von Asthma als Komorbidität betroffen sein und mit einer nasalen Hyperreaktivität auf unspezifische Stimuli reagieren.^{44,45} In einer Studie zur Einschätzung der Auswirkungen der NAR konnte demonstriert werden, dass NAR-Patienten ebenso wie AR-Patienten eine signifikante Einschränkung der Lebensqualität aufweisen und keine zufriedenstellende Behandlung erhalten.⁴⁶

3.3 Pathophysiologische und immunologische Grundlagen der allergischen Rhinitis

Die Nase steht als grenzflächenbildendes Organ in unmittelbarem Kontakt mit der Umwelt und ist daher besonders anfällig für die Manifestation einer Allergie. Der AR liegt eine IgE-vermittelte Sofortreaktion vom Typ I nach Coombs und Gell zugrunde. Diese beschreibt, dass das Immunsystem auf Allergenkontakt mit einer allergischen Früh- und Spätreaktion antworten kann, sofern zuvor eine Sensibilisierung gegen das Allergen stattgefunden hat.^{1,8} In dieser initialen Sensibilisierungsphase treffen Allergene auf antigenpräsentierende Zellen, zu denen Makrophagen, B-Lymphozyten und dendritische Zellen gehören. Durch dendritische Zellen erfolgt die Aufnahme sowie das Prozessieren der Allergene in kleinere Fragmente mit anschließendem Transport in sekundär lymphatische Organe wie den regionalen Lymphknoten. Dort werden sie den naiven cluster of differentiation (CD) 4-positiven T-Lymphozyten (= T-Helferzellen) präsentiert, welche durch Bindung des passenden Antigens aktiviert werden, sich vermehren und in verschiedene Subtypen differenzieren.^{1,47,48}

Im Zentrum des allergischen Entzündungsprozesses stehen die T-Helferzellen vom Subtyp 2 (T_H2). Werden diese Zellen angeregt, schütten sie unter anderem die Zytokine Interleukin (IL)-4, -5 und -13 aus. IL-4 und -13 sowie die Bindung zwischen dem CD40-Rezeptor der B-Zellen und dem CD40-Liganden der T-Zellen dienen als Stimuli für B-Lymphozyten, sich zu Plasmazellen zu differenzieren. Unter diesen Voraussetzungen erfolgt der Antikörperklassenwechsel (*engl.* class switch recombination, CSR) zu IgE. Hat der B-Lymphozyt sich zur Plasmazelle entwickelt, stellt dieser statt IgM und IgG nun IgE gegen die präsentierten Antigene her und setzt sie frei. Über die Lymphgefäße gelangt das IgE ins Blut und verteilt sich im System. Die sezernierten IgE-Moleküle können ab diesem Zeitpunkt mit ihrer fragment

crystallisable (Fc)-Domäne an den hochaffinen membranständigen IgE-Rezeptor vom Typ I (FcεRI) auf antigenpräsentierenden Zellen, Mastzellen, eosinophilen und basophilen Granulozyten andocken. Auf diese Weise wird der Sensibilisierungsprozess abgeschlossen.^{1,47,48}

Schlüsselzelle in der Auslösung der allergischen Symptome ist die Mastzelle. Erfolgt durch Reexposition die erneute Aufnahme des Allergens, bindet dieses innerhalb kürzester Zeit an die auf den Mastzellen verankerten sIgE-Moleküle. Durch Kreuzvernetzung mehrerer IgE-Moleküle wird die Mastzelle aktiviert und die Entzündungsreaktion durch Degranulation und Freisetzung verschiedener Mediatoren initiiert. Zu diesen gehören Histamin, Heparin, Tryptase, Lipidmediatoren wie Prostaglandine und Leukotriene sowie weitere proinflammatorische Zytokine und Chemokine. Sie bewirken innerhalb von Minuten eine unmittelbare allergische Reaktion, die mehrere Stunden andauern kann. Zentraler Botenstoff der Frühphase ist Histamin. Er führt über die Reizung sensibler Nervenenden zu Niesen und nasalem Juckreiz sowie über die Stimulation submuköser Drüsen und Becherzellen zur Produktion von NS und zu Rhinorrhoe. Des Weiteren kommt es durch Histamin, Leukotriene und Prostaglandine zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität mit konsekutivem Anschwellen des Gewebes und nasaler Obstruktion.^{1,47,48} In einer *in-vitro*-Untersuchung nasaler Mastzellen von Patienten mit ganzjähriger AR konnten Pawankar *et al.*⁴⁹ demonstrieren, dass Mastzellen auf die Stimulation mit Hausstaubmilbenantigen mit einer erhöhten Expression von IL-4, IL-13, FcεRI und der Anregung der IgE-Synthese tonsillärer B-Zellen reagierten.

An die Frühphase schließt sich nach zwei bis zwölf Stunden die Spätphase an. Durch Ausschüttung der von Mastzellen und T_H2-produzierten Chemokine und Zytokine werden Eosinophile und Basophile angelockt und migrieren ins betroffene Gewebe. Eosinophile können über die Freisetzung weiterer proinflammatorischer Mediatoren und Enzyme wie den Granulaproteinen major basic protein oder ECP das Endothel und Epithel schädigen. Dadurch erfolgt wiederum die Ausschüttung weiterer proinflammatorischer Substanzen, welche die T_H2-vermittelte Entzündungskaskade am Laufen hält. Die Spätphase wird von Eosinophilen dominiert und kann Stunden bis Tage anhalten.^{1,47,48} Durch ständige Rekrutierung von Entzündungszellen und Freisetzung von Botenstoffen

kann die allergische Inflammation auch nach Beendigung der Allergenexposition aufrechterhalten werden.^{1,8,23} Auf diese Weise kann die Entzündung der Nasenschleimhaut auch bei symptomfrei erscheinenden Patienten über die Zeit der Allergenexposition hinweg andauern und durch diese „minimale persistierende Entzündung“^{2,50,51} weiterführende chronische Schleimhautschäden bedingen.

Während gesunde Menschen ohne Allergie auf das Eindringen eines Antigens meist mit einer durch T-Helferzellen vom Subtyp 1 (T_H1)-dominierten Immunantwort und der Ausschüttung charakteristischer Zytokine wie Interferon-gamma (IFN- γ), IL-2, IL-12 und Tumornekrosefaktor alpha (TNF α) reagieren, herrscht bei Allergikern eine verstärkte T_H2-Immunantwort mit Dominanz der Zytokine IL-4, -5 und -13.^{1,4,52} Warum bei Allergikern eine solche Disbalance besteht, ist jedoch nicht final geklärt. Als Erkrankung multifaktorieller Genese ist die Entstehung und Ausprägung einer AR jedoch zusätzlich von genetischer Prädisposition, Umweltfaktoren, Lebensstil und Ernährung abhängig.^{4,8}

3.4 Lokales IgE der Nasenschleimhaut

Das Konzept, dass in der Nasenflüssigkeit Stoffe mit allergievermittelndem Potenzial vorhanden sind, ist kein neues. Im Jahr 1947 gelang es Samter und Becker⁵³ durch Transfer einzelner NS-Inhaltsstoffe von Traubenkraut-Allergikern, eine lokale allergische Reaktion passiv auf zuvor nicht-allergische Patienten zu übertragen. Der dafür vermeintlich verantwortliche Stoff „reagin“⁵⁴ wurde 1966 vom Ehepaar Ishizaka beschrieben und im Verlauf als IgE, einer somit neuen Antikörperklasse,⁵⁵ bezeichnet. Inzwischen ist bekannt, dass IgE einer der wichtigsten Faktoren in der Vermittlung allergischer Erkrankungen ist. Im Vergleich zu anderen Antikörperklassen ist es im Serum nur in relativ geringen Konzentrationen zu finden und liegt hauptsächlich im Gewebe vor, wo es mit hoher Affinität an Mastzellen, Basophile und Eosinophile gebunden ist.^{4,25} Während freies IgE im Serum lediglich eine kurze Halbwertszeit von etwa drei Tagen hat, kann zellgebundenes IgE mehrere Wochen bis Monate nachgewiesen werden.²⁵

3.4.1 Allergenspezifisches IgE bei allergischer Rhinitis

Die Antigenpräsentation und Einleitung einer Immunantwort mit CSR ereignet sich klassischerweise in Keimzentren sekundär lymphatischer Organe wie den Lymphknoten.^{1,47,48} Hat dieser stattgefunden verlassen die IgE-positiven B-Zellen die Keimzentren und entwickeln sich zu IgE-produzierenden B-Gedächtniszellen oder langlebigen Plasmazellen.^{1,48}

Nachdem in einigen Studien die Präsenz von sIgE in der Nasenschleimhaut allergischer Patienten gezeigt wurde,^{32,56-58} nahmen manche Autoren^{32,57} an, dass das sIgE zusätzlich einer in der Nase ablaufenden Synthese entstammen könnte. Erste Beschreibungen von lokal in der Nasenschleimhaut entdecktem IgE erfolgten unter anderem in den 1970er Jahren durch Tse *et al.*⁵⁸ Ihnen gelang der Nachweis von sIgE gegen Traubenkraut im NS von Patienten mit AR, das die gleiche Spezifität wie das sIgE aus dem Serum aufwies. Es blieb jedoch unklar, ob das dort nachgewiesene IgE in der Schleimhaut produziert wurde oder durch Übertritt aus dem Serum stammte. Auch Platts-Mills⁵⁷ konnte 1979 demonstrieren, dass das NS von Heuschnupfen-Allergikern im Gegensatz zu gesunden nicht-allergischen Probanden spezifische Antikörper der Klassen IgG, IgA und IgE enthielt. Er ging davon aus, dass der Großteil des allergenspezifischen IgG, IgA und IgE lokal in der Nasenschleimhaut produziert wurde, da es im Verhältnis zum Serum dort in deutlich höherer Konzentration vorlag. Ganzer und Bachert⁵⁹ konnten 1988 in ihrer Studie dafür keinen Anhalt finden. Sie fanden jedoch Hinweise für eine IgE-Produktion im lymphatischen Gewebe des Waldeyer-Rachenrings sowie den stromabwärts gelegenen Lymphknoten und nahmen an, dass das IgE von dort, gebunden an migrierende Mastzellen, in die Nasenschleimhaut transportiert wird.⁵⁹ Im Jahr 2000 konnten KleinJan *et al.*⁶⁰ IgE-assoziierte B-Zellen und Plasmazellen in Nasenschleimhautbiopsien von Patienten mit symptomatischer AR gegen Gräserpollen oder HDM sowie gesunden Kontrollen nachweisen. Allergenspezifische Plasmazellen, die zusätzlich alle für IgE positiv waren, konnten jedoch nur in der Nasenschleimhaut der Rhinitispatienten nachgewiesen werden.⁶⁰ Der Nachweis einer IgE-Proteinbiosynthese *ex vivo* in Nasenschleimhautbiopsien von Heuschnupfen-Allergikern gelang Smurthwaite *et al.*⁶¹ 2001. Mithilfe eines Kultursystems für

Nasenschleimhautexplantate konnten sie bei Patienten mit saisonaler AR eine eigenständige *de-novo*-Synthese von sIgE aufzeigen, die auch über die Saison hinaus persistierte.⁶¹ Diese Ergebnisse stützten das Konzept der „minimal persistierenden Entzündung“.^{50,51}

Die CSR der B-Zellen gilt als essenzieller Schritt in der Produktion von IgE. Einige weitere Studien lieferten indirekte Hinweise dafür, dass der Antikörperklassenwechsel auch außerhalb des lymphatischen Gewebes wie beispielsweise lokal in der Nasenschleimhaut allergischer Patienten stattfinden kann.^{62,63,64} Durham *et al.*⁶³ sowie Cameron *et al.*⁶² konnten in ihren Studien aufzeigen, dass die B-Zellen der nasalen Mukosa bei AR-Patienten ein Ort der ϵ -Keimbahn-Gentranskription sein können. Dies ergab sich aus den Beobachtungen, dass auf *ex-vivo*-Allergenstimulation eine Keimbahn-Gentranskription sowie Expression von Boten-Ribonukleinsäure (*engl.* messenger ribonucleic acid, mRNA) für die schwere Kette des IgE in der Nasenschleimhaut angesiedelter B-Zellen auftrat und dass diese via Produktion von IL-4 und IL-13 durch residente T-Zellen und Mastzellen reguliert werden kann.⁶² Coker *et al.*⁶⁵ waren 2003 in der Lage eng verwandte IgE-positive B-Zellklone in der nasalen Mukosa von Patienten mit AR nachzuweisen. Bei einem dieser Patienten fanden sie zusätzlich IgA-positive B-Zellklone, die mit den IgE-positiven B-Zellklonen verwandt waren.⁶⁵ Dies deuteten sie als Hinweis dafür, dass die Nasenschleimhaut von AR-Patienten Ort des sequenziellen Antikörperklassenwechsels, der somatischen Hypermutation sowie der klonalen Expansion ist und folglich in der Lage ist, lokal sIgE zu produzieren. Im Jahr 2005 gelang es Takhar *et al.*⁶⁶ zu zeigen, dass es in Nasenschleimhautbiopsien von AR-Patienten auf *ex-vivo*-Allergenstimulation mit Gräserpollen zu einer CSR von verschiedenen Immunglobulinsubtypen zu IgE kommt.

Während Hinweise für den Antikörperklassenwechsel in der nasalen Mukosa gefunden wurden, blieb der definitive Nachweis von keimzentrumsähnlichen Strukturen in der Nasenschleimhaut bisher aus.^{65,66}

3.5 Lokale allergische Rhinitis

1975 entdeckten Huggins und Brostoff³² bei Personen mit vermeintlich allergischer Symptomatik IgE im NS, das gegen die HDM D1 gerichtet war. Diese Patienten reagierten positiv auf nasale Provokationstestungen mit D1, wiesen jedoch keine Anzeichen einer systemischen Sensibilisierung auf. Dies verleitete sie zu der Annahme, dass die Patienten an einer lokalen Form der Allergie litten, die durch lokale Antikörperproduktion der Schleimhaut verursacht sein könnte.³² Powe *et al.*⁶⁷ entdeckten 2003 ebenfalls IgE gegen Gräserpollen in der Nasenschleimhaut von Patienten mit idiopathischer nicht-atopischer Rhinitis. Um diese von Atopie unabhängig erscheinende lokale Allergie der Nase zu benennen, schlugen sie den Begriff „entopy“⁶⁷ vor. Im Zuge dieser Entdeckungen erfolgten weitere Hinweise dafür, dass eine lokale Allergie der Nasenschleimhaut in Abwesenheit systemischer Sensibilisierung bestehen könnte.^{15,33,41,67-76} Rondón *et al.*⁷¹ erforschten 2007 eine Gruppe von Patienten mit persistierender NAR (PNAR) und verglichen diese mit an persistierender AR (PAR) leidenden Patienten sowie einer gesunden Kontrollgruppe im Hinblick auf entzündliche Prozesse der nasalen Mukosa, Nachweise von IgE im NS und die Reaktion auf NPTs. Dabei zeigten 54 % der PNAR-Patienten einen positiven NPT gegen D1. Bei 22 % dieser Patienten war zusätzlich IgE-D1 im NS enthalten. In einer darauffolgenden ähnlichen Studie³³ konnten sie bei 62,5 % der Patienten mit saisonaler IR einen positiven NPT nachweisen, von denen 35 % zusätzlich nasales IgE aufwiesen. Rondón *et al.*^{42,43} führten für dieses Phänomen den Begriff lokale allergische Rhinitis ein. Die LAR definieren sie als klinisch auftretende, allergieinduzierende Rhinitissymptome mit positiver Reaktion auf NPTs mit Inhalationsallergenen, ohne einen Nachweis systemischer Sensibilisierung.^{42,43} Zusätzlich kann bei manchen dieser Patienten IgE in der Nasenschleimhaut demonstriert werden, was laut der Rondón-Arbeitsgruppe die Idee einer lokalen IgE-Produktion bestätigt.⁴³ Im Fokus der Diagnosestellung steht die Erhebung einer ausführlichen Anamnese, die zur Einordnung der Erkrankung und differentialdiagnostischen Abwägung anderer Rhinitisformen dient.^{15,43,77} Im Zuge dessen müssen andere Symptomursachen mithilfe von klinischer Untersuchung, SPT, IgE-Serologie sowie Bildgebung ausgeschlossen werden.^{75,43} Zusätzlich zum Goldstandard NPT^{28,77,78} kann die

Messung des sIgE im NS erfolgen.⁷⁷ Der Einsatz spezieller diagnostischer Mittel wie beispielsweise dem Basophilenaktivierungstest (BAT) konnte sich in Studien zwar als nützlich erweisen, war jedoch bisher nur Forschungszwecken vorbehalten.^{77,79}

Der Vergleich von Patientengruppen mit AR und LAR zeigte, dass beide ähnliche demografische und klinische Eigenschaften aufweisen.^{15,16,42,80} Sowohl die LAR- als auch AR-Patienten waren vornehmlich junge Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 29,51 beziehungsweise (bzw.) 27,82 Jahren mit moderaten bis schweren Symptomen, die häufig zusätzlich Asthma (30,9 % bzw. 38,5 %) und Konjunktivitis (64,5 % bzw. 61,9 %) als Komorbiditäten aufwiesen.^{15,80} Signifikante Unterschiede herrschten in der Geschlechterverteilung.^{15,80} Während 78,2 % der LAR-Kohorte weiblich (w) waren, waren 57,8 % der AR-Patienten und 52,1 % der NAR-Patienten Frauen.⁷⁸ HDM, Gräser- und Olivenbaumpollen sowie Schimmelpilze konnten in den spanischen Studien der Rondón-Arbeitsgruppe als häufige Trigger und nasaler Juckreiz und Rhinorrhoe als häufigste Symptome bei LAR-Patienten identifiziert werden.^{15,80} HDM konnte sowohl bei den LAR- als auch AR-Patienten als häufigster Triggerfaktor erkannt werden.^{15,80} Im Vergleich zu NAR-Patienten waren LAR-Patienten signifikant jünger (durchschnittlich 41,83 bzw. 27,82 Jahre), hatten eher eine positive Familienanamnese für Atopie (20,8 % bzw. 44,5 %) und präsentierten sich mit schwereren Symptomen.¹⁵ Im Hinblick auf den Krankheitsverlauf konnte in einer 10-Jahres-Follow-up-Studie von Rondón *et al.*^{16,80} gezeigt werden, dass im Laufe der Zeit bei einem Großteil der LAR-Patienten eine deutliche klinische Verschlechterung zu sehen war, die sich unter anderem durch gestiegenen Medikamentenverbrauch und häufiger notwendige Notfallinterventionen zeigte. Zusätzlich stieg das Auftreten von Asthma und Konjunktivitis an und Patienten berichteten über eine deutliche Verschlechterung der Erkrankung mit zunehmenden Einbußen der Lebensqualität.^{16,80}

Aufgrund der klinischen Ähnlichkeit zur AR konnten sich Allergenkarenz und symptomatische Behandlung mit oralen Antihistaminika sowie intranasalen Kortikosteroiden in der Therapie einiger LAR-Patienten als hilfreich erweisen.^{77,80,81} Allerdings waren diese Maßnahmen nicht in der Lage, den

natürlichen Verlauf der Erkrankung aufzuhalten.^{16,80} In zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien wurde daher die Effizienz und Sicherheit der SCIT bei Patienten mit LAR gegen *Phleum pratense*⁸² und D1⁸³ getestet. Obwohl Unklarheit über die genaueren immunologischen Effekte der SCIT bei diesen Patienten bestand, zeigte sich in beiden Studien ein positives Ansprechen mit signifikanter Besserung der nasalen und konjunktivalen Symptome sowie eine Reduktion des Medikamentenverbrauchs. Zusätzlich konnte ein Anstieg von sIgG4 im Serum verzeichnet und eine klinisch signifikant verbesserte Allergentoleranz erreicht werden.^{82,83}

Die Immunpathologie der LAR ist bis heute nicht ausreichend geklärt. Einige Studien beschrieben, dass Patienten mit LAR oder IR während symptomatischer Phasen oder als Reaktion auf NPTs im NS erhöhte Konzentrationen von Tryptase^{70,72}, Mastzellen⁴¹, ECP^{33,70,72}, Eosinophilen^{33,41,71}, Basophilen⁷¹, T-Lymphozyten^{33,71}, IgE-positive Zellen⁴¹ sowie sIgE^{33,67,70-72} aufwiesen, die denen der T_H2-vermittelten Inflammation von Patienten mit AR ähnelten. Entgegen dieser Hinweise bleibt die Quelle des sIgE bei LAR-Patienten jedoch weiterhin unklar.²²

Nach Ansicht der Arbeitsgruppe um Carmen Rondón stellt die LAR ein eigenständiges Krankheitsbild und einen unabhängigen Rhinitis-Phänotypen dar, der bis zu 25,7 % aller Rhinitispatienten betreffen könnte.^{15,16,42,84} Demgegenüber sind Autoren wie Sennekamp *et al.*⁸⁵ der Überzeugung, dass die LAR Teil einer Übergangsphase in der Entwicklung zur AR ist. In ihrer retrospektiven Follow-up-Studie mit LAR-Patienten fanden sie bei 40 % eine Konversion von lokaler Reaktion der Nasenschleimhaut zu systemischer AR. Konträr dazu beschrieben Rondón *et al.*^{16,80} in einer 10-Jahres-Follow-up-Studie eine Konversionsrate von 9,7 % von LAR zu AR. Daraus folgerten sie aufgrund der mit gesunden Kontrollen aus der Allgemeinbevölkerung vergleichbaren Konversationsrate die Eigenständigkeit der LAR als separate Entität.^{16,80}

3.6 Zielsetzung

Die Ergebnisse von epidemiologischen Studien zur Prävalenz der LAR variieren stark und sind zudem in Deutschland rar.^{15,33,67-69,71,73-76,86} Des Weiteren wurde in einigen Übersichtsartikeln angegeben, dass die Methodik der Messung von sIgE im NS lediglich im Rahmen der Beantwortung wissenschaftlicher Fragestellungen Anwendung findet.^{22,87} In Übereinstimmung mit dieser Aussage messen die meisten Allergologen und Kliniken kein nasales IgE, um LAR in der Routine zu erkennen, sondern beziehen sich nur auf die Ergebnisse der NPTs. Dies bedeutet, dass die Diagnose der LAR nur auf einem positiven NPT beruht, der sowohl unterschiedlich durchgeführt und ausgewertet wird als auch ebenso falsch-positiv sein kann, wenn er nicht sorgfältig durchgeführt wird.²⁸

Ziel dieser Arbeit war es, die Prävalenz der LAR in einer wenig selektionierten Gruppe junger, in Deutschland lebender Patienten mit perennialer NAR zu untersuchen. Dazu sollte die Reaktion des NPT mit D2 sowie das Vorhandensein und die Menge nasalen IgEs bei Patienten mit ganzjähriger AR und NAR sowie Kontrollen betrachtet werden.

Im Rahmen dieser Dissertation soll daher Folgendes geprüft werden:

1. Vergleich der klinischen Symptomatik, Medikamenteneinnahme und Begleiterkrankungen bei AR- und NAR-Patienten sowie Kontrollen
2. Vergleich des gesIgE, sIgE-D1 und sIgE-D2 in Serum und NS
3. Vergleich der Reaktionen im NPT mit D2
4. Korrelation des NPT zu lokalem nasalem sIgE-D1 und sIgE-D2, sowie Korrelation zwischen sIgE-D1 und sIgE-D2 in Serum und NS
5. Prävalenz der LAR in unserer Kohorte von Patienten mit NAR

4 Patienten, Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Bei unserer Studie handelte es sich um eine prospektive, rein explorative klinische Studie, die zur Untersuchung der Anwesenheit von lokalem IgE in der Nasenschleimhaut bei Patienten mit AR und NAR sowie Kontrollen diente. Die Durchführung der Studie erfolgte zwischen Juni 2015 und August 2017. Dafür wurden in einer ersten Visite, dem Screening, insgesamt 156 Probanden untersucht. Dieses Screening bestand aus der ärztlichen Aufklärung mit schriftlicher Einwilligung, einem Anamnesegespräch und selbstständiger Beantwortung eines Fragebogens durch den Probanden, der körperlichen Untersuchung mit Fokus auf den Hals-Nasen-Ohren-Trakt, inklusive oberer und unterer Atemwege, sowie der Lungenfunktionsuntersuchung und dem SPT. Von diesen 156 freiwilligen Testpersonen waren 68 bereit an den Folgeuntersuchungen der zweiten Visite teilzunehmen. Bei dieser zweiten Visite wurden zur Bestimmung des geslgE und slgE Proben von Blut und NS entnommen und ein NPT mit HDM D2 durchgeführt.

4.2 Ethische Aspekte und Datenschutz

Die der Dissertation zugrunde liegende Studie „Lokales IgE bei Probanden mit allergischer und nicht-allergischer Rhinitis“ wurde durch das Ethikvotum der Frankfurter Ethikkommission unter Vorsitz von Prof. Dr. Harder für die symptomatischen Patienten und gesunden Kontrollen als zustimmend bewertet (siehe Anhang). Außerdem erfolgte die Registrierung bei ClinicalTrials.gov NCT02810535. Unter diesen Voraussetzungen und gemäß den Bestimmungen der guten klinischen Praxis (*engl.* good clinical practice) wurde die Erhebung der Daten im Juni 2015 gestartet. Diese wurden zunächst personenbezogen erfasst und anschließend unter einem Pseudonym weiter ausgewertet. Hierfür bot sich der Einsatz von Probandennummern als Pseudonyme an. Für eine Publikation⁸⁸ in einer internationalen Fachzeitschrift wurden die Daten anonymisiert und sind nicht mehr zurückverfolgbar.

4.3 Studienkollektiv

Für die Untersuchungen wurde mittels öffentlicher Ausschreibungen nach freiwilligen Testpersonen gesucht, unter anderem durch Werbung mit Flyern (siehe Abb. 1), über soziale Medien, Vorstellung der Studie in Veranstaltungen der Goethe-Universität Frankfurt und mündliche Weitergabe aller Beteiligten. Avisiert wurden Patienten mit saisonalen oder ganzjährigen Beschwerden rund um die Nasenschleimhaut, sowie als Kontrollen gesunde Probanden ohne allergische Beschwerden und Allergien. Das gesamte Kollektiv umfasste 156 Testpersonen, davon 131 symptomatische Patienten und 25 Kontrollen.



Abb. 1 Flyer für die Probandenanwerbung.

4.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Probanden mit:
 - Saisonaler oder ganzjähriger Rhinitis ODER
 - Gesunde Kontrollen ohne Rhinitisbeschwerden und allergische Vorerkrankungen
- Aufklärung eines Arztes mit anschließender schriftlicher Einwilligung zur Partizipation an der Studie

Ausschlusskriterien:

- Alter < 18 Jahre, Alter > 45 Jahre
- Vorliegende schwerwiegende Erkrankungen wie Zystische Fibrose, Erkrankungen mit Immunsuppression oder maligne Erkrankungen
- Bereits aufgetretener allergischer Schock
- Schwangerschaft, Stillzeit
- Teilnahme an anderen klinischen Studien < 30 Tagen
- Unfähigkeit zum Erfassen des Umfangs und Tragweite der Studie
- Regelmäßige Einnahme folgender Medikamente, die nicht in der angegebenen Zeit vor den Testungen abgesetzt wurden:
 - Abschwellende Nasentropfen 1 Tag
 - Leukotrienantagonisten und Cromoglycinsäure 2 Tage
 - Antihistaminika 3 Tage
 - Nasale Steroide 7 Tage
 - Orales Kortison 4 Wochen

Die genannten Ausschlusskriterien dienen einerseits dazu, den Einfluss schwerwiegender Komorbiditäten auf die Testungen zu minimieren und um Sekundärerkrankungen zu umgehen, die vermehrt bei Patienten > 45 Jahren zu erwarten sind. Ein weiterer Grund für die Altersbegrenzung lag in der deutlich leichteren Handhabung der Blutentnahme bei ≥ 18 -Jährigen sowie keiner notwendigen Einwilligung durch die Sorgeberechtigten.

4.4 Erste Visite

Die erste Visite diente als Screening aller freiwilligen Testpersonen. Zunächst erfolgte bei allen eine Aufklärung durch einen Arzt und eine anschließende schriftliche Einwilligung in die Studie. Im Rahmen des Screenings wurde ein Anamnesegespräch, die Beantwortung eines Fragebogens rund um die persönliche Gesundheit und anschließend eine fokussierte körperliche Untersuchung, eine Lungenfunktionsuntersuchung sowie ein Prick-Test an der Haut durchgeführt. Alle 156 Probanden, die sich in der ersten Visite vorstellten, erhielten die zuvor aufgezählten Tests und Untersuchungen. Die Befunde wurden papierbasiert in das Worksheet 1 eingetragen (siehe Anhang).

4.4.1 Anamnesegespräch und Fragebogen zur Gesundheit

Das erste Anamnesegespräch beinhaltete Fragen zu Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, ethnischer Herkunft, zum Raucher- und Alkoholstatus sowie die Frage nach Dauer und Einteilung der Rhinitisbeschwerden in saisonal und ganzjährig. Im Weiteren wurden Begleitsymptome aus dem allergischen Formenkreis abgefragt, darunter Konjunktivitis, Asthma, atopische Dermatitis und Urtikaria. Im Anschluss wurde nach weiteren Vorerkrankungen und Vormedikationen gefragt.

Ein nach der International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) modifizierter Fragebogen^{10,89} zur Gesundheit erfasste noch einmal gezielter und detaillierter Informationen zu Lebensqualität, Gesundheit und Schwere der Rhinitisbeschwerden bei allen Teilnehmern (siehe Anhang). Ebenso umfasste er Fragen zur Erwerbssituation, weiteren Vorerkrankungen und ganzjährigen oder saisonalen Symptomen wie beispielsweise pfeifende Atemgeräusche oder trockenen Reizhusten. Bezüglich der Nase wurde insbesondere nach der Schwere der Symptome „verstopfte Nase“, „laufende Nase“, „juckende Nase“ und „Niesen“ gefragt. Dazu sollten die Patienten die Schwere ihrer Beschwerden zum aktuellen Zeitpunkt darstellen. Dies erfolgte unter Zuhilfenahme einer Skala, die von 0 (gar nicht) bis 6 (extrem) reichte und maximal 24 Punkte ergab. Auf einer ähnlichen Skala wurde auch nach okularen allergischen Symptomen gefragt. Dafür wurden die Anzeichen „juckende Augen“, „tränenende Augen“, „wunde Augen“ und „geschwollene Augen“ erfasst. Final wurde nach Medikamenteneinsatz aufgrund allergischer Beschwerden gefragt und dafür gesondert die Angabe der Einnahmehäufigkeit dokumentiert. Mithilfe einer Skala von 0 (keine) bis 6 (mehr als 16-mal), sollten die Patienten einschätzen, wie häufig sie Antihistaminika, Augentropfen, Nasentropfen, kurzwirksame β_2 -Sympathomimetika und Kortisoninhalationen in dieser Saison angewandt hatten. Der maximale Summenscore dafür lag bei 30 Punkten.

4.4.2 Körperliche Untersuchung und Lungenfunktionsuntersuchung

Im Anschluss an die anamnestischen Bestandteile des Screenings erfolgte eine körperliche Untersuchung, die sich vor allem auf den Hals-Nasen-Ohren-Trakt fokussierte. Zunächst wurden Haut und Augen der Probanden inspiziert.

Daraufhin erfolgte eine anteriore Rhinoskopie, bei welcher der Nasen- und Rachenraum sowie die Nasenschleimhaut auf Pathologien begutachtet wurde. Darüber hinaus wurde eine Otoskopie durchgeführt. Abgeschlossen wurde die körperliche Untersuchung durch die Auskultation von Herz und Lungen. Um einen schnellen, nichtinvasiven Überblick über die Lungenfunktion einer Person zu erhalten, bietet sich die Messung der Lungenfunktionsparameter an. Zu diesen Parametern zählen beispielsweise die forcierte Vitalkapazität (FVC), das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde (FEV₁ oder Einsekundenkapazität) und die relative Einsekundenkapazität, auch Tiffeneau-Index genannt (FEV₁/FVC). Die Analyse dieser erfolgte im Bodyplethysmographen JAEGER® MasterScreen Body (CareFusion Germany 234 GmbH, Höchberg, Deutschland). Die Lungenfunktionsparameter wurden durch die dazugehörige Software SentrySuite® aufgezeichnet und ausgewertet. Jeder Proband erhielt eine eigene Nasenklammer und ein Einwegmundstück als Aufsatz für den Bodyplethysmographen. Bei Problemen mit der Messung wurde der komplette Vorgang um eine zweite Messung ergänzt.

4.4.3 Haut-Prick-Test

Der SPT gilt als standardisiertes Verfahren zur Detektion von Sensibilisierungen gegen bestimmte Allergene. Zur Erfassung dieser wurden die Probanden auf 17 Standardallergene (siehe Anhang) getestet. Dazu wurden die Allergenlösungen der Firma Allergopharma (ehemals Merck, Reinbek, Deutschland) und der Firma ALK-Abelló Arzneimittel GmbH (Hamburg, Deutschland) verwendet. Als Positivkontrolle diente eine 0,1 %ige Histaminlösung und als Negativkontrolle eine physiologische 0,9 %ige Kochsalzlösung. Zunächst wurden die Unterarme der Probanden desinfiziert und anschließend die Stellen für die jeweiligen Allergene, unter Beachtung eines ausreichenden Abstandes, in einem Raster markiert. Anschließend wurden die Lösungen in Form von Tropfen neben die vorgesehen Markierungen aufgetragen und mithilfe von Lanzetten durch die Epidermis in die Kutis gebracht. Für jede Allergenlösung wurde eine neue Lanzette benutzt. Eine positive Testreaktion stellte sich als ödematöse Erhabenheit (Quaddel) mit umgebender Rötung (Erythem) dar. Nach 15 Minuten wurde das Testergebnis, durch Ausmessung des Quaddeldurchmessers,

erhoben. Bei einem Durchmesser von ≥ 3 mm galt der Test als positiv. Die Negativkontrolle hingegen sollte keine Quaddel anzeigen. Bei starken Reaktionen und Beschwerden auf den SPT wurde den Probanden ein Gel mit dem Wirkstoff Dimetindenmaleat (Fenistil® Gel 1 mg/g, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München, Deutschland) angeboten.

4.5 Einteilung des Studienkollektivs für die zweite Visite

Auf Grundlage der Screeningergebnisse konnten die Probanden analysiert und in die drei Studiengruppen eingeteilt werden. Von den insgesamt 156 Probanden hatten 131 Rhinitissymptome und 25 waren Kontrollen. Die symptomatischen Patienten wurden zusätzlich gemäß den klinischen Angaben in eine ganzjährige (n = 77) und saisonale (n = 54) Kohorte eingeteilt. Da wir uns in der Studie auf die ganzjährige Rhinitis bei HDM-Allergie konzentrierten, erfolgten keine weiteren Untersuchungen bei den Patienten, die nur an saisonaler Rhinitis litten. Voraussetzung für die Kontrollen war sowohl die Abwesenheit von Rhinitis- oder sonstigen allergischen Beschwerden als auch kein Nachweis einer Sensibilisierung im SPT. Für die Gruppe mit AR mussten ganzjährige Rhinitissymptome bestehen und der SPT eine Sensibilisierung gegen D1 oder D2 anzeigen. Die Patienten durften keine SIT gegen eine der Milbenspezies in den letzten fünf Jahren erhalten haben. Für die Gruppe mit NAR mussten ganzjährige Rhinitissymptome bestehen, der SPT jedoch negativ für ganzjährige Allergene sein. Gemäß diesen Voraussetzungen wurden die Probanden zur zweiten Visite eingeladen. Es erklärten sich 68 Probanden bereit zu einer zweiten Visite, darunter 26 Patienten mit ganzjähriger AR, 22 Patienten mit ganzjähriger Rhinitis und negativem Prick-Test (NAR-Kohorte), sowie 20 Kontrollen. Von diesen mussten weitere fünf Probanden aufgrund des Entzugs der Zustimmung, einer parallelen Teilnahme an einer anderen Studie und einer malignen Erkrankung ausgeschlossen werden. In der finalen Auswertung wurden somit 63 Probanden berücksichtigt, davon 24 mit AR, 21 mit NAR und 18 Kontrollen (siehe Abb. 2).

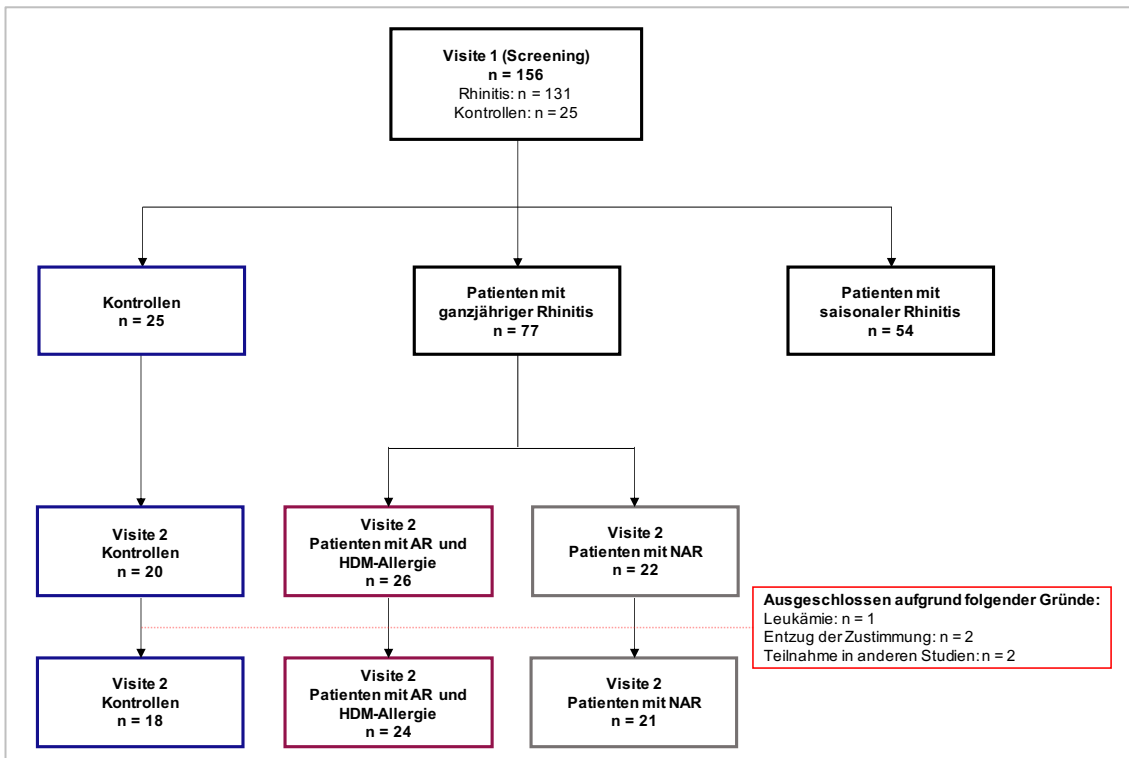


Abb. 2 Studienablauf mit Einteilung in die Studiengruppen AR, NAR und Kontrollen.

Rechts im rot umrandeten Kasten sind die Probanden dargestellt, die nach Einladung zur zweiten Visite ausgeschlossen wurden. Abbildung angelehnt an Eckrich *et al.*⁸⁸

4.6 Zweite Visite

Die zweite Visite fokussierte sich auf Untersuchungen rund um die Differenzierung zwischen AR und NAR und der Suche nach lokalem IgE in der Nasenschleimhaut. Dazu wurde NS gesammelt, Blut abgenommen und ein NPT mit D2 durchgeführt.

4.6.1 Abnahme und Untersuchung des Nasensekrets

Die Abnahme des NS erfolgte zu Beginn der Visite vor dem NPT, um den Einfluss potenzieller Nebenwirkungen zu vermeiden. Nach Inspektion des Nasenraums mit einem Nasenspekulum wurde ein schmaler Watteträger mit einem Durchmesser von 1,0 cm (M+W Select Watterollen mit Zellstoff, Müller & Weygandt GmbH, Büdingen, Deutschland) unterhalb der unteren Nasenmuschel des durchgängigeren Nasenloches platziert und dort für mindestens 15 Minuten belassen. Nach Gewinnung des NS wurden die Watteträger in einer Salivette® (Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht, Deutschland) verschlossen und bei 3000

Umdrehungen für zehn Minuten zentrifugiert (siehe Abb. 3). Das durch den Zentrifugationsprozess gewonnene NS wurde danach bei -80 °C bis zur weiteren Analyse eingefroren. Zur laborchemischen Untersuchung wurden die Proben ins Upper Airways Research Laboratory der Universität Gent geschickt und dort von Prof. Dr. Bachert und seinem Team ausgewertet.



Abb. 3 Versuchsanordnung für die Gewinnung des Nasensekrets.

Oben rechts Einlage des Watteträgers unter die untere Nasenmuschel. Unten links Salivette® inklusive nasensekrethaltigem Watteträger vor Zentrifugation. Unten rechts nach Zentrifugation.

4.6.2 Nasaler Provokationstest mit *Dermatophagoides farinae*

Im Anschluss wurde der NPT mit *Dermatophagoides farinae* gemäß dem kürzlich ausführlicher beschriebenen Standardablauf unseres Labors⁹⁰ durchgeführt und interpretiert. Die nasale Reaktion wurde in dieser Studie mithilfe von zwei Methoden, dem Symptomscore nach Lebel⁹¹ sowie der Messung des PNIF, objektiviert. Diese wurden jeweils vor Beginn der Testung, nach Provokation mit einer Negativlösung und nach Provokation mit der Milbenlösung ermittelt.

Der modifizierte Symptomscore nach Lebel *et al.*⁹² ermittelte einen Wert, welcher die Häufigkeit des Niesens (0–3 Punkte), Ausmaß der Rhinorrhoe (0–2 Punkte), Schwere der nasalen Obstruktion (0–3 Punkte) und möglichen begleitenden Juckreiz an Nase, Gaumen oder Ohr sowie Irritation der Augen (0–3 Punkte) erfasste. Für jeden der genannten Aspekte konnten Punkte vergeben werden, die sich zum Schluss zu einer Summe von maximal 11 Punkten addierten. Ein Score von < 3 war Voraussetzung, um mit der Messung beginnen zu können. Bei

Erreichen eines Scores ≥ 6 wurde die Messung abgebrochen und der Test als positiv bewertet.

Der PNIF wurde mithilfe des Inspiratory Flow Meter In-Check Nasal (Clement Clarke International Ltd., Essex, Vereinigtes Königreich) eruiert. Dieser diente zur Ermittlung der nasalen Durchflussrate und somit zur Objektivierung der nasalen Obstruktion, gemessen auf einer Skala von 30–370 L/min. Vor Beginn der Provokation wurden ein paar Testläufe zur Übung und Handhabung mit dem Gerät gemacht. Die Bestimmung des PNIF erfolgte, indem der Proband maximal expirierte, den Mund schloss, das Gerät bei aufrechter Körperposition luftdicht um Mund und Nase legte und dann forciert maximal durch die Nase inspizierte. Um eine einheitliche Erfassung der Werte zu erlangen, wurde die Messung unter Zuhilfenahme des Untersuchers vollzogen. Dazu gab dieser einerseits die Anweisungen und stellte andererseits, durch Ablage seiner Hand am Hinterkopf als Widerlager, einen korrekten, festen und luftdichten Sitz der Maske sicher. Die PNIF-Messungen und die Erfassung des Symptomscores erfolgten vor Provokation, nach Applikation der Negativlösung und nach Provokation mit der Milbenlösung. Es wurden jedes Mal drei Werte erfasst und der höchste später als geltend bewertet. Als positiv galt ein Abfall von $> 40\%$.

Die für die Untersuchung notwendigen Provokationslösungen mit D2 (708 *Dermatophagoides farinae*) kamen von der Firma Allergopharma (ehemals Merck, Reinbek, Deutschland). Bei Erhalt der Lösungen lagen diese als gefriergetrocknetes Lyophilisat mit Mannitol in Gewindeflaschen vor, welches vor Applikation erst wieder in Lösung gebracht werden musste. Das lyophilisierte Allergen wurde mit 5 ml steriler physiologischer Kochsalzlösung unter vorsichtigem Umschwenken aufgelöst. Die daraus entstandene Lösung hatte eine Dosis von 5000 Allergeneinheiten (AE)/ml und stellte die stärkste Provokationsstufe dar. Ein Hub dieser Provokationslösung enthielt ungefähr 0,04–0,05 ml und galt als Provokationsdosis mit 400 AE. Bei dieser Studie wurde auf mehrere Stufen verzichtet und als Provokation einmalig die Höchstdosis appliziert. Nach jeder vollzogenen Score-Ermittlung wurde dem Probanden die Möglichkeit gegeben sich die Nase zu schnäuzen. Als Negativkontrolle diente physiologische Kochsalzlösung mit Phenolkonservierung. Die Applikation erfolgte mit Pumpdosiersprays.

Der Ablauf des NPT gestaltete sich wie folgt: Zuerst wurde ein Baseline-Score für Lebel und PNIF ermittelt. Um eine potenzielle Beeinflussung durch eine Überempfindlichkeit der Nase auf den Aerosolreiz auszuschließen, wurde nach Ermittlung der Baseline-Scores zuerst die Negativkontrolle getestet. In jedes Nasenloch wurde ein Hub appliziert und davor darauf hingewiesen, dass der Proband aufrecht saß, den Kopf leicht nach hinten gekippt hatte und bei Erhalt des Sprühstoßes die Lösung nicht einatmete. Nach zehn Minuten wurden Symptomscore und PNIF erneut ermittelt und anschließend in jedes Nasenloch ein Hub der Provokationslösung mit D2 gesprüht. Dies entsprach der Stufendosis des Allergens von 400 AE. Nach weiteren zehn Minuten wurden die finalen Symptom- und PNIF-Scores ermittelt. Für Probanden mit starker nasaler Reaktion auf das Allergen, gab es nach Beendigung der Testung die Möglichkeit, ein abschwellendes Nasenspray mit dem Wirkstoff Xylometazolinhydrochlorid (Otriven® 0,1 %, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München, Deutschland) zu benutzen.

4.6.3 Laboranalyse

Zum Abschluss der Visite zwei erfolgte eine Blutentnahme (10 ml). Die Blutserumproben wurden nach Zentrifugation (bei 3000 Umdrehungen für zehn Minuten) mit Pseudonymen versehen und bei -80 °C aufbewahrt. Die weitere Untersuchung erfolgte dann, ebenso wie die des NS, im Upper Airways Research Laboratory der Universität Gent durch das Team von Prof. Bachert. Dort erfolgte die Analyse der pseudonymisierten Proben auf gesIgE, sIgE-D1 und sIgE-D2 unter Verwendung des UniCAP Systems (Thermo Fisher Scientific-ImmunoDiagnostics, Groot-Bijgaarden, Belgien). Dabei lag das Detektionslimit für die IgE-Werte aus dem Serum bei 0,1 kU/L und für die IgE-Werte aus dem NS bei 0,2 kU/L. Für die Berechnungen wurden daher alle Serumwerte unterhalb des Detektionslimits auf 0,05 kU/L und alle NS-Werte unterhalb des Detektionslimits auf 0,1 kU/L gesetzt.

4.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit den Programmen Microsoft® Excel 2016 für Mac (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA), GraphPad Prism 7 und 8 für Mac OS X (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA) sowie SPSS Version 19.0 (IBM, Chicago, Illinois, USA). Als statistisch signifikant galten alle p-Werte $\leq 0,05$. Unter Anwendung des D'Agostino & Pearson Tests, Shapiro-Wilk Tests und Kolmogorov-Smirnov Tests wurden die untersuchten Parameter auf Normalverteilung getestet. Die Streuungsmaße normalverteilter Werte wurden als Mittelwert (*engl.* mean) und Standardabweichung (*engl.* standard deviation, SD), nicht-normalverteilter Werte als Median und Spannweite (*engl.* range) angegeben. Für den Vergleich zwischen den Gruppen wurde bei normalverteilten Werten eine Varianzanalyse (*engl.* analysis of variance, ANOVA) durchgeführt, bei nicht-normalverteilten Werten der nicht-parametrische Kruskal-Wallis-Test und der Mann-Whitney-U-Test. Zum Vergleich nominalskalierten Daten wurde der Fisher-Freeman-Halton's Test verwendet. Die Korrelationen zwischen PNIF-Werten, Lebel-Score und slgE wurden unter Zuhilfenahme des Rangkorrelationstests nach Spearman berechnet. Die Auswertung erfolgte unter statistischer Beratung des Instituts für Biostatistik und Mathematische Modellierung des Universitätsklinikums Frankfurt am Main.

5 Ergebnisse

Ein Teil der Ergebnisse wurde bereits in einem internationalen Publikationsorgan veröffentlicht,⁸⁸ bei der ich als eine von zwei Erstautoren geführt werde. Alle in dieser Dissertation sowie in der Publikation vorkommenden Ergebnisse entstammen alleinigen meinen Berechnungen. Für bereits publizierte Abbildungen und Tabellen wird auf diese Veröffentlichung hingewiesen. Für die unten aufgeführten bereits publizierten Einzelergebnisse wird zugunsten einer besseren Lesbarkeit auf die Referenz⁸⁸ verzichtet.

5.1 Screeningergebnisse und Einteilung in Studiengruppen

Insgesamt wurden 156 Probanden (w = 113, m = 43) im Screening befragt und untersucht. Diese teilten sich auf in 131 Patienten mit Rhinitissymptomen (w = 91, m = 40) und 25 Kontrollen ohne Allergianamnese (w = 22, m = 3). Bei 82,69 % aller Probanden (n = 129/156) handelte es sich um Studierende. Von den gescreenten Probanden hatten 66,67 % (n = 104/156) einen positiven SPT. Bei den symptomatischen Patienten wiesen 74,05 % (n = 97/131) eine Sensibilisierung im SPT auf. Dabei zeigte sich bei 8,25 % (n = 8/97) eine Monosensibilisierung und bei 91,75 % (n = 89/97) eine Polysensibilisierung. Die Häufigkeitsverteilung der positiv getesteten Allergene bei Patienten mit Rhinitisbeschwerden ist in Abb. 4 dargestellt.

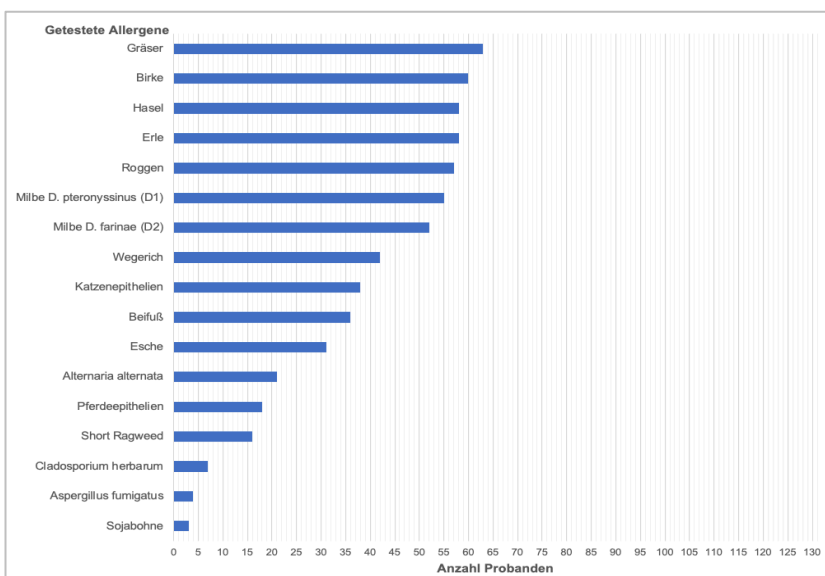


Abb. 4 Häufigkeitsverteilung der Sensibilisierungen gegen bestimmte Allergene bei allen Patienten mit saisonalen oder ganzjährigen Rhinitisbeschwerden.

Zur Einteilung in saisonal oder ganzjährig wurden sowohl der ausgefüllte Fragebogen als auch die Ergebnisse des Anamnesegesprächs berücksichtigt. Insgesamt beklagten 77 Patienten ganzjährige Rhinitisbeschwerden mit oder ohne saisonale Betonung der Symptome und 54 Patienten gaben allein saisonal auftretende Symptome an. Da der Fokus der Studie auf Patienten mit ganzjährigen Rhinitisbeschwerden und einer möglichen Allergie gegen HDM lag, wurden die 54 Patienten mit isoliert saisonalen Beschwerden von den weiteren Untersuchungen der Studie ausgeschlossen.

Bei 55 von 77 Patienten mit ganzjährigen Rhinitisbeschwerden konnte im SPT eine Sensibilisierung gegen mindestens ein Allergen nachgewiesen werden und bei 22 Testpersonen zeigte der SPT keinerlei Sensibilisierung. Die häufigsten Allergene waren die Milbenspezies D1 und D2 mit 44,16 % (n = 34/77) bzw. 41,56 % (n = 32/77), gefolgt von Gräsern, Wegerich und Hasel, die bei je 40,26 % der Patienten (n = 31/77) zu finden waren. Somit zeigten 45,45 % (n = 35/77) der Kohorte mit ganzjährigen Beschwerden eine Sensibilisierung gegen eine der HDM-Spezies. Bezüglich weiterer ganzjähriger Allergene wiesen 24,68 % (n = 19/77) eine Sensibilisierung gegen Katzenepithelien, 14,29 % (n = 11/77) gegen Pferdeepithelien, 16,88 % (n = 13/77) gegen *Alternaria alternata* und je 3,9 % (n = 3/77) gegen *Cladosporium herbarum* und *Aspergillus fumigatus* auf.

Von den Patienten mit positivem SPT und ganzjähriger Symptomatik zeigten 20 % (n = 11/55) jedoch keine Sensibilisierung für die getesteten ganzjährigen Allergene. Diese wurden daher anschließend gemeinsam mit den 22 Patienten mit ganzjährigen Rhinitissymptomen und ausschließlich negativem SPT zur Gruppe der Patienten mit ganzjähriger NAR zugeteilt. Aus dieser Kohorte mit 33 Patienten erklärten sich 22 bereit an Visite zwei teilzunehmen. Von den 35 Patienten mit ganzjährigen Beschwerden und nachgewiesener HDM-Allergie erschienen 26 zur zweiten Visite. Bei den Kontrollen wurden initial 20 für die Untersuchungen der Visite zwei in Erwägung gezogen, da bei fünf Testpersonen trotz fehlender Symptomatik eine Sensibilisierung im SPT festgestellt werden konnte. Insgesamt wurden somit 68 Probanden, 43,59 % der gesamten Studienpopulation, zu einer zweiten Visite mit Folgeuntersuchungen eingeladen.

In der finalen Auswertung wurden 63 Probanden (40,38 % aller Probanden) berücksichtigt (siehe Abb. 2).

5.2 Charakteristika der Studiengruppen

18 Kontrollen ohne Allergiesymptome (Alter: 22,39 ± 1,91 Jahre), 24 Patienten mit AR und HDM-Allergie (Alter: 23,92 ± 3,99 Jahre) und 21 Patienten mit ganzjähriger NAR (Alter: 24,19 ± 3,34 Jahre) wurden final ausgewertet.

Tabelle 2: Charakteristika der Studiengruppen.

	Kontrollen	AR + HDM	NAR
Probanden [Anzahl]	n = 18	n = 24	n = 21
Geschlecht [Anzahl, w = weiblich, m = männlich]	w = 15, m = 3	w = 16, m = 8	w = 17, m = 4
Alter [Jahre]	22,39 ± 1,91	23,92 ± 3,99	24,19 ± 3,34
FVC [% Soll]	99,63 ± 10,38	101,45 ± 10,99	98,24 ± 10,34
FEV ₁ [% Soll]	97,94 ± 11,66	95,77 ± 11,92	96,62 ± 10,60
FEV ₁ /FVC [%]	85,41 ± 6,77	81,91 ± 8,88	85,08 ± 7,78
Serum gesIgE [kU/L]	24,89 (2,15–74,70)	207,56 (15,27–4868,00) ***/*	21,93 (2,23–621,17)
Serum sIgE-D1 [kU/L]	0,05 (0,05–0,32)	27,99 (0,11–311,48) ****	0,05 (0,05–1,47)
Serum sIgE-D2 [kU/L]	0,05 (0,05–0,36)	33,22 (1,47–447,80) ****	0,05 (0,05–1,59)

Bei Alter und Lungenfunktionsparameter Angabe von Mean ± SD. Bei Serum IgE-Werten Angabe von Median und Range. ***/*: p ≤ 0,001 im Vergleich zu Patienten mit NAR und p ≤ 0,0001 im Vergleich zu Kontrollen; ****: p ≤ 0,0001 im Vergleich zu Kontrollen und Patienten mit NAR. Tabelle angelehnt an Eckrich *et al.*⁸⁸

Wie in Tabelle 2 aufgezeigt, waren die Gruppen altersentsprechend verteilt mit einem höheren Anteil weiblicher Probanden in allen Gruppen (66,67–83,33 %). Obwohl der Anteil weiblicher Probanden höher war, gab es jedoch keinen

signifikanten Unterschied in Bezug auf die Verteilung der Geschlechter zwischen den drei Studiengruppen. Bei 88,89 % der Probanden ($n = 56/63$) aus den drei Studiengruppen handelte es sich um Studierende. Die restlichen Teilnehmer arbeiteten entweder Teilzeit oder Vollzeit. Im Hinblick auf die Lungenfunktion der Probanden konnte kein Unterschied der Lungenfunktionsparameter FVC, FEV₁ und Tiffeneau-Index zwischen den Gruppen festgestellt werden. Kein Proband zeigte eine Beeinträchtigung der Lungenfunktion, die zu Ausschluss aus der Studie geführt hätte.

Im SPT zeigte sich bei allen Patienten mit AR eine Polysensibilisierung. Es waren 95,83 % ($n = 23/24$) der Patienten mit AR gegen beide getesteten HDM Spezies sensibilisiert. Bei 83,33 % ($n = 20/24$) der Patienten zeigte sich zusätzlich eine Sensibilisierung gegen saisonale Allergene. Lediglich 16,67 % ($n = 4/24$) litten an einer isolierten HDM-Allergie. Bei fünf AR-Patienten zeigte sich zusätzlich eine Sensibilisierung gegen *Alternaria*, *Cladosporium* und/oder *Aspergillus* und 14 AR-Patienten wiesen eine Sensibilisierung gegen Pferd und/oder Katze auf. In der Gruppe der ganzjährigen NAR zeigten 23,81 % ($n = 5/21$) eine Sensibilisierung gegen saisonale Allergene. Davon wies ein Patient eine positive Reaktion auf Gräserpollen mit einer Quaddel von 8 mm und eine weitere Person einen positiven SPT gegen Eschepollen mit einer Quaddel von 7 mm auf. Alle weiteren NAR-Patienten zeigten lediglich geringe Reaktionen knapp über dem Schwellenwert zwischen 3 mm und 4 mm ohne klinischen Zusammenhang zur Saison. Keiner der NAR-Patienten wies eine Sensibilisierung im SPT gegen HDM auf. Die Kontrollen zeigten keinen positiven SPT gegen HDM oder eines der weiter getesteten Allergene.

Der Vergleich des Allergielabors zeigte, dass Patienten mit AR im Vergleich zu Kontrollen ($p \leq 0,0001$) und Patienten mit NAR ($p \leq 0,001$) im Serum signifikant höhere gesIgE-Spiegel aufwiesen. Hinsichtlich des sIgE-D1 und sIgE-D2 im Serum (siehe Abb. 5) zeigten sich bei den AR-Patienten ebenfalls signifikant höhere Konzentrationen ($p \leq 0,0001$) im Vergleich zu Kontrollen und NAR. Die Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied des gesIgE, sIgE-D1 und sIgE-D2 zwischen Kontrollen und Patienten mit NAR.

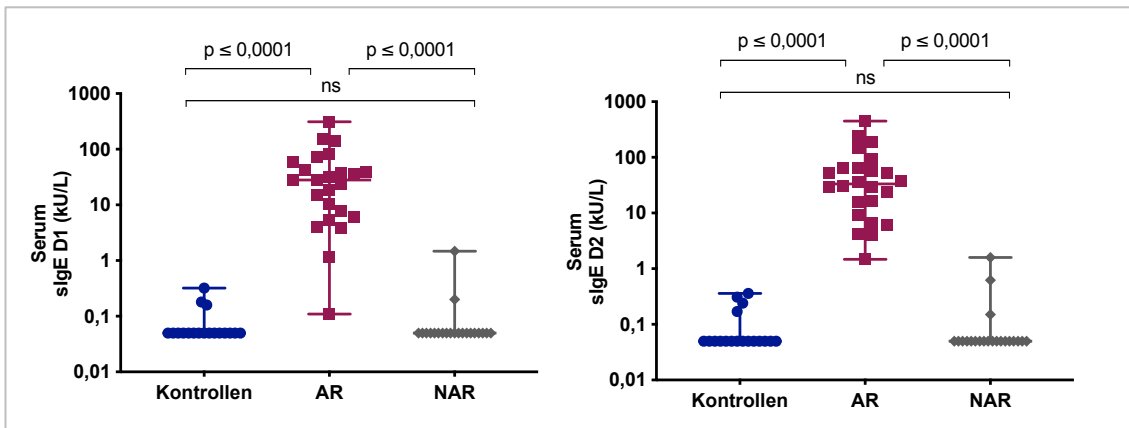


Abb. 5 Vergleich des sIgE-D1 und sIgE-D2 im Serum.

Dargestellt in \log_{10} . Testverfahren: Kruskal-Wallis-Test. Abbildung angelehnt an Eckrich *et al.*⁸⁸

5.3 Klinische Beschwerden, Komorbiditäten und Medikamenteneinnahme

Durch einen von den Probanden selbst auszufüllenden Fragebogen sowie mithilfe des Anamnesegesprächs erfassten wir den Beginn der Erkrankung, die Ausprägung der nasalen Symptomatik und mögliche weitere allergische Beschwerden, die sich in Form von Konjunktivitis, Asthma oder auch atopischer Dermatitis äußern können. Zusätzlich erfragten wir, ob weitere Vorerkrankungen bestehen und ob Medikamente für diese Vorerkrankungen oder allergischen Beschwerden eingenommen werden.

Die mediane Dauer der ganzjährigen rhinitischen Beschwerden lag in der Gruppe der AR-Patienten bei 9 Jahren (Range: 2–25 Jahre) und bei den NAR-Patienten bei 5 Jahren (Range: 0–20 Jahre). Mithilfe eines Summenscores wurde ermittelt, inwieweit das Leben und die Lebensqualität der Patienten durch die nasalen Symptome verstopfte, laufende und juckende Nase sowie Niesen beeinträchtigt wurde. Dieser wurde von allen bis auf einen AR-Patienten ausgefüllt. Der Nasensummscore lag sowohl bei AR- als auch bei NAR-Patienten im Median bei 11 von 24 Punkten (Range: 6–21 Punkte bzw. 6–20 Punkte), sodass kein signifikanter Unterschied bestand. Beide Gruppen wiesen jedoch einen signifikanten Unterschied im Nasensummscore im Vergleich zu Kontrollen auf ($p \leq 0,0001$). Der mediane Nasensummscore der Kontrollen lag bei 0 Punkten (Range: 0–5 Punkte). Die Lebensbeeinträchtigung durch die einzelnen

Symptome ist in Abb. 6 A-D dargestellt. Diese unterschied sich nicht signifikant zwischen Patienten mit AR und NAR, jedoch signifikant ($p \leq 0,0001$) im Vergleich zu Kontrollen.

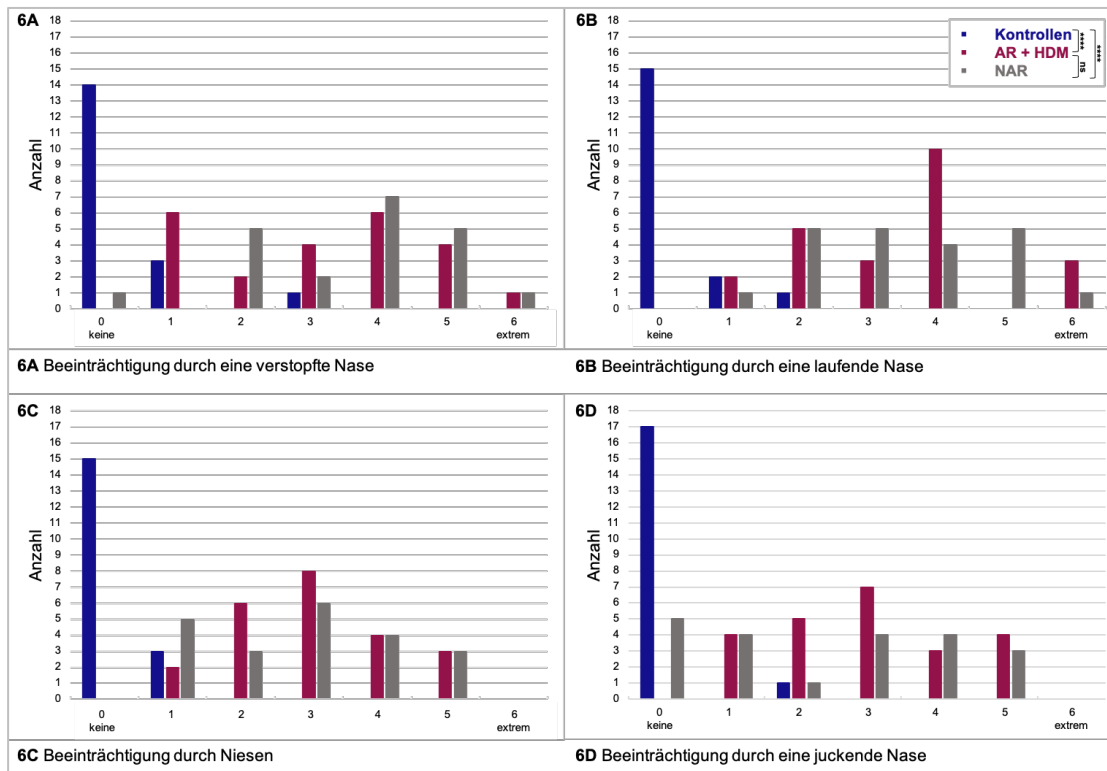


Abb. 6 Beeinträchtigung der Lebensqualität und des Alltags durch nasale Symptome.

Abgebildet sind die einzelnen Symptome „verstopfte Nase“ (A), „laufende Nase“ (B), „Niesen“ (C) und „juckende Nase“ (D). Die Beeinträchtigung der jeweiligen Symptome konnte zwischen 0 und 6 angegeben werden. Dargestellt sind jeweils die Anzahl der Personen aus den Gruppen AR, NAR und Kontrollen, die ein bestimmtes Ranking vornahmen. Die Summenwerte wurden mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests verglichen. ****: $p \leq 0,0001$; ns: nicht signifikanter Unterschied. Abbildung angelehnt an Eckrich *et al.*⁸⁸

Bezüglich des Medikamenteneinsatzes konnten die Fragebögen von 18/24 AR-Patienten, 15/21 NAR-Patienten und 18/18 Kontrollen aufgrund vollständiger Angaben ausgewertet werden. Die Ergebnisse des Summenscores zum Medikamenteneinsatz und die Unterteilung in die einzelnen Medikamente sind in Tabelle 3 dargestellt. Der Medikamenten-Summenscore von Patienten mit AR ($p \leq 0,001$) und NAR ($p \leq 0,05$) unterschied sich signifikant von den Kontrollen. Unter zusätzlicher Berücksichtigung des Anamnesegesprächs und weiterer Einzelangaben aus den Fragebögen, gaben insgesamt 14/24 AR-Patienten den Gebrauch von oralen Antihistaminika und 12/24 AR-Patienten den Einsatz von abschwellenden Nasentropfen oder -sprays an. Bei den NAR-Patienten ergab

sich unter diesen Voraussetzungen, dass insgesamt 4/15 Patienten orale Antihistaminika und 11/15 Patienten abschwellende Nasentropfen oder -sprays für ihre Beschwerden einsetzen würden. Alle NAR-Patienten, die Antihistaminika einnahmen, hatten einen komplett negativen SPT. Die 9/11 NAR-Patienten, die Nasentropfen einsetzten, hatten ebenfalls keine Sensibilisierung im SPT.

Tabelle 3: Dauer und Summenscores Rhinitissymptome und Medikamenteneinnahme.

	Kontrollen	AR + HDM	NAR
Dauer ganzjähriger Rhinitissymptome [in Jahren]	-	9 (2–25)	5 (0–20)
Summenscore nasale Symptome	0 (0–5)	11 (6–21) ****	11 (6–20) ****
Summenscore Medikamenteneinnahme	0 (0–2)	5 (0–25) ***/ns	1 (0–18) *
Einsatz von Antihistaminika	0 (0 %)	9 (50 %) ***/ns	2 (13,33 %) ns
Einsatz von Augentropfen	0 (0 %)	4 (22,22 %)	3 (20 %)
Einsatz von Nasentropfen	1 (5,56 %)	9 (50 %)	7 (46,67 %)
Einsatz von kurzwirksamen β 2-Mimetika	0 (0 %)	3 (16,67 %)	1 (6,67 %)
Einsatz von inhalativem Kortison	0 (0 %)	2 (11,11 %)	1 (6,67 %)

Dauer und Summenscores: Angabe von Median (und Range). Medikamenteneinsatz: Angabe von Probandenanzahl (und prozentualen Probandenanteil der jeweiligen Gruppe). ****: $p \leq 0,0001$ im Vergleich zu Kontrollen; ***/ns: $p \leq 0,001$ im Vergleich zu Kontrollen und nicht signifikant im Vergleich zu NAR; *: $p \leq 0,05$ im Vergleich zu Kontrollen; ns: nicht signifikant im Vergleich zu Kontrollen. Tabelle angelehnt an Eckrich *et al.*⁸⁸

Zusätzlich zu den nasalen Symptomen äußerten 33,33 % ($n = 8/24$) der AR-Patienten, dass sie an Konjunktivitis und je 20,83 % ($n = 5/24$), dass sie an Asthma, atopischer Dermatitis und spontan auftretenden Urtikaria leiden würden. Zwei Patienten mit AR berichteten darüber hinaus über Kreuzallergien zu Äpfeln und Nüssen. Bei den NAR-Patienten äußerten 33,33 % ($n = 7/21$) an Konjunktivitis, 4,76 % ($n = 1/21$) an Asthma, 14,29 % ($n = 3/21$) an atopischer Dermatitis und 19,05 % ($n = 4/21$) an Urtikaria zu leiden. Keiner der Kontrollen klagte über derartige Symptome.

5.4 IgE im Nasensekret

Bei 8/63 Proben (= 12,7 %) konnte nach Zentrifugation der eingelegten Watteträger kein NS-Überstand gewonnen werden, sodass die Evaluation des nasalen IgE in der Gruppe der AR-Patienten bei 87,5 % (n = 21/24), in der Gruppe der NAR-Patienten bei 80,95 % (n = 17/21) und bei den Kontrollen bei 94,44 % (n = 17/18) erfolgte. Von den 55 eingesandten NS-Proben konnten alle auf gesIgE analysiert werden. Bei vier AR-Patienten, drei NAR-Patienten und zwei Kontrollen war jedoch die Menge des gesammelten NS zu gering, um sIgE-D1 und sIgE-D2 zu detektieren. Somit erhielten wir für 73,02 % aller Patienten (n = 46/63, 17 AR-Proben, 14 NAR-Proben und 15 Kontroll-Proben) sIgE-D1 und sIgE-D2 im NS. Wie in Abb. 7 bis 9 dargestellt, gab es signifikante Unterschiede ($p \leq 0,0001$) im gesIgE, sIgE-D1 und sIgE-D2 zwischen den Gruppen. Es gab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des gesIgE und des sIgE zwischen Kontrollen und Patienten mit NAR. Von den Patienten mit AR und HDM-Allergie wiesen 16/17 (= 94,12 %) sIgE für HDM oberhalb des Cut-off-Wertes auf. Im Gegensatz dazu konnte weder bei NAR-Patienten noch bei Kontrollen sIgE für eine der beiden untersuchten HDM-Spezies im NS nachgewiesen werden.

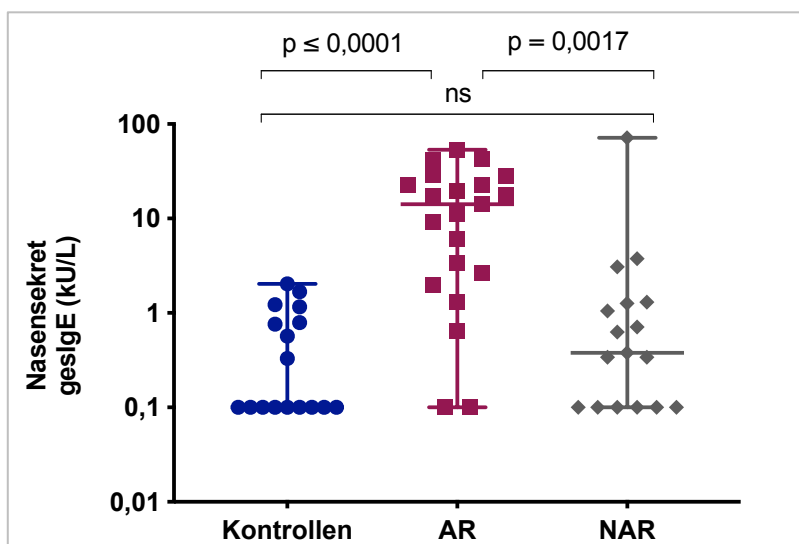


Abb. 7 Vergleich des gesIgE im Nasensekret.

Dargestellt in \log_{10} . Testverfahren: Kruskal-Wallis-Test. Abbildung angelehnt an Eckrich *et al.*⁸⁸

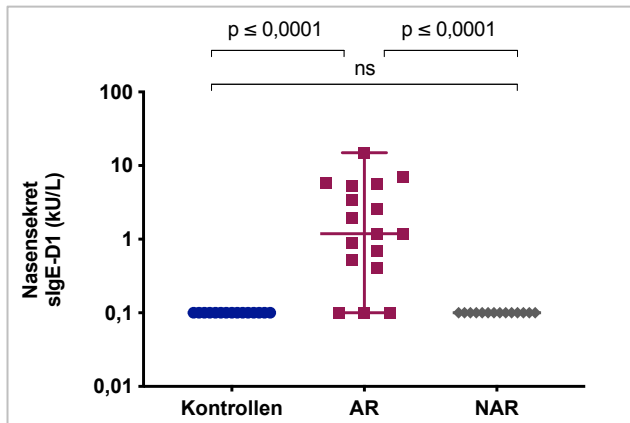


Abb. 8 Vergleich des sIgE-D1 im Nasensekret.

Dargestellt in \log_{10} . Testverfahren: Kruskal-Wallis-Test. Abbildung angelehnt an Eckrich *et al.*⁸⁸

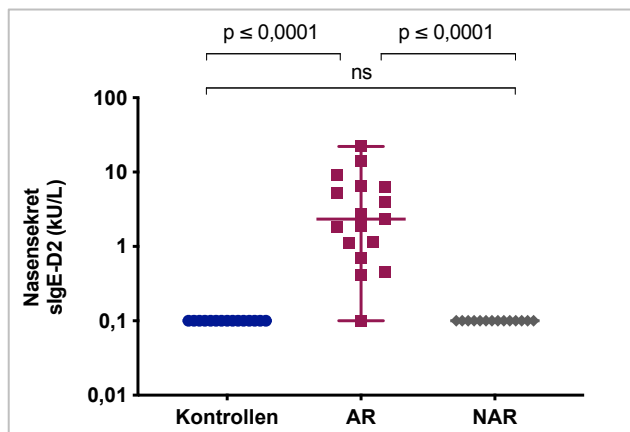


Abb. 9 Vergleich des sIgE-D2 im Nasensekret.

Dargestellt in \log_{10} . Testverfahren: Kruskal-Wallis-Test. Abbildung angelehnt an Eckrich *et al.*⁸⁸

Der Median des gesIgE im NS lag bei den AR-Patienten bei 14,13 kU/L (Range: 0,1–53,57 kU/L), bei den NAR-Patienten bei 0,38 kU/L (Range: 0,1–71,86 kU/L) und bei den Kontrollen bei 0,1 kU/L (Range: 0,1–2,04 kU/L). Der Median des sIgE-D1 im NS lag bei den AR-Patienten bei 1,19 kU/L (Range: 0,1–14,93 kU/L), bei den NAR-Patienten bei 0,1 kU/L (Range: 0,1–0,1 kU/L) und bei den Kontrollen bei 0,1 kU/L (Range: 0,1–0,1 kU/L). Der Median des sIgE-D2 im NS lag bei den AR-Patienten bei 2,34 kU/L (Range: 0,1–22,14 kU/L), bei den NAR-Patienten bei 0,1 kU/L (Range 0,1–0,1 kU/L) und bei den Kontrollen bei 0,1 kU/L (Range: 0,1–0,1 kU/L).

5.5 Nasaler Provokationstest mit *Dermatophagoides farinae*

Der NPT wurde in allen Gruppen durchgeführt (siehe Abb. 10). Bei drei Patienten mit AR und einem Patienten mit NAR wurde der NPT nach Evaluation des Baseline-Scores abgebrochen, da entweder der Lebel-Score einen Wert ≥ 3 hatte, kein PNIF von mindestens 50 L/min erreicht werden konnte oder Kontraindikationen für die Durchführung des NPT vorlagen. Nach der initialen Provokation mit Kochsalzlösung wurden sieben Patienten mit AR, ein Patient mit NAR und eine Kontrolle aufgrund einer unspezifischen Reaktion auf Kochsalz mit einer PNIF-Abnahme von $> 20\%$ oder einem Lebel-Score von ≥ 3 ausgeschlossen. Nach der anschließenden Provokation mit D2 reagierten 13 Patienten mit AR entweder mit einem Lebel-Score von ≥ 6 Punkten oder einer Abnahme des PNIF von $> 40\%$, welches als positive Reaktion gewertet wurde. Keine der Kontrollen oder Patienten mit NAR zeigten eine positive Reaktion auf die Provokation mit HDM, wie in Tabelle 4 gezeigt.

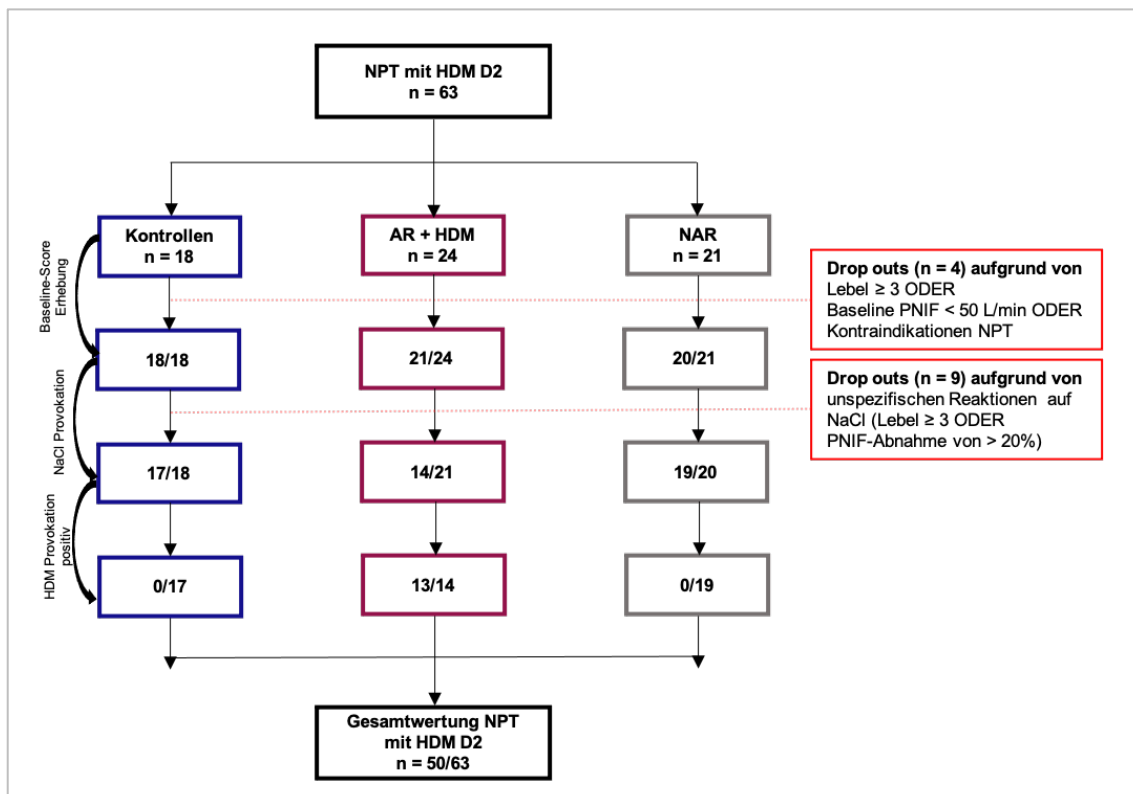


Abb. 10 Flussdiagramm NPT mit D2.

Tabelle 4: Ergebnisse des NPT mit D2.

	Kontrollen	AR + HDM	NAR
Lebel-Score \geq 6 nach Provokation mit HDM	0/17	11/14	0/19
PNIF Abfall nach HDM-Provokation $>$ 40 %	0/17	10/14	0/19
Lebel-Score \geq 6 <u>und</u> PNIF Abfall $>$ 40 %	0/17	8/14	0/19
Lebel-Score \geq 6 <u>oder</u> PNIF Abfall $>$ 40 %	0/17	13/14	0/19
Lebel-Score nach HDM-Provokation [Median und Range]	0 (0–2)	7,5 (4–10)	2 (0–5)
PNIF-Abfall/Anstieg nach HDM-Provokation [L/min, Median und Range]	0 (+20 – -30)	-70 (-30 – -145) ****/***	-10 (+30 – -60) ns
PNIF-Abfall/Anstieg nach HDM-Provokation [% , Median und Range]	0 (+20 – -15,79)	-55,85 (-19,05 – -100) ****/***	-7,14 (+25 – -40) ns

Anzahl der positiv getesteten Probanden angegeben. Das „+“ zeigt einen Anstieg des PNIF nach HDM-Provokation an, das „-“ einen Abfall des PNIF nach HDM-Provokation. ****/***: $p \leq 0,0001$ im Vergleich zu Kontrollen, $p \leq 0,001$ im Vergleich zu NAR-Patienten; ns: nicht signifikanter Unterschied im Vergleich zu Kontrollen. Tabelle angelehnt an Eckrich *et al.*⁸⁸

Der mediane Lebel-Score lag nach Milbenprovokation bei AR-Patienten bei 7,5 Punkten (Range: 4–10 Punkte), bei NAR-Patienten bei 2 Punkten (Range: 0–5 Punkte) und bei Kontrollen bei 0 Punkten (Range: 0–2 Punkte). Der mediane PNIF lag vor Applikation der Milben-Provokationslösung bei AR-Patienten bei 135 L/min (Range: 90–220 L/min), bei NAR-Patienten bei 130 L/min (Range: 90–250 L/min) und bei Kontrollen bei 150 L/min (Range: 100–190 L/min). Nach der Milbenprovokation lag er bei AR-Patienten bei 60 L/min (Range: 0–170 L/min), bei NAR-Patienten bei 100 L/min (Range: 60–270 L/min) und bei Kontrollen bei 150 L/min (Range: 90–200 L/min). Die mediane PNIF-Abnahme nach Milbenprovokation bei Patienten mit AR lag somit bei 70 L/min bzw. 55,85 % (Range: Abnahme zwischen 30–145 L/min bzw. 19,05–100 %). Bei NAR-Patienten lag die mediane Abnahme im PNIF bei 10 L/min bzw. 7,14 % (Range: Anstieg um 30 L/min bzw. 25 % bis Abnahme um 60 L/min bzw. 40 %). Kontrollen zeigten im Median keine Veränderung des PNIF nach Milbenprovokation (Range: Anstieg um 20 L/min bzw. 20 % bis Abnahme um 30 L/min bzw. 15,79 %). Sowohl die absolute als auch die prozentuale PNIF-Abnahme unterschied sich zwischen AR-Patienten und Kontrollen ($p \leq 0,0001$) sowie zwischen Patienten mit AR und NAR ($p \leq 0,001$) signifikant. Es ließ sich

jedoch kein signifikanter Unterschied des PNIF-Abfalls nach HDM-Provokation zwischen Kontrollen und NAR-Patienten feststellen (siehe Abb. 11).

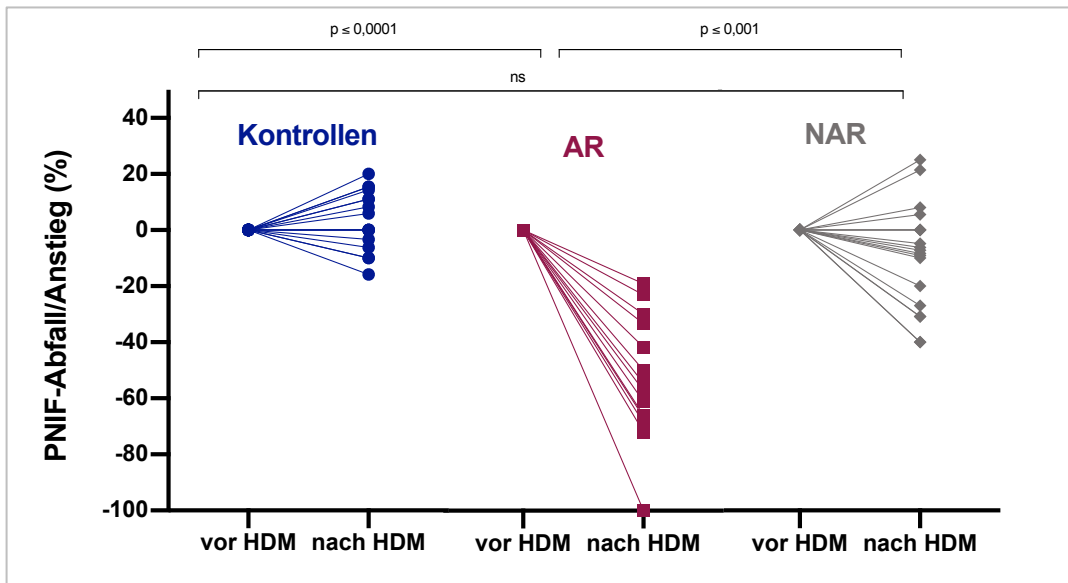


Abb. 11 Vergleich des prozentualen PNIF-Abfalls/Anstiegs nach NPT.
Testverfahren: Kruskal-Wallis-Test.

5.6 Korrelationen zwischen NPT, sIgE-D1 und sIgE-D2 aus NS und Serum

Es zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen dem im NS gemessenen sIgE-D1 ($r = -0,59$, $p \leq 0,01$) und sIgE-D2 ($r = -0,65$, $p \leq 0,01$) und der Reaktion im NPT, gemessen anhand der PNIF-Abnahme. Höhere sIgE-D1 und sIgE-D2-Werte waren daher mit einer höheren Abnahme des PNIF nach HDM-NPT verbunden. Die Werte für nasales sIgE-D1 ($r = 0,62$, $p \leq 0,01$) und sIgE-D2 ($r = 0,69$, $p \leq 0,01$) korrelierten ebenfalls signifikant mit dem Lebel-Symptomscore. Je höher das sIgE im NS, desto höher war der ausgewertete Lebel-Score nach dem NPT.

Zudem konnte eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem sIgE-D1 im NS und im Serum gemessen werden ($r = 0,77$, $p \leq 0,0001$). Gleiches fand sich für die Korrelation zwischen sIgE-D2 im NS und Serum ($r = 0,89$, $p \leq 0,0001$).

6 Diskussion

6.1 Überblick

Bei PubMed lassen sich zum Thema „local allergic rhinitis“ inzwischen unzählige Artikel und Studien finden.⁹³ Es herrschen jedoch große Differenzen bezüglich der Prävalenzangaben zur LAR unter zuvor als NAR oder IR klassifizierten Patienten. Diese reichen von 0 % bis zu teilweise 62,5 % und variieren in Abhängigkeit geografischer und demografischer Gegebenheiten.^b In einer 2017 veröffentlichten großen systematischen Übersichtsarbeit von Hamizan *et al.*⁹⁷ wurden 46 Studien ausgewertet, die die nasale Reaktivität von Patienten mit AR und NAR mittels NPT untersucht hatten. Die Auswertung ergab, dass 24,7 % der NAR-Patienten eine lokale allergische Reaktion im NPT aufwiesen.⁹⁷ Einige weitere Studien dokumentierten den Anteil an LAR unter allen Rhinitis-Patienten auf 7,7–25,7 %.^{15,76,94} Dabei beruhte die Diagnosestellung vor allem auf einem positiven NPT bei gleichzeitig negativem SPT und sIgE im Serum sowie seltener auf dem Nachweis von sIgE im NS.⁷⁷

Während in Spanien¹⁵, Polen⁷⁶, China⁹⁸ und vielen weiteren Ländern bereits einige Studien zur Erforschung der LAR durchgeführt wurden, sind Arbeiten zu diesem Thema in Deutschland rar. Primäres Ziel dieser Studie war es aus diesem Grund, den Anteil an LAR bei Patienten mit ganzjähriger Rhinitis sowie das Vorkommen lokalen sIgEs gegen HDM in der Nasenschleimhaut bei Patienten mit ganzjähriger AR oder NAR sowie Kontrollen zu untersuchen. Als Vergleichsvariablen wählten wir die Ausprägung der klinischen Symptomatik, gekoppelt mit diagnostischen Verfahren wie dem SPT, gesIgE, sIgE-D1 und sIgE-D2 in Serum und NS sowie dem NPT mit D2. Aus einer Gruppe von insgesamt 156 freiwilligen Testpersonen konnten dazu 21 Patienten mit ganzjähriger NAR herausgefiltert, untersucht und deren Ergebnisse mit denen von 24 AR-Patienten mit HDM-Allergie sowie 18 Kontrollen verglichen werden. Während sich die klinische Symptomatik der NAR- und AR-Patienten sehr ähnelte, wies keiner der NAR-Patienten nasales sIgE gegen HDM oder eine positive Reaktion im NPT gegen D2 auf. Im Gegensatz dazu zeigten 94,12 % der

b 32,33,67-69,71,73,74,76,86,94-96

untersuchten AR-Proben erhöhtes sIgE-D1 oder sIgE-D2 im NS und auch der NPT war bei 92,86 % positiv. Somit konnten wir oben genannte Angaben anderer Autoren nicht bestätigen und mussten für diese Studie eine Prävalenz der LAR unter den NAR-Patienten von 0 % feststellen.

6.2 Diskussion der Methoden und Ergebnisse

Im ersten Schritt unserer Studie wurden Testpersonen angeworben, die entweder an saisonaler oder ganzjähriger Rhinitis litten, sowie Kontrollen ohne derartige Symptomatik oder Allergianamnese. Die Akquise dieser 156 Testpersonen erfolgte mittels öffentlicher Ausschreibungen und nicht wie in anderen Studien beispielsweise durch Auswahl eines HNO- oder Allergologie-Zentrums oder vorhandenen Datenbanken.^{15,76,99} Aufgrund dessen bestand die gesamte Studienkohorte aus vorher nicht ausgewählten Personen mit rhinitischen Symptomen sowie gesunden Kontrollen. Davon erwarteten wir eine geringstmögliche Verzerrung der Stichprobe und eine gute Charakterisierung der LAR-Prävalenz bei Patienten mit chronischer Rhinitis. Allerdings erhielt durch die Art der Ausschreibung, die zu einem Großteil über soziale Medien und Plattformen der Goethe-Universität Frankfurt erfolgte, wiederum eine relativ junge Kohorte. Von allen gescreenten Teilnehmenden waren 82,69 % Studierende, von den 63 final ausgewerteten Teilnehmenden 88,89 %.

Insgesamt hatten wir eine finale Studienpopulation von 63 Probanden. Im Gegensatz dazu konnten in der spanischen Studie von Rondón *et al.*⁷¹ zur PNAR und PAR und auch in weiteren Studien zur Prävalenz der LAR dieser sowie anderer Arbeitsgruppen^{15,74,76,94} deutlich größere Studienpopulationen untersucht werden. Aus unseren ursprünglich 156 Testpersonen, die am Screening teilnahmen, konnten letztlich nur 40,38 % ausgewertet werden. Dies lässt sich unter anderem dadurch erklären, dass ursprünglich unselektioniert nach Patienten mit rhinitischen Beschwerden gesucht wurde. Erst im zweiten Schritt wurden die 54 Teilnehmer mit ausschließlich saisonalen Beschwerden aussortiert, da wir uns auf ganzjährige Symptome mit Fokus auf HDM-Allergie konzentrieren wollten. Da zwischen erster und zweiter Visite zum Teil mehrere Monate vergingen und die Probanden in einigen Fällen nicht mehr erreichbar waren oder weitere Untersuchungen ablehnten, erklärten sich von den 77

Patienten mit ganzjähriger Symptomatik nur 48 für weitere Untersuchungen bereit. Von diesen wurden 45 gemeinsam mit den 18 Kontrollen letztlich in die finale Auswertung inkludiert.

Das durchschnittliche Alter lag bei uns in allen Gruppen zwischen 22,39 und 24,19 Jahren. Der Anteil weiblicher Testpersonen lag mit 66,67–83,33 % deutlich höher als der männlicher Testpersonen. Den höchsten Anteil Frauen hatten Kontrollen mit 83,33 % und NAR-Patienten mit 80,95 %. Auch in den Studien von Molgaard *et al.*⁴⁴, Segboer *et al.*⁴⁵, Bozek *et al.*⁷⁶ und Rondón *et al.*^{15,71} zeigte sich eine Vorherrschaft weiblicher Patienten mit 51,6–63 % bei AR-Patienten und 52,1–69,3 % bei NAR-Patienten. Bei LAR-Patienten zeigte sich die weibliche Dominanz mit 78,2 % noch deutlicher,¹⁵ während NARES-Patienten eine weitgehend ausgeglichene Geschlechterverteilung zeigten (m = 47 %, w = 53 %).⁹⁵ Das durchschnittliche Alter von AR-Patienten lag dabei zwischen 27,1–29,4 Jahren, bei NAR-Patienten zwischen 28,8–41,83 Jahren, bei LAR-Patienten zwischen 25,9–29,51 Jahren und von NARES-Patienten bei 29 Jahren.^{15,44,76,95} Ein Grund dafür, dass unsere Kohorte etwas jünger als die in vergleichbaren zuvor genannten Studien war, liegt vermutlich sowohl an unseren Einschlusskriterien, die nur Probanden zwischen 18–45 Jahren zuließen, als auch an der Art der Ausschreibung. Mögliche Gründe für den deutlich höheren Anteil weiblicher Probanden könnten, abgeleitet von einer Studierendenbefragung der Goethe-Universität Frankfurt von 2017/18, zudem im höheren Gesamtanteil weiblicher Studierender als auch an deren höherer Bereitschaft zur Teilnahme an Studien oder Befragungen liegen.¹⁰⁰

Das Andauern der Rhinitisbeschwerden zwischen AR- und NAR-Patienten unterschied sich bei uns nicht signifikant. AR-Patienten litten im Median seit 9 Jahren, NAR-Patienten seit 5 Jahren an ganzjähriger Rhinitis. Der mediane Erkrankungsbeginn lag bei AR-Patienten bei 15,5 Jahren (Range: 0–32 Jahre) und bei NAR-Patienten bei 18 Jahren (Range 6–26 Jahre) und unterschied sich nicht signifikant voneinander. In der Studie von Rondón *et al.*⁷¹ lag die durchschnittliche Krankheitsdauer bei Patienten mit PAR bei 8 ± 6 Jahren und bei PNAR bei 7 ± 5 Jahren und unterschied sich ebenfalls nicht signifikant voneinander. Der Beginn der Erkrankung wurde dort mit durchschnittlich 21 ± 15 (PAR) bzw. 32 ± 18 Jahren (PNAR) angegeben.⁷¹ Beim späteren Vergleich von

LAR-, AR- und NAR-Patienten zeigte sich, dass LAR- und AR-Patienten bei Krankheitsbeginn durchschnittlich eher jünger waren (20,93 bzw. 17,99 Jahre) als NAR-Patienten (36,2 Jahre).¹⁵ Auch bezüglich des Aspektes, wie viele Jahre die Rhinitisbeschwerden schon andauern, zeigte sich eine statistisch signifikante Differenz zwischen AR- und NAR- sowie LAR- und NAR-Patienten. Die LAR-Kohorte demonstrierte eine durchschnittliche Dauer von 8,57 Jahren, die AR-Gruppe von 10,02 Jahren und die NAR-Gruppe von 5,89 Jahren.¹⁵ Ein ähnliches Muster für die Altersverteilung zwischen der NAR-, AR- und LAR-Gruppe zeigte sich auch bei Bozek *et al.*⁷⁶ Keine statistisch signifikanten Unterschiede konnten sie jedoch bei der Rhinitisdauer aufzeigen.⁷⁶

Wie auch bereits in einigen Studien unserer Arbeitsgruppe^{10,101} erfolgte die Erfassung der nasalen und okularen Symptome sowie des Medikamentenverbrauchs mithilfe eines nach ISAAC⁸⁹ modifizierten Fragebogens. In diesem Punkt fehlt es leider an direkter Vergleichbarkeit zu anderen Studien, da diese unter anderem visuelle Analogskalen (VAS)¹⁵, den totalen nasalen Symptom-score (TNSS)⁷¹ oder ausschließlich Anamnesegespräche⁴⁴ zur Evaluation nasaler, okulärer oder sonstiger Symptome nutzten. Ähnlich wie auch die Abfrage der Symptome in unserer Studie beinhaltet der TNSS Fragen zu den vier Symptomen Juckreiz, Niesen, Rhinorrhoe und nasale Obstruktion. Der Nasensummscore unterschied sich in Übereinstimmung mit Ergebnissen früherer Untersuchungen nicht signifikant zwischen unseren Patienten mit AR und NAR.^{15,71} Jedoch herrschten signifikante Unterschiede zwischen AR und Kontrollen sowie NAR und Kontrollen. In beiden symptomatischen Gruppen lag der Nasensummscore im Median bei 11 Punkten. Dementgegen lag er bei Kontrollen bei 0 Punkten. Diese Ergebnisse waren zu erwarten und stärkten die Aussagekraft der Gruppeneinteilung. Bei Rondón *et al.*⁷¹ erfolgte die Erhebung der Frequenz und Schwere rhinitischer Beschwerden mithilfe des TNSS. In der Gruppe der PAR lag er bei $7,88 \pm 2,7$ und bei PNAR bei $7,75 \pm 2,8$ Punkten und unterschied sich damit ebenfalls nicht signifikant voneinander.⁷¹ Sowohl AR- als auch NAR-Patienten waren laut unserer Studie am meisten durch die nasale Obstruktion sowie Rhinorrhoe geplagt, jedoch mit nur geringem Abstand zur juckenden Nase und Niesen. Weder für die einzelnen Symptome noch für den Gesamtscore waren signifikante Unterschiede zwischen NAR und AR

festzustellen. Bei Molgaard *et al.*⁴⁴ äußerten AR-Patienten eher Niesen und NAR-Patienten eher eine nasale Obstruktion und Rhinorrhoe. Niesen und Rhinorrhoe wurden bei Rondón *et al.*⁷¹ von PAR-Patienten und Niesen bei PNAR-Patienten als häufigste Symptome angegeben. In Studien mit LAR-Patienten äußerten diese nasalen Juckreiz¹⁵, Rhinorrhoe^{15,72} und Niesen⁷² als häufigste Symptome. Während LAR- und AR-Patienten bei Rondón *et al.*¹⁵ ein sehr ähnliches Symptomprofil aufwiesen, unterschied sich das von LAR- und NAR-Patienten signifikant.

Konjunktivitis zeichnete sich in unserer Studie mit 33,33 % bei AR- und NAR-Patienten als häufigste Komorbidität ab. Dahingegen war bei 20,83 % unserer AR-Patienten ein zusätzliches Asthma gegeben, welches sich nur bei 4,76 % der NAR-Patienten zeigte. Auch bei Rondón *et al.*⁷¹ konnte sich die Konjunktivitis als häufigste Komorbidität bei PNAR- und PAR-Patienten in 48 bzw. 43 % zeigen. Asthma war jedoch in den dortigen allergischen und nicht-allergischen Gruppen im Gegensatz zu unserer Studie ähnlich häufig vertreten. In ihrer Prävalenzstudie von 2012 zeigte sich bei 64,5 % der Teilnehmenden mit LAR, 61,9 % mit AR und 50 % mit NAR eine Konjunktivitis als Nebendiagnose.¹⁵ Asthma konnte sich dort in 30,9 % der LAR-Patienten, 38,5 % der AR-Patienten und 18,8 % der NAR-Patienten zeigen. Auch in einer großen Studie⁷⁶ mit an chronischer Rhinitis leidenden polnischen Patienten gaben 61 % der AR-Gruppe, 46,8 % der LAR-Gruppe und 17,2 % der NAR-Gruppe zusätzlich eine Konjunktivitis an. Asthma lag bei 38 % der AR-Patienten, 35 % der LAR-Patienten und 16 % der NAR-Patienten vor.⁷⁶

Laut Rondón *et al.*¹⁵ kann der typische LAR-Patient als junge (< 30 Jahre alt), nicht-rauchende Frau beschrieben werden, welche häufig zusätzlich von Konjunktivitis und Asthma betroffen ist. Ähnliche Attribute konnten dort jedoch auch AR-Patienten,¹⁵ in weiteren Studien auch NAR-Patienten, zugeordnet werden.^{11,44,45} Auch in unserer Kohorte war der Großteil der AR- und NAR-Patienten ebenso vergleichbar jung, weiblich und von Konjunktivitis betroffen. Allerdings zeigte sich in unseren Auswertungen ein deutlich höherer Anteil an Rauchern in der NAR-Kohorte (42,86 %) als in der AR-Kohorte (20,83 %). Ein Punkt, in denen sich die Ergebnisse unserer NAR-Gruppe eher mit denen von Segboer *et al.*⁴⁵ deckte, war das Vorkommen von Asthma, welches

bei uns nur bei einem NAR-Patienten (= 4,76 %) zu finden war. Bei Segboer *et al.*⁴⁵ zeigte sich Asthma signifikant häufiger bei Patienten mit AR als mit NAR (17,1 % bzw. 8,3 %). Folglich ist festzuhalten, dass sich unsere AR- und NAR-Patienten im Hinblick auf Alter, Geschlechterverteilung, Komorbiditäten, Lungenfunktion, Symptombdauer und Schwere statistisch nicht signifikant voneinander unterschieden und, wie zuvor beschrieben, ähnliche Merkmale wie die LAR- und AR-Patienten vergleichbarer Studien aufwiesen.^{15,71}

Als Standardmethode zum Screening auf eine Sensibilisierung wählten wir den SPT. Wir orientierten uns dafür an bekannten und standardisierten Verfahrensabläufen sowie Bewertungskriterien.^{2,24,25,102} Im zweiten Schritt der Studie nach Zuteilung in die drei Studiengruppen erfolgte zudem die Messung des gesIgE und sIgE im Serum. Auch dies gilt heutzutage als Standardmethode zur Objektivierung einer Sensibilisierung gegen bestimmte Allergene.^{1,2,9,25,27} Dabei ist jedoch anzumerken, dass Ergebnisse von SPTs sowie von IgE-Testungen im Serum lediglich eine Sensibilisierung anzeigen und anschließend im Kontext der klinischen Symptomatik beurteilt werden müssen.^{2,30,31,103,104} Die klinische Relevanz einer Sensibilisierung kann sich ferner in Abhängigkeit vom Quaddel-durchmesser der verschiedenen Allergene unterscheiden.¹⁰⁵ Zudem könnte der Nachweis von sIgE im NS trotz negativem SPT auf eine schlechte Qualität der SPT-Lösungen oder eine unterschiedliche Eindringtiefe der Lanzette zurückgeführt werden. Aus diesem Grund wurde in den meisten Studien und ebenso bei uns zusätzlich sIgE aus dem Serum gemessen, um die systemische Atopie zu verifizieren oder zu verwerfen.

In der DEGS1 zeigte sich, dass fast 50 % der untersuchten deutschen Probanden (7025 ausgewertete Blutproben) gegen mindestens ein Allergen im Serum sensibilisiert waren.³⁰ Wie auch bereits in einer Studie von Blomme *et al.*³¹ von 2013 dargestellt, entsprach die Anzahl sensibilisierter Probanden nicht gleich der Anzahl klinisch symptomatischer Personen. Während dort 40,3 % einen positiven SPT aufwiesen, zeigte sich die klinische Diagnose einer AR nur bei 30,9 % der Probanden.³¹ In unserer Studie zeigte sich ebenfalls bei 28 % (n = 7/25) klinisch gesunder Probanden ohne Rhinitissymptome eine Sensibilisierung im SPT. Diese Probanden wurden aufgrund des positiven SPT von der zweiten Visite ausgeschlossen. Auch in der Gruppe mit ausschließlich saisonalen Beschwerden

zeigte sich im SPT bei 31/54 Patienten eine zusätzliche Sensibilisierung gegen ganzjährige Allergene ohne entsprechende Klinik. Einige Studien deuten darauf hin, dass asymptotische Sensibilisierungen ein Risikofaktor für die spätere Entwicklung einer AR sein können.^{106,107} Andersherum war nur bei 74,05 % unserer klinisch symptomatischen Patienten (n = 97/131) eine Sensibilisierung im SPT gegen mindestens ein Allergen zu sehen.

Wir fokussierten uns aufgrund der Häufigkeit von Hausstaubmilbenallergien sowie der Tatsache, dass in einigen Studien^{15,72,74} zur AR und LAR HDM als häufigster Trigger ausgemacht werden konnte, auf die im SPT vorkommenden Spezies *Dermatophagoides pteronyssinus* und *farinae* und führten Messungen des sIgE in Serum und NS gegen diese zwei Milbenarten durch. Dabei zeigten 95,83 % der AR-Patienten im SPT eine positive Reaktion auf beide Milbenarten und nur ein Patient auf lediglich eine Spezies. Dahingegen war keine positive Reaktion gegen D1, D2 oder weitere perenniale Allergene in der NAR-Kohorte zu sehen. Wie erwartet waren gesIgE, sIgE-D1 und sIgE-D2 im Serum nur in der AR-Gruppe im Sinne einer adäquaten Allergiekonstellation erhöht. Alle 24 AR-Patienten wiesen positives sIgE-D1 und sIgE-D2 im Serum mit einem medianen Wert von 27,99 kU/L bzw. 33,22 kU/L auf. Sowohl die Kontrollen als auch die NAR-Patienten demonstrierten für beide Milbenarten jeweils mediane sIgE Werte von 0,05 kU/L. Die Unterschiede zwischen AR und NAR sowie zwischen AR und Kontrollen waren dabei statistisch signifikant ($p \leq 0,0001$), wohingegen kein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollen und NAR-Patienten bestand. In einer Studie von Campo *et al.*¹⁰⁸ war ebenso nur bei Patienten mit AR eine signifikante Erhöhung des sIgE-D1 im Serum im Gegensatz zu LAR-Patienten und Kontrollen zu sehen mit einem medianen Wert von 37,15 kU/L (Range: 7,72–100 kU/L). All unsere Patienten mit AR und HDM-Sensibilisierung im SPT hatten auch sIgE im Serum gegen eine der beiden Milbenarten. Allerdings zeigte sich dafür lediglich eine moderate positive Korrelation zwischen der SPT-Quaddel und dem Serum sIgE-D1 bei AR-Patienten ($r = 0,43$, $p \leq 0,01$) und eine sehr schwache, nicht signifikante positive Korrelation zwischen der SPT-Quaddel und dem Serum sIgE-D2 ($r = 0,14$). Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Rondón *et al.*³³ eine Diskrepanz zwischen der Sensibilisierung mittels SPT und im Serum. Lediglich 77 % der

untersuchten allergischen Personen hatten zusätzlich zum positiven SPT auch eine Sensibilisierung im Serum gegen Gräserpollen und/oder *Olea europea*.³³ Dies steht in einer Linie mit Untersuchungen von Bousquet *et al.*¹⁰⁹, die ebenfalls in einer Studie mit 11.000 Testpersonen feststellen konnten, dass SPT und IgE im Serum nicht zu den gleichen Sensibilisierungsprävalenzen führen und daher sorgfältig kombiniert werden sollten. Abschließend ist festzuhalten, dass sich bei uns eine gute Übereinstimmung der SPT-Ergebnisse für HDM mit den Serumergebnissen finden ließ.

Im Laufe der Zeit haben sich viele verschiedene Methoden zur Gewinnung und Analyse von NS ergeben und je nach zu erforschendem Aspekt etabliert.²⁷ Diese reichen von nasalen Lavagen^{71,72} über die Einlage von Watteträgern¹¹⁰ und Sinuspacks²⁶ bis hin zu nasalen Biopsien⁶⁷. Zur Untersuchung des NS bedienten wir uns der direkten Gewinnung mittels in die Nase eingelegter Watteträger, welche anschließend in einer Salivette[®] zentrifugiert, unverdünnt eingefroren und im Anschluss im Upper Airways Research Laboratory der Universität Gent durch das Team von Prof. Dr. Bachert analysiert wurden. Diese und ähnliche Methoden hatten sich bereits in anderen Studien^{26,95,111} sowie Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe¹¹⁰ als nicht-invasiv und gut praktikabel erwiesen.

Es wiesen 94,12 % (n = 16/17) unserer AR-Patienten mit ausreichender NS-Menge nasales IgE-D1 und IgE-D2 oberhalb des Cut-off-Wertes von 0,35 kU/L auf. In einer Studie von Powe *et al.*⁶⁷ konnte in den nasalen Biopsien von PAR-Patienten in 6/11 Fällen IgE gegen HDM und 7/11 Fällen IgE gegen Gräserpollen gefunden werden. Somit zeigte sich jedoch bei 3/11 (= 27,27 %) dieser allergischen Patienten kein IgE im NS. Auch in einer Studie von Rondón *et al.*³³ von 2008 zeigten aus der allergischen Kontrollgruppe 20 % der Gräserallergiker und 16,67 % der Allergiker gegen *Olea europea* kein IgE im NS. In einer weiteren Rondón-Studie⁷¹ von 2007 konnte bei 7/30 (= 23,33 %) PAR-Patienten kein IgE-D1 im NS festgestellt werden. Bei Krajewska-Woitys *et al.*⁷⁴ zeigte sich hingegen bei allen Patienten mit ganzjähriger AR, positivem SPT und IgE-D1 im Serum auch IgE dafür im NS, welches unseren Ergebnissen ähnelt.

Da in unserer Studie nur bei einem der AR-Patienten (= 5,88 %) mit ausreichend NS kein sIgE nachweisbar, kann von einer guten Sensitivität unserer Messung ausgegangen werden. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass hierbei nur 55 NS-Proben (= 87,3 %) an das Upper Airways Research Laboratory versandt wurden, da acht Watteträger wenig bis kein NS-Zentrifugat lieferten. Für alle eingesandten NS-Proben erhielten wir Ergebnisse für das gesIgE, jedoch nur bei 83,64 % (n = 46/55) Ergebnisse für das sIgE gegen HDM. Gründe dafür können eine teilweise nicht ausreichende Sekretmenge, bedingt durch beispielsweise zu trockene Schleimhäute oder zu große nasale Obstruktion, sowie auch Auswirkungen durch Probenversand und Lagerung darstellen. Demnach können bezüglich des sIgE im NS nur für 46/63 Probanden (= 73,02 %) Aussagen gemacht werden. Es könnte zudem spekuliert werden, dass das Vorhandensein von sehr niedrigen sIgE-Spiegeln im NS aufgrund mangelnder Sensitivität unserer Messmethode zu falsch negativen Ergebnissen in der NAR-Gruppe geführt haben könnte. Da wir allerdings deutlich erhöhte sIgE-Konzentrationen im NS der AR-Patienten aufzeigen konnten und somit bei diesen eine Sensitivität der sIgE-Messung im NS von 94,12% erreichen konnten, betrachten wir eine Zuordnung der negativen Testergebnisse zu methodischen Fehlern als höchst unwahrscheinlich. Zudem erfolgten die laboratorischen Analysen in einem der weltweit renommiertesten allergologischen Labore, welche mit der Erforschung des nasalen IgE schon viele Jahre Erfahrung und Expertise besitzen.¹¹¹

Wie bereits angedeutet konnten wir trotz allergiesuggestiver HDM-Anamnese überraschenderweise bei keinem der Patienten mit NAR sIgE-D1 oder sIgE-D2 im NS nachweisen. Dies galt auch für die Kontrollen. Bei AR-Patienten lag das sIgE-D1 und sIgE-D2 im Median bei 1,19 bzw. 2,34 kU/L (Maximum bis 14,93 bzw. 22,14 kU/L), bei NAR-Patienten und Kontrollen für beide Spezies jeweils bei 0,1 kU/L und somit unterhalb der Nachweisgrenze der auswertenden Geräte. Die Unterschiede des gesIgE, sIgE-D1 und sIgE-D2 zwischen AR- und NAR-Patienten waren dabei statistisch signifikant ($p \leq 0,0001$). Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich dagegen zwischen Kontrollen und NAR-Patienten. Auch bei Campo *et al.*¹⁰⁸ waren die Unterschiede zwischen Kontrollen und LAR-Patienten nicht statistisch signifikant. Diese verglichen das

NS von 20 AR- und 14 LAR-Patienten sowie 16 Kontrollen mithilfe einer in die untere Nasenmuschel eingebrachten festen Phase eines ImmunoCap für D1.¹⁰⁸ Der mediane Wert des nasalen sIgE-D1 lag dort bei AR-Patienten bei 0,565 kU/L (Maximum bis 2,328 kU/L), bei 0,110 kU/L (Maximum 0,152 kU/L) in der Gruppe der LAR-Patienten und bei 0,115 kU/L (Maximum 0,120 kU/L) bei Kontrollen.¹⁰⁸ Sie wählten für ihre Methode einen Positivitäts-Cut-off-Wert von 0,145 kU/L. In einer Studie von López *et al.*⁷² zeigten sich ebenfalls keine Unterschiede des nasalen sIgE-D1 zwischen LAR-Patienten und Kontrollen.

Eine große Diskrepanz herrscht jedoch im Vergleich zu einigen anderen Studien, welche teilweise sIgE im NS von NAR- oder IR-Patienten demonstrieren konnten. Bei Powe *et al.*⁶⁷ war in den Nasenbiopsien von 3/10 IR-Patienten sIgE gegen Gräserpollen zu finden, jedoch nicht gegen HDM. Keiner der 12 Kontrollen wies dort lokales IgE auf. In einer Studie von Rondón *et al.*⁷¹ konnte ebenfalls bei 6/50 Patienten mit PNAR (= 12 %) sIgE-D1 mittels nasaler Lavage ($0,1 \pm 0,3$ kU/L) nachgewiesen werden. Allerdings war das sIgE der PAR-Gruppe ($0,6 \pm 1,3$ kU/L) signifikant höher als in der PNAR-Gruppe. Auch in weiteren Studien ihrer Arbeitsgruppe zeigte sich bei 7/32 Patienten mit IR (= 21,87 %) sIgE gegen Gräserpollen und/oder *Olea europea* im NS.³³ Bei den Kontrollen zeigte sich kein sIgE. Klimek *et al.*⁹⁶ beschrieben 2015 zwei als NAR-eingeordnete Patienten, welche sIgE gegen *Alternaria alternata* im NS aufwiesen. Eine polnische Studie von 2017 präsentierte bei 25 % der symptomatischen Patienten mit negativem SPT und Serum IgE positives nasales sIgE gegen D1, *Alternaria alternata* oder Katzenhaare.⁷⁴ Diese Patienten stuften sie aufgrund des zusätzlich positiven NPT als LAR ein. Das sIgE-D1 lag bei LAR-Patienten bei $2,05 \pm 0,76$ kU/L und bei AR-Patienten bei $1,99 \pm 0,67$ kU/L.⁷⁴

Es wird anhand dieser Ergebnisse deutlich, dass die Entdeckung des lokalen nasalen IgE deutlich variiert und von vielen Einflussfaktoren, wie beispielsweise der Methode zur Gewinnung des NS, der zu untersuchenden Population und Allergene, Zeitpunkt der Messung und Klima abhängig ist. Während Rondón *et al.*^{71,72} in früheren Studien eher niedrige Sensitivitäten für die Messung des nasalen sIgE zur Entdeckung einer LAR von 22–25 % feststellen konnten, konnten Campo *et al.*¹⁰⁸ in ihrer Studie von 2018 die Sensitivität durch direkte Einlage der festen Phase eines ImmunoCap für D1 in die untere Nasenmuschel

auf 42,86 % erhöhen. Die Sensitivität für die Entdeckung einer AR mittels nasalem sIgE lag in dieser Studie bei 75 % mit einer Spezifität von 100 %.¹⁰⁸ Diesbezüglich muss hinzugefügt werden, dass die nasale Lavage in einigen dieser Studien zum Einsatz kam, welche durch ihren Verdünnungseffekt die Empfindlichkeit im Vergleich zur Gewinnung von Nasenflüssigkeit direkt aus der Nasenhöhle verändert.^{71,72,26,112} Meng *et al.*⁹⁸ und Krajewska-Wojtys *et al.*⁷⁴ konnten in ihren Untersuchungen Detektionsraten von > 90 % aufzeigen, sodass die nasale sIgE-Messung dort als Definitionskriterium einer LAR angewandt werden konnte. Meng *et al.*⁹⁸ benutzten Sinuspacks mit einer Methode nach Watelet *et al.*²⁶, Krajewska-Wojtys *et al.*⁷⁴ wendeten die nasale Lavage an. Auch bei Berings *et al.*¹¹¹, die das nasale sIgE gegen verschiedene Milbenspezies von allergischen und gesunden Probanden untersuchten, konnte für die Messung des sIgE im NS eine deutlich höhere Sensitivität erreicht werden. Sie wendeten Filterscheiben, Sinuspacks und Ohrschaumstoffträger zur Sekretsammlung an und untersuchten diese mithilfe eines angepassten Microarray-Allergenchips. Somit konnten sie für erstere beiden eine Spezifität von 100 % und eine Sensitivität von 90 bzw. 87 % erreichen.¹¹¹

Ein weiterer wichtiger Aspekt in der Untersuchung des NS scheint zudem der Zeitpunkt der Messung zu sein. Einige Studien lieferten Hinweise dafür, dass das sIgE im NS in den 24 Stunden nach NPT ansteigt.^{70,72,74,98} Im Jahr 2007 untersuchten López *et al.*⁷² an einer Gruppe aus 40 Patienten mit LAR gegen D1 sowie 50 Kontrollen die Früh- und Spätreaktionen im NPT. Dabei wurden die Reaktionen unter Zuhilfenahme von inflammatorischen Mediatoren, gesIgE und sIgE im NS analysiert.⁷² Auch Rondón *et al.*⁷⁰ untersuchten in einer 2009 veröffentlichten Studie das Verhalten der Konzentrationen von Tryptase, sIgE und ECP nach NPT mit Gräserpollen bei Patienten mit LAR. Wie auch in der Studie von López *et al.*⁷² konnte sich bei Rondón *et al.*⁷⁰ nachweisen lassen, dass die maximale Konzentration von Tryptase 15 Minuten nach Provokation erreicht wird, während ECP und sIgE bis zum letztgemessenen Wert nach 24 Stunden weiter anstiegen und dort ihr Maximum fanden. Meng *et al.*⁹⁸ sammelten das NS mittels Einlage eines Schwamms vor und unmittelbar nach Durchführung des NPT. Sie untersuchten das gewonnene NS auf die Gesamtproteinmenge, ECP, Histamin, Leukotrien C4 sowie sIgE-D2. Dabei konnten sie einen signifikanten

Anstieg zuvor beschriebener Mediatoren von vor zu nach dem NPT bei LAR-Patienten nachweisen.⁹⁸ Duarte Ferreira *et al.*¹¹³ konnten hingegen keinen signifikanten Unterschied bezüglich des nasalen sIgE vor und nach NPT nachweisen. Das sIgE aus dem NS wurde in unserer Studie nach ausreichender Akklimatisierung der Teilnehmenden in den Räumlichkeiten und vor Beginn des NPT gemessen. Wir wollten damit einer möglichen Verfälschung und Irritation der Nasenschleimhaut vorbeugen und konnten wie bereits erläutert damit deutlich erhöhte Konzentrationen an sIgE im NS der AR-Patienten finden.

Es mutet an, dass der Nachweis des nasalen sIgE somit zwar eine gute Spezifität, für manche Methoden und Kohorten allerdings nur eine niedrige Sensitivität aufweist.^{33,70,71} Des Weiteren erscheint die Messung aktuell noch nicht ausreichend standardisiert zu sein. Es besteht eine zu große Variabilität der Messmethoden sowie keine Einheitlichkeit bezüglich des Zeitpunktes der Messung, sodass sie noch keinen Einzug in die Diagnostik im Klinikalltag gefunden hat.⁷⁷ Zusätzlich kann sIgE sowohl im Serum als auch im NS lediglich eine Sensibilisierung anzeigen und muss nicht zwingend mit der klinischen Relevanz korrelieren.⁷⁷ Gelardi *et al.*⁸⁶ konnten beispielsweise 2016 auch bei gesunden, asymptomatischen Patienten sIgE in der Nasenschleimhaut nachweisen. In ihrer Studie zeigte sich interessanterweise sIgE gegen Zypresse, Olive, Gräser, *Parietaria* und HDM nicht nur bei Patienten mit AR, sondern auch bei Patienten mit NAR und vor allem in 50 % der Kontrollen. Diese Erkenntnisse deuteten sie daher eher als Hinweis für eine spontane Immunantwort, sodass nasales sIgE nicht als Beweis einer lokalen Allergie angeführt werden sollte.⁸⁶

Unsere Resultate in Bezug auf fehlendes nasales sIgE bei NAR-Patienten stimmen daher eher mit denen von Becker *et al.*⁹⁵ überein. Diese untersuchten das NS von Patienten mit NARES unter Anwendung eines modernen ImmunoCAP-Allergen-chips.⁹⁵ Ähnlich zu unserer Studie, wurde das NS dort mittels Watteträger gesammelt, zentrifugiert und anschließend unverdünnt analysiert, welches eine gute Vergleichbarkeit schafft. Bei keinem der 19 als NARES eingeordneten Patienten zeigte sich das Vorhandensein von sIgE in der Immuno-chip-Analyse und somit keine lokale Allergie der Nase. Im Vergleich dazu zeigten alle Patienten mit nachgewiesener saisonaler oder persistierender AR erhöhtes sIgE im NS, welches für die dort angewandte Methode spricht.⁹⁵

Allerdings wurde in unserer Studie kein nasales ECP gemessen, sodass eine definitive Zuteilung als NARES nicht möglich ist. Diese und unsere Ergebnisse ähneln sich und stehen somit in Widerspruch zu anderen veröffentlichten Ergebnissen.^{32,33,67,71,96}

Der NPT gilt heutzutage als Goldstandard-Methode, um sowohl die klinische Relevanz einer Allergensensibilisierung bei einer AR darzustellen^{1,9,27-29,114}, als auch um eine LAR zu detektieren.^{28,77,78} Während sich der Nutzen des NPT in den letzten zwei Jahrzehnten aufgrund von einfacher, sicherer, kostengünstiger und gut reproduzierbarer Handhabung deutlich gezeigt hat, herrscht noch immer eine große Variabilität der Messinstrumente, Symptomscores, Testprotokolle und Bewertungskriterien, vor allem im internationalen Raum.^{27,28,97,115} Ein gemeinsamer Nenner findet sich jedoch in der Anwendung objektiver und subjektiver Messmethoden.⁹⁷ Zu den objektiven Verfahren gehören beispielsweise die Messung des PNIF, die akustische Rhinometrie oder die aktive anteriore Rhinomanometrie.^{1,9,27-29} Die subjektive Einschätzung der Reaktion kann unter anderem durch eine VAS¹¹⁶, den TNSS, den Linder-Score¹¹⁷ oder Lebel-Score⁹¹ erfolgen.²⁹

Aus der großen Variabilität der Methoden resultierte für diese Studie eine deutlich erschwerte Vergleichbarkeit der NPT-Ergebnisse zu denen anderer. Dies liegt unter anderem daran, dass vergleichbaren Studien^{15,68,71,72,74,76,78,98} zur LAR, AR und NAR als objektive Parameter die akustische Rhinometrie oder aktive anteriore Rhinomanometrie benutzten. Wir hingegen nutzten, wie in Studien unserer Arbeitsgruppe üblich, die PNIF-Messung als Bewertungskriterium, um die nasale Reaktion auf das provozierende Agens zu verifizieren. Gemäß den Angaben unseres Studienprotokolls bewerteten wir einen Abfall zwischen Kochsalzprovokation und HDM-Provokation von > 40 % als positiv.

Als subjektiven Parameter nutzten wir einen modifizierten Score nach Lebel, welcher bei Erreichen von sechs von elf Punkten als positiv gewertet wurde.^{90,92} Allein zum Lebel-Score lassen sich in der Literatur verschiedene Varianten finden.^{90-92,118} In der ursprünglichen Form nach Lebel *et al.*⁹¹, in welcher die maximal zu erreichende Punktzahl bei zwölf liegt, wird zwischen den Positivitätskriterien ≥ 5 und ≥ 6 unterschieden. Während für einen Score von fünf

die beste Korrelation nasaler Symptome mit der Ausschüttung von Prostaglandin D2 festgestellt wurde, zeigte sich für Histamin eine solch signifikante Korrelation für einen Score von sechs.⁹¹ In allen Varianten des Lebel-Scores sind jedoch die Symptome Niesen, Rhinorrhoe, nasale Obstruktion, Augenirritation und Juckreiz von Nase, Gaumen oder Ohren zu finden. Auch bei Eguiluz-Gracia *et al.*⁷⁸ zur Sicherheit und Reproduzierbarkeit des NPT bei LAR erfolgte die Quantifizierung subjektiver Symptome mithilfe des Lebel-Symptomscores, welcher bei ihnen allerdings ab einem Wert von ≥ 5 Punkten als positiv galt. Zusammengefasst unterschied sich unsere Studie somit auch im Punkt des subjektiven Parameters zu einem Großteil der anderen Untersuchungen, da diese vorrangig eine VAS zur Bewertung der Symptome während des NPT nutzten.^{15,71,72,74,76,98} Damit lassen sich unsere Ergebnisse nicht einfach direkt mit anderen Studien vergleichen.

Wir führten den NPT in Anlehnung an die Verfahrensabläufe unserer Arbeitsgruppe und unseres Labors mit allen Personen aus den drei Studiengruppen durch.⁹⁰ Wir wählten lediglich die höchste Stufe mit einer Provokationsdosis von 400 AE, da für uns nur eine positive oder negative Reaktion von Relevanz war ohne Zuordnung zu den verschiedenen Verdünnungsstufen. Als Negativprobe benutzten wir eine physiologische Kochsalzlösung, um eine nasale Hyperreaktivität ausschließen zu können. Eine nasale Hyperreaktivität mit unspezifischer Reaktion war bei 7/21 AR-Patienten sowie 1/20 NAR-Patienten und 1/18 Kontrollen zu beobachten. Bei Carney *et al.*⁶⁸ zeigten nur 2/23 IR-Patienten und keiner der Personen mit ganzjähriger AR oder Kontrollen eine positive Reaktion auf Kochsalz. Während bei López *et al.*⁷² 4/40 LAR-Patienten und 1/50 Kontrollen positiv auf die Provokation mit Kochsalzlösung reagierten, demonstrierte bei Meng *et al.*⁹⁸ während des NPT mit D2 keiner der LAR-Patienten eine nasale Hyperreaktivität. Eguiluz-Gracia *et al.*⁷⁸ werteten in einer großen Studie über 10.000 NPTs aus, die zwischen 2005 und 2017 in der Allergieeinheit des Universitätsklinikums von Málaga durchgeführt wurden. Dabei wurden 10,32 % der ursprünglichen NPTs aufgrund einer nasalen Hyperreaktivität ausgeschlossen.⁷⁸ Das Vorkommen einer nasalen Hyperreaktivität war dabei für symptomatische Patienten signifikant höher als für Kontrollen (10,3 % bzw. 0,3 %). Es zeichnete sich keine

signifikante Differenz zwischen der AR-, LAR- und NAR-Kohorte ab (14 %, 14,9 %, 16,6 %).⁷⁸ Somit war die Reaktion auf die Kochsalzlösung bei unseren AR-Patienten mit 33,33 % im Gegensatz zu anderen Studien deutlich häufiger zu sehen als bei NAR-Patienten.^{44,45}

Für die nasale Provokation nutzten wir die Milbenart *Dermatophagoides farinae*. Während wir uns auf die Testung mit einem Allergen konzentrierten, konnten größere Studien diese mit multiplen Aeroallergenen durchführen, darunter mit D1, D2, Gräserpollen, Birkenpollen, *Phleum pratense*, *Alternaria alternata*, Pollen von *Olea europea*, Katze und Hund.^{15,68,73,74,76} Ein gemeinsamer Nenner zu vielen Untersuchungen war jedoch die grundlegende Auswahl einer Milbenspezies, wie in einer Arbeit von Hamizan *et al.*⁹⁷ abgebildet werden konnte. In den von ihnen ausgewerteten Arbeiten (n = 46) kamen HDM im NPT in mindestens 22 Studien zum Einsatz.⁹⁷ Dies erscheint sinnvoll, da sowohl viele AR-Patienten eine HDM-Allergie aufweisen als auch bei vielen AR- und LAR-Patienten HDM als häufigster Trigger identifiziert werden konnte.^{15,68,74,76} In einer Studie von Rondón *et al.*¹⁵ war dies im NPT bei 54 % der AR-Kohorte und 60 % der LAR-Kohorte der Fall. Mit diesem Hintergrund erfolgte auch in unserer Studie die Fokussierung auf HDM.

Ein positiver NPT gemäß unseren Kriterien wurde bei 13/14 AR-Patienten (= 92,86 %), jedoch keinem NAR-Patienten und keiner Kontrolle erreicht. Wie in Tabelle 4 dargestellt, hatten 11/14 AR-Patienten (= 78,57 %) nach NPT einen Lebel-Score ≥ 6 und 10/14 AR-Patienten (= 71,43 %) einen PNIF-Abfall von > 40 %. Bei keinem der anderen Teilnehmer wurde dies erreicht. Der Lebel-Score unterschied sich signifikant zwischen AR- und NAR-Patienten mit einem medianen Score von 7,5 bzw. 2 Punkten. Insbesondere der prozentuale Abfall des inspiratorischen Flusses durch die Nase unterschied sich signifikant zwischen AR und NAR sowie AR und Kontrollen, jedoch nicht signifikant zwischen Kontrollen und NAR wie in Tabelle 4 und Abb. 11 dargestellt ist. Während AR-Patienten einen medianen Abfall von 55,85 % aufwiesen, lag er in der NAR-Gruppe bei 7,14 % und bei Kontrollen bei 0 %. Im Gegensatz dazu konnten Rondón *et al.*⁷¹ in einer ihrer ersten Studien beim Vergleich von PNAR- und PAR-Patienten bei 54 % bzw. 100 % einen positiven NPT mit D1 feststellen. Auch in ihrer Studie von 2012 konnten sie unter 428 Testpersonen mit Rhinitis

110 mit einem positiven NPT gegen eines der Aeroallergene herausfiltern und diese somit als LAR deklarieren.¹⁵ Carney *et al.*⁶⁸ konnten 13/23 IR-Patienten mit einer positiven Reaktion auf den NPT identifizieren. Bei Krajewska-Woityś *et al.*⁷⁴ lag der Anteil an positiven NPTs bei Testpersonen mit ganzjähriger NAR bei 25 %, sodass diese als LAR und die restlichen 75 % als NAR eingestuft wurden. Alle dortigen AR-Patienten zeigten entsprechend dem SPT und sIgE im Serum auch nasales sIgE-D1 und einen positiven NPT mit HDM. In einem Fall war der NPT in der Gruppe der Kontrollen ebenfalls positiv.⁷⁴ In der chinesischen Studie von Meng *et al.*⁹⁸ zeigten sich in der LAR-Kohorte signifikante Anstiege von VAS und nasalem Atemwegswiderstand nach NPT mit D2. In der polnischen Studie von Bozek *et al.*⁷⁶ wurden 17,6 % der Testpersonen aufgrund des positiven NPT als LAR eingestuft. Unter den ursprünglich nicht vorab gescreenten Patienten mit chronischer Rhinitis lag der Anteil der LAR somit bei 3,3%. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der prozentualen Abnahme des Nasendurchflusses sowie des Anstiegs in der VAS nach NPT zwischen LAR- und AR-Patienten.⁷⁶

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass wir im Gegensatz zu oben beschriebenen Studien, nur in der Gruppe der AR positive NPTs nachweisen konnten. Gründe dafür könnten sein, dass unter unseren NAR-Patienten tatsächlich keine Personen mit LAR zu finden waren oder die Grenzen im Gegensatz zu anderen Studien zu streng gesetzt wurden. Die Möglichkeit von falsch-negativen Resultaten, beispielsweise durch nicht rechtzeitiges Absetzen die Nase beeinflussender Medikamente, nicht ausreichende Akklimatisierung im Raum vor NPT, zu geringe Allergenkonzentration der Testsubstanz, zu ausgeprägte nicht adäquat eingeschätzte nasale Obstruktion zu Beginn des Tests oder auch anatomische Gegebenheiten, können wir ausschließen.²⁸

In einem 2018 erschienenen Positionspapier der EAACI wurde versucht eine gemeinsame internationale Richtlinie für die Anwendung des NPT im Klinikalltag zu schaffen.²⁸ Sie empfahlen den NPT dort als Diagnostikum der Wahl zur Differenzierung verschiedener Rhinitisphänotypen.²⁸ Die Aktualisierung der nationalen Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie ist hingegen bis dato ausstehend und eine Fertigstellung für Dezember 2021 geplant.¹¹⁹

Nach Erhalt der IgE-Werte aus dem Serum, welches erst in der zweiten Visite erfolgte, ergab sich nachträglich, dass zwei Patienten der NAR-Gruppe zwar einen negativen SPT hatten, jedoch ein schwach positives sIgE im Serum aufwiesen. Ein NAR-Patient wies ein sIgE-D2 von 0,62 kU/L (Nr. 90), ein weiterer ein sIgE-D1 von 1,47 kU/L und sIgE-D2 von 1,59 kU/L auf (Nr. 140). Im NS dieser beiden Patienten war kein sIgE messbar. Der SPT bei Nr. 140 ergab für D1 und D2 je einen Quaddeldurchmesser von 2 mm, welches als negativ betrachtet wurde. Ähnlich niedrige Serum-IgE Werte wie oben genannte NAR-Patienten wies auch ein Patient aus der AR-Kohorte (Nr. 148) mit 1,15 kU/L (D1) und 1,47 kU/L (D2) auf. Der SPT war bei diesem mit 3 mm jedoch knapp positiv für D2. Dieser Patient war auch der einzige aus der AR-Kohorte, der kein nasales sIgE aufwies, jedoch einen positiven NPT darbot.

In der Auswertung des Zusammenhangs zwischen sIgE im NS und Serum konnten statistisch signifikante ($p \leq 0,0001$) positive Korrelationen gemessen werden (D1: $r = 0,77$; D2: $r = 0,89$). Somit gingen höhere Konzentrationen von sIgE im Serum auch mit höheren Konzentrationen von sIgE im NS einher. Dies könnte als Indiz dafür gewertet werden, dass das lokale nasale IgE bei oben genannten Patienten (Nr. 90, 140, 148) noch nicht positiv war, da es auch im Serum in nur geringen Konzentrationen vorkam. Möglicherweise war die Auswertung des SPT bei den als NAR klassifizierten Personen (Nr. 90, 140) falsch-negativ, die Hautreaktion noch nicht ausgeprägt genug, um den Schwellenwert von 3 mm zu erreichen oder die Patienten noch in der Entwicklung einer AR. Andere Gründe für falsch-negative SPT-Ergebnisse wie eine inadäquate Potenz der Allergenlösung, zu schwache Punktion mit der Lanzette oder nicht rechtzeitig abgesetzte Medikamente wie Antihistaminika würden wir ausschließen.^{27,102} Somit hätten diese beiden Patienten trotz negativem SPT der AR-Kohorte zugeordnet werden können. Da wir die laborchemischen Analysen allerdings erst einige Monate später erhielten, wählten wir die klinische Zuteilung nach SPT.

Zwei NAR-Patienten (Nr. 74, 140) wiesen einen PNIF-Abfall von genau 40 % auf, der somit laut Studienprotokoll noch nicht als positiv galt, da ein Abfall größer 40 % erreicht werden sollte. Man könnte mutmaßen, dass Patient Nr. 140 die Positivitätsgrenze knapp nicht erreichte, da auch im Serum schwach positive IgE-

Werte vorhanden waren, im NS kein sIgE zu finden war und der Patient jedoch eigentlich der AR-Kohorte hätte zugeordnet werden müssen. Ein Grund für den hohen Abfall von Patient Nr. 74 könnten möglicherweise die Handhabung des NPT oder auch eine Beeinflussung durch eine zu große nasale Obstruktion zu Beginn der Messungen gewesen sein. Dieser stieg mit knapp 60 L/min im Baseline-PNIF ein, nach Kochsalz-Applikation wurden PNIF-Werte von 45 L/min, 90 L/min und 100 L/min aufgezeichnet, welches an sich für eine sehr große Fluktuation der Werte spricht. Nach HDM-Provokation zeichnete dieser Patient zuletzt einen PNIF von 60 L/min auf. Auch wenn bei genannten Patienten ein höherer Abfall im Vergleich zu anderen NAR-Patienten gemessen werden konnte, zeigte sich in der Gesamtauswertung jedoch deutlich, dass ein signifikanter Unterschied im prozentualen PNIF-Abfall nach HDM-Provokation zwischen AR- und NAR-Patienten existierte.

Wie im oberen Abschnitt erläutert, hätte man für zwei bis drei Testpersonen im Nachgang eine andere Gruppenzuteilung vornehmen können. Das verblindete Design der Studie vor externer IgE-Bestimmung im Labor von Gent ließ dies vor der Analyse nicht zu. Zusätzlich hätte eine andere Aufteilung der AR-Kohorte keine Änderung der finalen Aussagekraft geschaffen. Zudem erfolgte der Ablauf und die Interpretation unseres NPT nicht entsprechend der Richtlinien der EAACI von 2018, da diese zu dem Zeitpunkt noch nicht in der heutigen Form existierten.²⁸

Bei 23,81 % unserer NAR-Patienten zeigte der SPT eine Sensibilisierung gegen saisonale Allergene. In Anbetracht dessen könnte man von einer Einschränkung der Studie im Hinblick auf eine nicht typische NAR-Kohorte ausgehen. Da jedoch alle Patienten über ganzjährige Symptome klagten, die Testungen außerhalb der dafür spezifischen Saison stattfand und keiner der NAR-Patienten eine Sensibilisierung im SPT für Schimmelpilze oder Tierhaare aufwies, erschien uns eine Zuordnung der Befunde zu anderen Allergenen ebenfalls als unwahrscheinlich. Zudem veröffentlichten Eguluz-Gracia *et al.*¹²⁰ 2020 zu diesem Thema eine Studie, die eine Gruppe von Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis und gleichzeitiger perennialer LAR beschrieb. Diese Koexistenz von AR und LAR innerhalb einer Person definierten sie als „duale allergische Rhinitis“.¹²⁰

Nichtsdestotrotz wurde in der NAR-Kohorte mögliches sIgE in Serum und NS gegen eines dieser saisonalen Allergene nicht ermittelt und kann somit nicht ausgeschlossen werden. Aussagen zu saisonaler LAR unter NAR-Patienten, wie sie in mehreren Studien gemacht werden konnte,^{33,69,75,94} können ebenfalls nicht getroffen werden. Da wir uns auf die Messungen von D1 und D2 fokussierten, blieb eine Analyse von sIgE gegen andere ganzjährige und saisonale Allergene aus. Zudem konnte das sIgE im NS aufgrund von nicht ausreichenden Sekretmenge nicht bei allen Testpersonen untersucht werden. Auch fehlen uns Informationen bezüglich möglicher Marker und Zellgruppen in Blut und NS wie ECP, Tryptase, Mastzellen, Eosinophilen und vielen weiteren, wie sie bei anderen Studien zu finden waren.^{33,41,67,70-72,98} Somit ist eine weitere Charakterisierung bzw. Zuteilung der NAR- aber auch AR-Patienten hinsichtlich lokaler pathophysiologischer Vorgänge nicht möglich. Damit fehlen uns letztlich konkrete Informationen, um unsere NAR-Patienten möglicherweise einer NARES-Gruppe zuzuschreiben.

Als weitere Schwäche könnte der große Anteil an Studierenden angesehen werden. Die Rekrutierung von Studierenden könnte zwar ein möglicher Grund für Selektionsverzerrungen sein, allerdings decken Studierende der Metropolregion Frankfurt ein breites Spektrum geografischer und ethnischer Hintergründe ab.¹⁰⁰ Wir gehen somit davon aus, dass unsere Studie in dieser Altersgruppe repräsentativ für die normale Bevölkerung in Deutschland stehen kann.¹⁰⁰ Darüber hinaus ähnelten unsere Studienteilnehmer bezüglich Alter, Geschlechterverteilung und Gesundheitsprofil denen anderer Arbeitsgruppen wie bereits erläutert wurde.^{15,71}

Obwohl viele Untersuchungen zu sIgE bei allergischen Erkrankungen existieren, ist die Frage zur Herkunft des im Serum und NS vorkommenden sIgE bis dato nicht final geklärt und immer noch Gegenstand aktueller Forschungen. Studien konnten nachweisen, dass sowohl in den sekundär lymphatischen Organen des Respirationstraktes als auch in der lokalen Mukosa IgE-sezernierende Zellen sitzen.¹²¹ Es existieren einerseits Hinweise für ein systemisches Modell, in dem das sIgE über sekundär lymphatische Organe oder Plasmazellen im Knochenmark in den peripheren Blutkreislauf ausgeschieden wird und via Diffusion oder passiven Transport in die Nasenschleimhaut gelangt.^{59,121}

Andererseits bestehen inzwischen einige Nachweise für die lokale Produktion des sIgE in der Nasenschleimhaut allergischer Patienten.⁶⁰⁻⁶⁶ Es stellt sich somit die Frage, ob die CSR in sekundär lymphatischen Organen stattfindet, ob eine Einwanderung der B-Zellen in die Nasenschleimhaut erfolgt und es dort zu einer CSR kommt oder auch beides innerhalb einer Person vorkommen kann. Voraussetzung einer allergischen Reaktion jedweder Form ist die vorherige Sensibilisierung des Organismus auf ein bestimmtes Antigen. Auch dafür existieren inzwischen Indizien, dass die Sensibilisierung nicht auf konventionellem Wege über keimzentrumsähnliche Gebilde erfolgen muss.¹²¹

In einigen Studien konnte eine T_H2-ähnliche Immunantwort in der nasalen Mukosa von LAR-Patienten demonstriert werden, die sich durch erhöhte Konzentrationen von Tryptase^{70,72}, Mastzellen⁴¹, ECP^{33,70,72}, Eosinophilen^{33,41,71}, Basophilen⁷¹, T-Lymphozyten^{33,71}, IgE-positive Zellen⁴¹ sowie sIgE^{33,41,67,70-72} äußerte. Allerdings ist die Herkunft des sIgE im NS bei Patienten mit LAR noch ungeklärt und die Pathophysiologie dahinter noch nicht gut verstanden. Während es tatsächlich Nachweise für die lokale Produktion von sIgE bei allergischen Testpersonen gibt,⁶⁰⁻⁶⁶ bleibt die Quelle des in einigen Studien gefundenen nasalen sIgE bei LAR-Patienten unbekannt.¹²²

Bei Gómez *et al.*⁷⁹ ließ sich bei 50 % der Testpersonen mit LAR gegen D1 ein positiver BAT feststellen. Ähnliche Ergebnisse ließen sich auch bei Duarte Ferreira *et al.*¹¹³ reproduzieren. Der BAT ist eine Methode, mit der die Aktivierung der sensibilisierten Basophilen via durchflusszytometrischer Methoden aus dem Serum gemessen wird.¹ Dies bedeutet, dass sIgE bei zuvor genannten LAR-Patienten doch in irgendeiner Form ins Blut gelangt sein muss und in einer gewissen systemischen Form nachweisbar ist, auch wenn Mastzellen der Haut anscheinend nicht sensibilisiert zu sein scheinen.

Während einige Autoren nicht ausschließen, dass es sich bei NARES und LAR um das gleiche Phänomen handeln könnte,^{33,39,123} demonstrierten Becker *et al.*⁹⁵ 2016 bei ihren Patienten mit NARES das Fehlen spezifischer Antikörper in der Nasenschleimhaut. Viele Forscher sehen die LAR als eigenständigen Rhinitis-Endotypen an.¹⁶ Wiederum andere betrachten die LAR als mögliche frühe Entwicklungsform von NAR zu AR oder zu anderen atopischen Erkrankungen

wie den Samter-Trias.^{35,56,85} Es konnte demonstriert werden, dass eine Konversion ursprünglicher NAR-Patienten zu AR erfolgen kann.^{16,85,99} Unter diesem Aspekt erforschte die spanische Rondón-Arbeitsgruppe in einer 10-Jahres-Follow-up-Studie LAR-Patienten und Kontrollen.¹⁶ Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Konversionsrate zur AR. Bei den LAR-Patienten erfolgte dort in 9,7 % und bei Kontrollen in 7,8 % die Entwicklung zur AR und demonstrierte somit eine niedrige Entwicklungsrate zur systemischen Atopie.¹⁶ Dem entgegen steht unter anderem die Studie von Sennekamp *et al.*⁸⁵, die in ihrer Follow-up-Studie eine Konversionsrate von lokaler zu systemischer Allergie von 40 % ausmachen konnten. Eine 2020 veröffentlichte Studie von Eguluz-Gracia *et al.*¹²⁰ weist auf die Möglichkeit einer „dualen allergischen Rhinitis“ hin, welche die Koexistenz von AR und LAR innerhalb einer Person beschreibt. All dies deutet auf die hohe Komplexität des Themas hin, welche es schwierig macht, definitive Aussagen treffen zu können.

Auch wenn einige der zuvor genannten Fragestellungen mithilfe der vorliegenden Arbeit nicht beantwortet werden können, könnten die Beobachtungen zwischen dem in unserer Studie gemessenen sIgE im Serum und im NS dafür sprechen, dass nasales sIgE als Überlaufprodukt aus dem Serum entstammen könnte, da die Konzentrationen des sIgE-D1 und sIgE-D2 im Serum ebenfalls deutlich höher lagen als im NS und eine gute positive Korrelation berechnet werden konnte.

6.3 Fazit und Ausblick

Abschließend ist festzuhalten, dass wir bei NAR-Patienten weder lokales sIgE in der Nasenflüssigkeit noch eindeutig positive Ergebnisse im NPT erhalten konnten. Demzufolge kann unserer Kohorte mit NAR-Patienten keine lokale nasale Produktion von sIgE zugeordnet werden. Dies war bei allergischen Kontrollen jedoch der Fall. Wir gehen in Zusammenschau unserer Befunde daher davon aus, dass die Prävalenz von LAR im Bereich der NAR oder IR in der untersuchten in Deutschland lebenden Population viel niedriger sein muss als zuvor in anderen Populationen berichtet.^{15,68} Auch wenn nicht von allen Probanden der drei Studiengruppen ausreichend Material zur sIgE-Messung im NS vorlag, zeichnete sich bei den untersuchten Proben ein ganz deutliches Bild ab.

Aufgrund dessen stimmen wir eher mit dem Konzept überein, dass Allergie eine systemische Erkrankung ist und dass lokales IgE in jedweder Form eine Manifestation dieser systemischen Störung sein könnte. In Anbetracht der Qualität der heutigen Diagnosemethoden glauben wir jedoch, dass aufgrund der Zirkulation von Immunzellen Hinweise auf eine systemische Atopie entweder im Blut des Patienten oder in anderen organischen Systemen wie dem SPT vorliegen müssen. Auf der Grundlage der Ergebnisse einer so kleinen Studienpopulation können sicherlich keine eindeutigen Aussagen getroffen werden. Da jedoch einige Autoren unter PNAR-Patienten eine LAR-Prävalenz von bis zu 54 % beschrieben, bleibt die Frage, warum diese Ergebnisse in unserer Studie nicht wiederholt werden konnten.⁷¹ Die Diskrepanzen könnten teilweise auf demografische, genetische Unterschiede, technische Gründe sowie die Anwendung unterschiedlicher Bewertungskriterien zurückzuführen sein.

In Zusammenschau der Literatur könnten Biopsien aus der Nasenschleimhaut zukünftig dazu beitragen, die Prävalenz von nasalem IgE weiter zu untersuchen und einen detaillierteren Einblick in die zuvor beschriebenen immunopathologischen Veränderungen der NAR zu geben.^{41,124} Da die Gewinnung von Biopsien jedoch invasiv ist, bieten neue Techniken für die immunologische Analyse oder auch der Einsatz von BAT ansprechende Konzepte.^{108,113,125} Um einen besseren Einblick zu bekommen, könnten größer angelegte Studien mit einer höheren Fallzahl die Thematik in Deutschland weiter untersuchen. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu internationalen LAR-Studien zu schaffen, könnten die Messmethoden des NPT beispielsweise durch die Nutzung einer VAS und akustischen Rhinometrie oder aktiven anterioren Rhinomanometrie ersetzt werden. Zudem könnte die Aussagekraft durch die Durchführung von Provokationstests mit multiplen, auch saisonalen Aeroallergenen, gesteigert werden. In Ergänzung dazu sollte ebenso das im Serum getestete Panel an spezifischen Antikörpern im Vergleich zur hier vorliegenden Studie ausgeweitet werden und mehr ganzjährige und saisonale Allergene enthalten. Zu guter Letzt wäre es von großem Interesse, die inflammatorischen Marker im NS bei allen Patientengruppen näher zu untersuchen.

7 Zusammenfassung

Die allergische Rhinitis (AR) zählt zu einer der häufigsten chronischen Atemwegserkrankungen und betrifft weltweit etwa 500 Millionen Menschen. Bei einem Teil der Patienten mit rhinitischer Symptomatik lassen sich in den herkömmlichen Tests jedoch keine Hinweise für eine Allergensensibilisierung aufweisen. Diese Patienten wurden in der Vergangenheit häufig der Gruppe der nicht-allergischen Rhinitis (NAR) zugeordnet, welche über 200 Millionen Menschen weltweit betrifft. In den letzten zwei Jahrzehnten hat sich die lokale allergische Rhinitis (LAR) als wichtige Differentialdiagnose zur NAR oder idiopathischen Rhinitis (IR) ergeben. Einige Autoren postulieren, dass bis zu einem Viertel der chronischen Rhinitiker von LAR betroffen sein könnten und bis zu 62,5 % der bisher als NAR oder IR klassifizierten Patienten eine LAR haben könnten. Die LAR wird durch allergiesuggestive Rhinitissymptome, eine positive Reaktion im nasalen Provokationstest (NPT) mit Inhalationsallergenen und das gelegentliche Vorhandensein spezifischer Antikörper in der Nasenschleimhaut definiert, ohne dass ein Nachweis systemischer Sensibilisierung zu finden ist.

Da große Unterschiede der LAR-Prävalenzangaben herrschen, war es das Ziel der Arbeit, diese bei Personen mit ganzjähriger Rhinitis herauszufinden und die nasale Mukosa auf lokales spezifisches IgE (sIgE) zu untersuchen.

Hierfür wurden aus einer Gruppe von insgesamt 156 gescreenten Testpersonen 63 weitergehend erforscht. Einundzwanzig Patienten mit ganzjähriger NAR wurden herausgefiltert, untersucht und deren Ergebnisse mit denen von 24 AR-Patienten und Hausstaubmilben (HDM)-Allergie sowie 18 Kontrollen verglichen. Wir untersuchten die Ausprägung der klinischen Symptomatik sowie die Reaktion im Haut-Prick-Test, das Gesamt-IgE und sIgE gegen die Milbenspezies *Dermatophagoides pteronyssinus* (D1) und *Dermatophagoides farinae* (D2) in Serum und Nasensekret (NS) und führten mit allen einen NPT mit D2 durch. Der NPT wurde mithilfe der Messung des peak nasal inspiratory flow (PNIF) und des Lebel-Scores bewertet.

Während sich die Ausprägung der klinischen Symptomatik der NAR- und AR-Patienten sehr ähnelte, wies keiner der NAR-Patienten nasales sIgE gegen HDM oder eine positive Reaktion im NPT gegen D2 auf. Der Nasensummenscore lag sowohl bei AR- und NAR-Patienten im Median bei 11 von 24 Punkten (Range: 6–21 Punkte beziehungsweise 6–20 Punkte) und hob sich signifikant von dem der Kontrollen ab, welche einen Score von 0 Punkten (Range: 0–5 Punkte) aufwiesen. Der Median des sIgE-D1 und sIgE-D2 im NS lag sowohl bei NAR-Patienten als auch Kontrollen bei 0,1 kU/L (Range: 0,1–0,1 kU/L) und unterschied sich nicht signifikant voneinander. Im Gegensatz dazu zeigten 94,12 % der untersuchten AR-Proben erhöhtes sIgE-D1 oder sIgE-D2 im NS. Die mediane Konzentration im NS lag bei AR-Patienten für sIgE-D1 bei 1,19 kU/L (Range: 0,1–14,93 kU/L) und für sIgE-D2 bei 2,34 kU/L (Range: 0,1–22,14 kU/L). Der NPT mit D2 war bei 13/14 AR-Patienten (= 92,86 %) und keinem der NAR-Patienten oder Kontrollen positiv. Sowohl die absolute als auch die prozentuale PNIF-Abnahme nach HDM-Provokation unterschied sich zwischen AR-Patienten und Kontrollen sowie zwischen Patienten mit AR und NAR signifikant. Die prozentuale PNIF-Reduktion lag nach HDM-Provokation in der AR-Gruppe bei 55,85 %, der NAR-Gruppe bei 7,14 % und bei Kontrollen bei 0 %. Es ließ sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollen und NAR-Patienten feststellen.

Aufgrund der erhobenen Ergebnisse ist festzuhalten, dass wir nur in der Gruppe der AR positive NPTs und nasales sIgE gegen HDM-Spezies nachweisen konnten und wir demnach für diese Studie eine Prävalenz der LAR unter den NAR-Patienten von 0 % feststellen. Wir gehen in Zusammenschau unserer Befunde daher davon aus, dass die Prävalenz von LAR im Bereich der NAR oder IR in der untersuchten in Deutschland lebenden Population deutlich niedriger sein muss als zuvor in anderen Populationen berichtet.

8 Summary

Allergic rhinitis (AR) is one of the most common chronic respiratory diseases and affects around 500 million people worldwide. However, in some of the patients experiencing rhinitis symptoms, the conventional tests do not show any evidence of allergen sensitization. In the past, these patients were often assigned to the non-allergic rhinitis (NAR) group, affecting over 200 million people worldwide. Over the past two decades, local allergic rhinitis (LAR) has emerged as an important differential diagnosis to NAR or idiopathic rhinitis (IR). Some authors postulate that up to a quarter of patients suffering from chronic rhinitis could in reality be affected by LAR and up to 62.5% of patients previously classified as NAR or IR could have LAR. LAR is defined by allergy-suggestive rhinitis symptoms, a positive reaction in nasal provocation tests (NPT) with aeroallergens and the occasional presence of specific antibodies in the nasal mucosa without any evidence of systemic sensitization being found.

Since there is wide variation in LAR prevalence data, the aim of this work was to find out its prevalence in individuals with perennial rhinitis and to examine the nasal mucosa for local specific IgE (sIgE).

For this purpose, 63 out of a group of 156 volunteers were examined in more detail. Twenty-one patients with perennial NAR were chosen, examined and their results were compared to those of 24 patients with AR and house dust mite (HDM) allergy, and 18 controls. We examined the severity of their clinical symptoms, their skin prick test reaction, total IgE and sIgE against the house dust mite species *Dermatophagoides pteronyssinus* (D1) and *Dermatophagoides farinae* (D2) in serum and nasal secretions (NS) and performed an NPT with D2. NPT was assessed using peak nasal inspiratory flow (PNIF) measurement and Lebel symptom score.

While the severity of clinical symptoms of NAR and AR patients was very similar, none of the NAR patients demonstrated nasal sIgE against HDM or a positive reaction in NPT against D2. The median nose sum score for both AR and NAR patients was 11 of 24 points (range: 6–21 points and 6–20 points, respectively) and was significantly different from that of controls, who had a score of 0 points

(range: 0–5 points). The median sIgE-D1 and sIgE-D2 in NS was 0.1 kU/L (range: 0.1–0.1 kU/L) in both NAR patients and controls and was not significantly different from each other. In contrast, 94.12 % of the AR samples examined showed elevated sIgE-D1 or sIgE-D2 levels in NS. The median concentration in NS of AR patients was 1.19 kU/L for sIgE-D1 (range: 0.1–14.93 kU/L) and 2.34 kU/L for sIgE-D2 (range: 0.1–22.14 kU/L). The NPT with D2 was positive in 13/14 AR patients (= 92.86 %) and none of the NAR patients or controls. Both absolute and percentage PNIF reduction after HDM provocation differed significantly between AR patients and controls as well as between patients with AR and NAR. The percentage PNIF reduction after HDM provocation was 55.85 % in the AR group, 7.14 % in the NAR group, and 0 % in controls. However, there was no significant difference between controls and NAR patients.

Based on these results, we could only detect positive NPTs and nasal sIgE against HDM species in the AR group. Thus, we conclude a prevalence for LAR among NAR patients of 0 % for this study. Therefore, in summary of our findings, we assume that the prevalence of LAR among NAR or IR patients in the studied population living in Germany must be lower than previously reported in other populations.

9 Literaturverzeichnis

1. Biedermann T, Heppt W, Renz H, Röcken M, eds. *Allergologie*. 2nd ed. Berlin: Springer; 2016.
2. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Aria Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5 Suppl):S147-334. doi:10.1067/mai.2001.118891.
3. Bousquet J, Khaltaev N. *Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases : a comprehensive approach*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007. https://www.who.int/gard/publications/GARD_Manual/en/. Accessed October 9, 2019.
4. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(86 Suppl):8-160. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
5. Ring J, Akdis C, Behrendt H, et al. Davos declaration: allergy as a global problem. *Allergy*. 2012;67(2):141-143. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02770.x.
6. Bostock J. Case of a periodical affection of the eyes and chest. *Med Chir Trans*. 1819;10(Pt 1):161-165.
7. Huber B. 100 Jahre Allergie: Clemens von Pirquet - sein Allergiebegriff und das ihm zugrunde liegende Krankheitsverständnis. *Wien Klin Wochenschr*. 2006;118(19-20):573-579. doi:10.1007/s00508-006-0701-3.
8. Klimek L, Vogelberg C, Werfel T, eds. *Weißbuch Allergie in Deutschland*. 4th ed. Berlin: Springer Medizin Verlag; 2019.
9. Bachert C, Borchard U, Wedi B, et al. Allergische Rhinokonjunktivitis: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAI). *Allergo Journal*. 2003;12:184-194.
10. Buslau A, Voss S, Herrmann E, Schubert R, Zielen S, Schulze J. Can we predict allergen-induced asthma in patients with allergic rhinitis? *Clin Exp Allergy*. 2014;44(12):1494-1502. doi:10.1111/cea.12427.
11. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(2 Pt 1):301-304. doi:10.1016/s0091-6749(99)70370-2.
12. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(1):86-93. doi:10.1016/j.jaci.2003.10.010.
13. Bachert C, Lange B, Virchow JC. *Asthma und allergische Rhinitis: Eine Erkrankung mit zwei Gesichtern*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005.
14. Bachert C, Vignola AM, Gevaert P, Leynaert B, Van Cauwenberge P, Bousquet J. Allergic rhinitis, rhinosinusitis, and asthma: one airway disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(1):19-43. doi:10.1016/S0889-8561(03)00104-8.
15. Rondón C, Campo P, Galindo L, et al. Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis. *Allergy*. 2012;67(10):1282-1288. doi:10.1111/all.12002.

16. Rondon C, Campo P, Eguiluz-Gracia I, et al. Local allergic rhinitis is an independent rhinitis phenotype: the results of a 10-year follow-up study. *Allergy*. 2018;73(2):470-478. doi:10.1111/all.13272.
17. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J*. 2004;24(5):758-764. doi:10.1183/09031936.04.00013904.
18. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):698-706. doi:10.1007/s00103-012-1652-7.
19. Maurer M, Zuberbier T. Undertreatment of rhinitis symptoms in Europe: findings from a cross-sectional questionnaire survey. *Allergy*. 2007;62(9):1057-1063. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01367.x.
20. Zuberbier T, Lötvall J, Simoons S, Subramanian SV, Church MK. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2) LEN review. *Allergy*. 2014;69(10):1275-1279. doi:10.1111/all.12470.
21. International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy*. 1994;49(19 Suppl):1-34.
22. Eifan AO, Durham SR. Pathogenesis of rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(9):1139-1151. doi:10.1111/cea.12780.
23. Klimek L, Reichenbach M, Mewes T, Mann W. Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit und jahreszeitlichen Abhängigkeit von spezifischen intranasalen Provokationstests bei Birkenpollenallergikern. *Laryngorhinootologie*. 1997;76(8):475-479. doi:10.1055/s-2007-997463.
24. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013;3(1):3. doi:10.1186/2045-7022-3-3.
25. Trautmann A, Kleine-Tebbe J. *Allergologie in Klinik und Praxis: Allergene - Diagnostik - Therapie*. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018.
26. Watelet JB, Gevaert P, Holtappels G, Van Cauwenberge P, Bachert C. Collection of nasal secretions for immunological analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2004;261(5):242-246. doi:10.1007/s00405-003-0691-y.
27. Scadding G, Hellings P, Alobid I, et al. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper. *Clin Transl Allergy*. 2011;1(1):2. doi:10.1186/2045-7022-1-2.
28. Augé J, Vent J, Agache I, et al. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. *Allergy*. 2018;73(8):1597-1608. doi:10.1111/all.13416.
29. Riechelmann H, Bachert C, Goldschmidt O, et al. Durchführung des nasalen Provokationstests bei Erkrankungen der oberen Atemwege: Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (Sektion HNO) gemeinsam mit der Arbeitsgemeinschaft Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. *Laryngorhinootologie*. 2003;82(3):183-188. doi:10.1055/s-2003-38411.

30. Haftenberger M, Laussmann D, Ellert U, et al. Prävalenz von Sensibilisierungen gegen Inhalations- und Nahrungsmittelallergene: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):687-697. doi:10.1007/s00103-012-1658-1.
31. Blomme K, Tomassen P, Lapeere H, et al. Prevalence of allergic sensitization versus allergic rhinitis symptoms in an unselected population. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;160(2):200-207. doi:10.1159/000339853.
32. Huggins KG, Brostoff J. Local production of specific IgE antibodies in allergic-rhinitis patients with negative skin tests. *Lancet*. 1975;2(7926):148-150. doi:10.1016/s0140-6736(75)90056-2.
33. Rondón C, Doña I, López S, et al. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response. *Allergy*. 2008;63(10):1352-1358. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01695.x.
34. Jacobs RL, Freedman PM, Boswell RN. Nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome): Clinical and immunologic presentation. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;67(4):253-262. doi:10.1016/0091-6749(81)90019-1.
35. Moneret-Vautrin DA, Hsieh V, Wayoff M, Guyot JL, Mouton C, Maria Y. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome a precursor of the triad: nasal polyposis, intrinsic asthma, and intolerance to aspirin. *Ann Allergy*. 1990;64(6):513-518.
36. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950-958. doi:10.1016/j.jaci.2017.03.050.
37. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases: A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102(4 Pt 1):558-562. doi:10.1016/s0091-6749(98)70271-4.
38. Zielen S, Devillier P, Heinrich J, Richter H, Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2018;73(1):165-177. doi:10.1111/all.13213.
39. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2017;72(11):1657-1665. doi:10.1111/all.13200.
40. Bousquet J, Fokkens W, Burney P, et al. Important research questions in allergy and related diseases: nonallergic rhinitis: a GA2LEN paper. *Allergy*. 2008;63(7):842-853. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01715.x.
41. Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. Evidence for an inflammatory pathophysiology in idiopathic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(6):864-872. doi:10.1046/j.1365-2222.2001.01106.x.
42. Rondón C, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: a new entity, characterization and further studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(1):1-7. doi:10.1097/ACI.0b013e328334f5fb.
43. Rondón C, Fernandez J, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: concept, clinical manifestations, and diagnostic approach. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2010;20(5):364-371.

44. Molgaard E, Thomsen SF, Lund T, Pedersen L, Nolte H, Backer V. Differences between allergic and nonallergic rhinitis in a large sample of adolescents and adults. *Allergy*. 2007;62(9):1033-1037. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01355.x.
45. Segboer CL, Holland CT, Reinartz SM, et al. Nasal hyper-reactivity is a common feature in both allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy*. 2013;68(11):1427-1434. doi:10.1111/all.12255.
46. Segboer CL, Terreehorst I, Gevorgyan A, Hellings PW, van Drunen CM, Fokkens WJ. Quality of life is significantly impaired in nonallergic rhinitis patients. *Allergy*. 2018;73(5):1094-1100. doi:10.1111/all.13356.
47. Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):445-454. doi:10.1038/nature07204.
48. Bröker B, Schütt C, Fleischer B. *Grundwissen Immunologie*. 4th ed. Berlin: Springer Spektrum; 2019. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-58330-2>. Accessed December 1, 2019.
49. Pawankar R, Okuda M, Yssel H, Okumura K, Ra C. Nasal mast cells in perennial allergic rhinitis exhibit increased expression of the Fc epsilonRI, CD40L, IL-4, and IL-13, and can induce IgE synthesis in B cells. *J Clin Invest*. 1997;99(7):1492-1499. doi:10.1172/JCI119311.
50. Ricca V, Landi M, Ferrero P, et al. Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(1 Pt 1):54-57. doi:10.1016/s0091-6749(00)90177-5.
51. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, et al. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96(6 Pt 1):971-979. doi:10.1016/s0091-6749(95)70235-0.
52. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med*. 2004;199(11):1567-1575. doi:10.1084/jem.20032058.
53. Samter M, Becker EL. Ragweed reagins in nasal secretion. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1947;65(1):140. doi:10.3181/00379727-65-15891p.
54. Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Physico-chemical properties of human reaginic antibody: IV: presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. *J Immunol*. 1966;97(1):75-85.
55. Bennich HH, Ishizaka K, Johansson SG, Rowe DS, Stanworth DR, Terry WD. Immunoglobulin E: a new class of human immunoglobulin. *Immunology*. 1968;15(3):323-324.
56. Bachert C, Wahl R, Bousquet J, Maasch HJ, Ganzer U. Determination of IgE-specificities in nasal secretions and sera of allergic subjects by crossed radio-immunoelectrophoresis. *Clin Exp Allergy*. 1990;20(3):305-309. doi:10.1111/j.1365-2222.1990.tb02688.x.
57. Platts-Mills TA. Local production of IgG, IgA and IgE antibodies in grass pollen hay fever. *J Immunol*. 1979;122(6):2218-2225.
58. Tse KS, Wicher K, Arbesman CE. IgE antibodies in nasal secretions of ragweed-allergic subjects. *J Allergy*. 1970;46(6):352-357. doi:10.1016/0021-8707(70)90086-9.
59. Ganzer U, Bachert C. Localization of IgE synthesis in immediate-type allergy of the upper respiratory tract. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1988;50(4):257-264. doi:10.1159/000276000.

60. KleinJan A, Vinke JG, Severijnen LW, Fokkens WJ. Local production and detection of (specific) IgE in nasal B-cells and plasma cells of allergic rhinitis patients. *Eur Respir J*. 2000;15(3):491-497. doi:10.1034/j.1399-3003.2000.15.11.x.
61. Smurthwaite L, Walker SN, Wilson DR, et al. Persistent IgE synthesis in the nasal mucosa of hay fever patients. *Eur J Immunol*. 2001;31(12):3422-3431. doi:10.1002/1521-4141(200112)31:12<3422::aid-immu3422>3.0.co;2-t.
62. Cameron L, Hamid Q, Wright E, et al. Local synthesis of epsilon germline gene transcripts, IL-4, and IL-13 in allergic nasal mucosa after ex vivo allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(1 Pt 1):46-52. doi:10.1067/mai.2000.107398.
63. Durham SR, Gould HJ, Thienes CP, et al. Expression of epsilon germ-line gene transcripts and mRNA for the epsilon heavy chain of IgE in nasal B cells and the effects of topical corticosteroid. *Eur J Immunol*. 1997;27(11):2899-2906. doi:10.1002/eji.1830271123.
64. Cameron L, Gounni AS, Frenkiel S, Lavigne F, Vercelli D, Hamid Q. S ϵ S μ and S ϵ S γ switch circles in human nasal mucosa following ex vivo allergen challenge: evidence for direct as well as sequential class switch recombination. *J Immunol*. 2003;171(7):3816-3822. doi:10.4049/jimmunol.171.7.3816.
65. Coker HA, Durham SR, Gould HJ. Local somatic hypermutation and class switch recombination in the nasal mucosa of allergic rhinitis patients. *J Immunol*. 2003;171(10):5602-5610. doi:10.4049/jimmunol.171.10.5602.
66. Takhar P, Smurthwaite L, Coker HA, et al. Allergen drives class switching to IgE in the nasal mucosa in allergic rhinitis. *J Immunol*. 2005;174(8):5024-5032. doi:10.4049/jimmunol.174.8.5024.
67. Powe DG, Jagger C, Kleinjan A, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. 'Entopy': localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(10):1374-1379. doi:10.1046/j.1365-2222.2003.01737.x.
68. Carney AS, Powe DG, Huskisson RS, Jones NS. Atypical nasal challenges in patients with idiopathic rhinitis: more evidence for the existence of allergy in the absence of atopy? *Clin Exp Allergy*. 2002;32(10):1436-1440. doi:10.1046/j.1365-2745.2002.01465.x.
69. Wedbäck A, Enbom H, Eriksson NE, Movérare R, Malcus I. Seasonal non-allergic rhinitis (SNAR) - a new disease entity? A clinical and immunological comparison between SNAR, seasonal allergic rhinitis and persistent non-allergic rhinitis. *Rhinology*. 2005;43(2):86-92.
70. Rondón C, Fernández J, López S, et al. Nasal inflammatory mediators and specific IgE production after nasal challenge with grass pollen in local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(5):1005-1011 e1001. doi:10.1016/j.jaci.2009.07.018.
71. Rondón C, Romero JJ, López S, et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(4):899-905. doi:10.1016/j.jaci.2007.01.006.

72. López S, Rondón C, Torres MJ, et al. Immediate and dual response to nasal challenge with *Dermatophagoides pteronyssinus* in local allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(7):1007-1014. doi:10.1111/j.1365-2222.2010.03492.x.
73. Bozek A, Ignasiak B, Kasperska-Zajac A, Scierski W, Grzanka A, Jarzab J. Local allergic rhinitis in elderly patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(3):199-202. doi:10.1016/j.anai.2014.12.013.
74. Krajewska-Wojtys A, Jarzab J, Zawadzinska K, Pyrkosz K, Bozek A. Local Allergic Rhinitis in Adult Patients with Chronic Nasal Symptoms. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;173(3):165-170. doi:10.1159/000478656.
75. Blanca-Lopez N, Campo P, Salas M, et al. Seasonal local allergic rhinitis in areas with high concentrations of grass pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(2):83-91. doi:10.18176/jiaci.0018.
76. Bozek A, Scierski W, Ignasiak B, Jarzab J, Misiolek M. The prevalence and characteristics of local allergic rhinitis in Poland. *Rhinology*. 2019;57(3):213-218. doi:10.4193/Rhin18.137.
77. Campo P, Eguiluz-Gracia I, Bogas G, et al. Local allergic rhinitis: implications for management. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(1):6-16. doi:10.1111/cea.13192.
78. Eguiluz-Gracia I, Testera-Montes A, González M, et al. Safety and reproducibility of nasal allergen challenge. *Allergy*. 2019;74(6):1125-1134. doi:10.1111/all.13728.
79. Gómez E, Campo P, Rondón C, et al. Role of the basophil activation test in the diagnosis of local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(4):975-976. doi:10.1016/j.jaci.2013.07.016.
80. Rondón C, Campo P, Zambonino MA, et al. Follow-up study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1026-1031. doi:10.1016/j.jaci.2013.10.034.
81. Eguiluz-Gracia I, Ariza A, Testera-Montes A, Rondón C, Campo P. Allergen immunotherapy for local respiratory allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(7):23. doi:10.1007/s11882-020-00920-w.
82. Rondón C, Blanca-López N, Campo P, et al. Specific immunotherapy in local allergic rhinitis: a randomized, double-blind placebo-controlled trial with *Phleum pratense* subcutaneous allergen immunotherapy. *Allergy*. 2018;73(4):905-915. doi:10.1111/all.13350.
83. Rondón C, Campo P, Salas M, et al. Efficacy and safety of *D. pteronyssinus* immunotherapy in local allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Allergy*. 2016;71(7):1057-1061. doi:10.1111/all.12889.
84. Rondón C, Campo P, Togias A, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(6):1460-1467. doi:10.1016/j.jaci.2012.02.032.
85. Sennekamp J, Joest I, Filipiak-Pittroff B, von Berg A, Berdel D. Local allergic nasal reactions convert to classic systemic allergic reactions: a long-term follow-up. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;166(2):154-160. doi:10.1159/000380852.
86. Gelardi M, Guglielmi AV, Iannuzzi L, et al. Local allergic rhinitis: entropy or spontaneous response? *World Allergy Organ J*. 2016;9(1):39. doi:10.1186/s40413-016-0126-z.

87. Wheatley LM, Togias A. Clinical practice: Allergic rhinitis. *N Engl J Med*. 2015;372(5):456-463. doi:10.1056/NEJMcp1412282.
88. Eckrich J, Hinkel J, Fischl A, et al. Nasal IgE in subjects with allergic and non-allergic rhinitis. *World Allergy Organ J*. 2020;13(6):100129. doi:10.1016/j.waojou.2020.100129.
89. Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995;8(3):483-491. doi:10.1183/09031936.95.08030483.
90. Fischl A, Eckrich J, Passlack V, et al. Comparison of bronchial and nasal allergen provocation in children and adolescents with bronchial asthma and house dust mite sensitization. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(2):143-149. doi:10.1111/pai.13147.
91. Lebel B, Bousquet J, Morel A, Chanal I, Godard P, Michel FB. Correlation between symptoms and the threshold for release of mediators in nasal secretions during nasal challenge with grass-pollen grains. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;82(5 Pt 1):869-877. doi:10.1016/0091-6749(88)90092-9.
92. Pfaar O, van Twuijver E, Boot JD, et al. A randomized DBPC trial to determine the optimal effective and safe dose of a SLIT-birch pollen extract for the treatment of allergic rhinitis: results of a phase II study. *Allergy*. 2016;71(1):99-107. doi:10.1111/all.12760.
93. National Library of Medicine Web site. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Local%5BTittle%5D+AND+allergic%5BTittle%5D+AND+rhinitis%5BTittle%5D>. Accessed December 17, 2020.
94. Tao XY, Ng CL, Chen D, et al. Clinical Characteristics and Allergen Sensitization Patterns of Patients with Local Allergic Rhinitis in Southern China. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(1-2):107-113. doi:10.1159/000485896.
95. Becker S, Rasp J, Eder K, Berghaus A, Kramer MF, Gröger M. Non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome is not associated with local production of specific IgE in nasal mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(6):1469-1475. doi:10.1007/s00405-015-3769-4.
96. Klimek L, Bardenhewer C, Spielhaupter M, Harai C, Becker K, Pfaar O. Lokale allergische Rhinitis auf *Alternaria alternata*: Nachweis bei Patienten mit persistierender nasaler Symptomatik. *HNO*. 2015;63(5):364-372. doi:10.1007/s00106-015-0005-x.
97. Hamizan AW, Rimmer J, Alvarado R, et al. Positive allergen reaction in allergic and nonallergic rhinitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7(9):868-877. doi:10.1002/alr.21988.
98. Meng Y, Wang Y, Lou H, et al. Specific immunoglobulin E in nasal secretions for the diagnosis of local allergic rhinitis. *Rhinology*. 2019;57(4):313-320. doi:10.4193/Rhin18.292.
99. Rondón C, Doña I, Torres MJ, Campo P, Blanca M. Evolution of patients with nonallergic rhinitis supports conversion to allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(5):1098-1102. doi:10.1016/j.jaci.2009.02.018.
100. Opitz L. Zweite universitätsweite Studierendenbefragung - Gesamtbericht Goethe-Universität 2018 Web site. https://www.uni-frankfurt.de/73501944/Gesamtbericht_2__uniweite_Studierendenbefragung_FINAL2_3.pdf. Published 2018. Accessed February 16, 2021.

101. Hartmann D, Fischl A, Herrmann E, Schulze J, Schubert R, Zielen S. Prospective comparison of a nonmodified and a modified mite extract for immunotherapy in children and adolescents. *Immunotherapy*. 2019;11(12):1015-1029. doi:10.2217/imt-2019-0015.
102. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy*. 2012;67(1):18-24. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02728.x.
103. Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, et al. GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy*. 2009;64(10):1507-1515. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02089.x.
104. Roberts G, Ollert M, Aalberse R, et al. A new framework for the interpretation of IgE sensitization tests. *Allergy*. 2016;71(11):1540-1551. doi:10.1111/all.12939.
105. Haahtela T, Burbach GJ, Bachert C, et al. Clinical relevance is associated with allergen-specific wheal size in skin prick testing. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(3):407-416. doi:10.1111/cea.12240.
106. Bodtger U, Poulsen LK, Malling HJ. Asymptomatic skin sensitization to birch predicts later development of birch pollen allergy in adults: a 3-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(1):149-154. doi:10.1067/mai.2003.37.
107. Bodtger U, Poulsen LK, Linneberg A. Rhinitis symptoms and IgE sensitization as risk factors for development of later allergic rhinitis in adults. *Allergy*. 2006;61(6):712-716. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01140.x.
108. Campo P, del Carmen Plaza-Seron M, Eguiluz-Gracia I, et al. Direct intranasal application of the solid phase of ImmunoCAP(R) increases nasal specific immunoglobulin E detection in local allergic rhinitis patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(1):15-19. doi:10.1002/alr.22039.
109. Bousquet PJ, Castelli C, Daures JP, et al. Assessment of allergen sensitization in a general population-based survey (European Community Respiratory Health Survey I). *Ann Epidemiol*. 2010;20(11):797-803. doi:10.1016/j.annepidem.2010.05.012.
110. Bez C, Schubert R, Kopp M, et al. Effect of anti-immunoglobulin E on nasal inflammation in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(7):1079-1085. doi:10.1111/j.1365-2222.2004.01998.x.
111. Berings M, Arasi S, De Ruyck N, et al. Reliable mite-specific IgE testing in nasal secretions by means of allergen microarray. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):301-303 e308. doi:10.1016/j.jaci.2016.11.047.
112. Campo P, Rondón C, Gould HJ, Barrionuevo E, Gevaert P, Blanca M. Local IgE in non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(5):872-881. doi:10.1111/cea.12476.
113. Duarte Ferreira R, Ornelas C, Silva S, et al. Contribution of in vivo and in vitro testing for the diagnosis of local allergic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(1):46-48. doi:10.18176/jiaci.0321.
114. Riechelmann H, Mewes T, Weschta M, Gropper G. Nasal allergen provocation with *Dermatophagoides pteronyssinus* in patients with chronic rhinitis referred to a rhinologic surgical center. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88(6):624-631. doi:10.1016/S1081-1206(10)61895-9.

115. Eguiluz-Gracia I, Testera-Montes A, Salas M, et al. Comparison of diagnostic accuracy of acoustic rhinometry and symptoms score for nasal allergen challenge monitoring. *Allergy*. 2021;76(1):371-375. doi:10.1111/all.14499.
116. Demoly P, Bousquet PJ, Mesbah K, Bousquet J, Devillier P. Visual analogue scale in patients treated for allergic rhinitis: an observational prospective study in primary care: asthma and rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(8):881-888. doi:10.1111/cea.12121.
117. Linder A. Symptom scores as measures of the severity of rhinitis. *Clin Allergy*. 1988;18(1):29-37. doi:10.1111/j.1365-2222.1988.tb02840.x.
118. Dordal MT, Lluch-Bernal M, Sánchez MC, et al. Allergen-specific nasal provocation testing: review by the rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(1):1-12; quiz follow 12.
119. AWMFonline. Standardisierte Durchführung des nasalen und konjunktivalen Provokationstest bei allergischen Erkrankungen der oberen Atemwege / Standardized Application of the Nasal and Conjunctival Provocation Test on Allergic Diseases of the Upper Airways Web site. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/061-009.html>. Accessed February 19, 2021.
120. Eguiluz-Gracia I, Fernandez-Santamaria R, Testera-Montes A, et al. Coexistence of nasal reactivity to allergens with and without IgE sensitization in patients with allergic rhinitis. *Allergy*. 2020;75(7):1689-1698. doi:10.1111/all.14206.
121. Dullaers M, De Bruyne R, Ramadani F, Gould HJ, Gevaert P, Lambrecht BN. The who, where, and when of IgE in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):635-645. doi:10.1016/j.jaci.2011.10.029.
122. Rondón C, Eguiluz-Gracia I, Shamji MH, et al. IgE test in secretions of patients with respiratory allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18(12):67. doi:10.1007/s11882-018-0821-7.
123. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*. 2015;70(5):474-494. doi:10.1111/all.12573.
124. Song J, Wang H, Zhang YN, et al. Ectopic lymphoid tissues support local immunoglobulin production in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):927-937. doi:10.1016/j.jaci.2017.10.014.
125. Hamizan AW, Rimmer J, Alvarado R, et al. Turbinate-Specific IgE in normal and rhinitic patients. *Am J Rhinol Allergy*. 2019;33(2):178-183. doi:10.1177/1945892418825224.

10 Anhang

10.1 Fragebogen und Worksheets

Fragebogen zur Studie

Lokales IgE bei Probanden mit allergischer und nicht-allergischer Rhinitis.

Fragen zur Gesundheit

Im Rahmen unserer Studie würden wir Sie bitten, folgenden Fragebogen auszufüllen. Es wird etwa fünf bis zehn Minuten in Anspruch nehmen. Ihre Informationen werden selbstverständlich vertraulich behandelt und nicht weitergegeben.

Geburtsdatum: _____ **Initialen:** _____ **Probanden-Nr.:** _____

1. **Ihr Geschlecht**
männlich
weiblich
2. **Wie alt sind Sie?** _____ Jahre
3. **Wie groß sind Sie?** _____ cm
4. **Welches Gewicht haben Sie?** _____ kg
5. **Welche der folgenden Situationen beschreibt Ihre gegenwärtige Erwerbssituation am besten?**
 - Vollzeit beschäftigt
 - Teilzeit beschäftigt
 - Student / Schüler
 - Rentner
 - Arbeitslos oder entlassen
 - Verantwortlich für Haushalt und / oder Pflege eines Haushaltsmitglieds
 - anderes

6. Haben Sie zurzeit, oder hatten Sie während der diesjährigen Pollensaison (März - Juli) oder ganzjährig eine dieser Krankheiten oder Symptome?

Falls ja, kreuzen Sie bitte das entsprechende Kästchen an und geben Sie ggf. die Medikamente an.

	ärztlich diagnostiziert?	Verschreibungs- pflichtige Medikamente?
<input type="checkbox"/> Asthma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Chronische Bronchitis, Lungenemphysem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Heuschnupfen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Angstzustände und Depression	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Migräne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Hautausschlag (Ekzem) oder Hautallergie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Andere Allergien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Erkältung / Schnupfen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Halsschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Lungenentzündung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Sinusitis / Nebenhöhlenentzündung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Pfeifende Atemgeräusche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Problem mit Niesen, laufender oder verstopfter Nase / Rhinitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Müdigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Wässrige oder entzündete Augen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> ganzjährig		
<input type="checkbox"/> Pollensaison (März – Juli)		

7. Hatten Sie während der diesjährigen Pollensaison (März – Juli) oder ganzjährig pfeifende Atemgeräusche?

Bitte markieren Sie alle zutreffenden Antworten.

- ganzjährig
- Pollensaison (März – Juli)

- Ja, bei körperlicher Anstrengung
- Ja, bei einer Erkältung
- Ja, ohne Erkältung
- Ja, nachts
- Ja, bei Aufenthalt in kalter Luft
- Keine pfeifenden Atemgeräusche

8. Hatten Sie während der diesjährigen Pollensaison oder ganzjährig einen trockenen Reizhusten?

Bitte markieren Sie alle zutreffenden Antworten.

- ganzjährig
- Pollensaison (März – Juli)

- Ja, bei körperlicher Anstrengung
- Ja, bei einer Erkältung
- Ja, ohne Erkältung
- Ja, nachts
- Ja, bei Aufenthalt in kalter Luft
- Kein trockener Reizhusten

9. Lösen bestimmte Stoffe bei Ihnen Beschwerden aus?

Bitte markieren Sie alle zutreffenden Antworten.

- bestimmte Nahrungsmittel
- Pollen
- Hausstaub / Milbe
- Haustiere / Tierkontakte
- Andere (welche?): _____
- Keine Reaktion

Wir würden gerne wissen, inwieweit Ihre Nasen- oder Augenbeschwerden Ihr Leben in der diesjährigen Pollensaison (März - Juli) oder ganzjährig beeinträchtigt haben.

Bitte kreuzen Sie in den nächsten vier Fragen jeweils das Kästchen an, das am besten beschreibt, wie sehr Sie in der diesjährigen Pollensaison durch Ihre Nasen- oder Augenbeschwerden in den jeweiligen Tätigkeiten beeinträchtigt waren.

- ganzjährig
- Pollensaison (März – Juli)

10. Nase

	Gar nicht	kaum	etwas	mäßig	ziemlich	sehr	extrem
Verstopfte Nase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laufende Nase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Niesen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Juckende Nase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11. Augen

	Gar nicht	kaum	etwas	mäßig	ziemlich	sehr	extrem
Juckende Augen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tränende Augen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wunde Augen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Geschwollene Augen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. Medikamente

Mussten Sie während der diesjährigen Pollensaison oder ganzjährig Medikamente einnehmen?

- ganzjährig
- Pollensaison (März – Juli)

- Nein
- Ja, für den Heuschnupfen
- Ja, für das Asthma
- Ja, für die Allergie
- Ja, für _____

Welche Medikamente haben Sie für den Heuschnupfen bzw. das Asthma während der Pollensaison eingenommen und wie oft haben Sie diese verwendet?

	keine	2 mal	3-4 mal	5-8 mal	9-12 mal	13-16 mal	mehr als 16 mal
Antihistaminika	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Augentropfen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nasentropfen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kurz wirksames β_2 -Mimetikum (z.B. Salbutamol, Berotec)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cortison Inhalation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

13. Leiden Sie an einer Erdnussallergie?

- Ja
- Nein

Allergic Rhinitis and Local IgE

Dieses Workbook ist Teil der Krankenakte

Pat.-Nr.:

Aufklärung zur Studienteilnahme erfolgt: durch _____

Einverständniserklärung unterschrieben am: _____ -

Visite 1 : Visiten-Datum: |__| |__| |__| |__| |__|

Patientendaten Ethnische Abstammung/Rasse: _____ (z.B. kaukasisch, etc...)

Geschlecht männlich weiblich

Raucherstatus Raucher Ja Nein gelegentlich Ex-Raucher Ja seit: _____

Alkoholstatus nie gelegentlich täglich

Saisonal Rhinitis: Ja seit |__| |__| |__| |__| Jahr

Ganzjährige Rhinitis: Ja seit |__| |__| |__| |__| Jahr

Konjunktivitis: Ja Nein Start _____ Ende _____ ongoing

Asthma Ja Nein Start _____ Ende _____ ongoing

Atopische Dermatitis Ja Nein Start _____ Ende _____ ongoing

Urtikaria: Ja Nein Start _____ Ende _____ ongoing

Andere: Ja Nein Start _____ Ende _____ ongoing

Begleiterkrankungen Patient litt/leidet unter folgenden Erkrankungen/Störungen:

Bluthochdruck Ja Nein Start _____ ongoing Stop _____ Therapie _____

Thyreoiditis: Ja Nein Start _____ ongoing Stop _____ Therapie _____

Sonstige Erkrankungen

_____ : nein Start _____ ongoing Stop _____ Therapie _____

_____ : nein Start _____ ongoing Stop _____ Therapie _____

_____ : nein Start _____ ongoing Stop _____ Therapie _____

Allergic Rhinitis and Local IgE

Dieses Workbook ist Teil der Krankenakte

Pat.-Nr.:

Begleitmedikation:

Ja Nein

Fragebogen:

Ja Nein

Vitalparameter:

Größe: _____ cm

Gewicht: _____ kg

Körperliche Untersuchung:

	Signifikante Befunde		Kommentare /Details
	Ja	Nein	
Haut			
HNO			
Auge			
Lunge			

Lungenfunktionsprüfung

Bitte beste Werte dokumentieren (FEV₁, FVC)

Ja Nein

Allergic Rhinitis and Local IgE

Pat.-Nr.:

Dieses Workbook ist Teil der Krankenakte

Haut-Pricktest: Datum (falls abweichend) __. __. ____

angelegt: Uhrzeit: __: __ Uhr ausgewertet Uhrzeit: __: __ Uhr

Auswertung: Quadeldurchmesser > mm

Histamin		Birke (Birch)		Alternaria alternata		D. pter. (Milbe1)	
Phys. Kochsalz		Erle (Alder)		Cladosporium		D.far (Milbe 2)	
Gräser (Grass mix)		Haselnuß (Hazel)		Aspergillus		Pferd (Horse)	
Roggen (Rye)		Beifuß (Mugwort)		Soja (Soy)		Katze (Cat)	
Wegerich (Plantain)		Traubenkraut, Ambrosie (Ragweed)					
		Esche (Ash)					

Allergic Rhinitis and Local IgE

Prob.-Nr.

Dieses Workbook ist Teil der Krankenakte

Visite 2 : Visiten-Datum: --

Ganzjährige Rhinitis: Ja Nein

Rhinitis Beschwerden bestehen seit: _____

Milbe positiv : Ja Nein

SIT : Ja Nein gegen: _____

Nasensekret entnommen: durchgeführt Ja Nein

NPT-Provokation: durchgeführt

Ja Nein

Baseline-Score (muss < 3 sein) _____

Negativkontrolle: Uhrzeit: ____:____ Uhr

Score nach Kochsalz: _____

Positivkontrolle: Uhrzeit: ____:____ Uhr

Total-Score: _____

→ PNIF-Score – siehe Auswertungsblatt Nasale Provokation

Relief Medication gebraucht: Ja Nein (bei ja im Begleitmedikation Workbook eintragen)

Labor durchgeführt: Ja Nein

Sonstiges:

Unterschrift

Datum

Allergic Rhinitis and Local IgE

Prob.-Nr.

Dieses Workbook ist Teil der Krankenakte

Nasaler Provokationstest: Lebel Symptom Score und PNIF Score

Allergen	Baseline	Kochsalz	400 AE
Zeit bis zur nächsten Messung			15 Minuten nach vorheriger Provokation
Zeit bis zur Score-Berechnung		10 Minuten nach Kochsalz	10 min nach letzter Provokation
Niesen: 1-2 mal: 0 3-4 mal: 1 ≥ 5 mal: 3			
Rhinorrhoe: vorne und moderat: 1 hinten: 1 beides: 2			
Nasale Obstruktion: Erschwerte Nasenatmung: 1 Ein Nasenloch verschlossen: 2 Beide Nasenlöcher verschlossen: 3			
Juckreiz: Nase: 1 Gaumen oder Ohr: 1 Augenirritation: 1			
Symptom Score Summe:			
PNIF Score:	1. 2. 3.	1. 2. 3.	1. 2. 3.

10.2 Probandeninformationen und Einwilligungserklärung

Probandeninformation und Einwilligungserklärung

Titel der wissenschaftlichen Untersuchung

Lokales IgE bei Probanden mit allergischer und nicht-allergischer Rhinitis.

Sehr geehrter Proband, sehr geehrte Probandin,

diese Aufklärung enthält Informationen über Ziel und Sinn der Untersuchung sowie Aussagen zu Ihrer persönlichen Rolle dabei. Bitte lesen Sie sich diesen Text aufmerksam durch und nehmen Sie sich ausreichend Zeit. Stellen Sie Ihrem für die Studie verantwortlichen Arzt alle Fragen, die Sie möglicherweise zum Inhalt des Textes bzw. zur Studie haben. Ihr Studienarzt dient Ihnen als Ansprechpartner und wird Ihnen alle noch offenen Fragen gerne beantworten.

Zweck der wissenschaftlichen Untersuchung

Jeder fünfte Deutsche leidet an einer allergischen saisonalen oder ganzjährigen Rhinitis, im Volksmund auch „Heuschnupfen oder Stockschnupfen“ genannt. Bei einem Teil der Probanden (ca. 10-30 %) kann trotz typischer allergischer Symptome (Niesattacken, verstopfte Nase und Nasenausfluss, Juckreiz in Nase und Rachenraum) keine Allergie mit den herkömmlichen Methoden (Allergietest an der Haut oder Blut) festgestellt werden. Bei diesen Probanden mit sogenannter **nicht-allergischer Rhinitis** wird angenommen, dass die Allergie nur lokal im Nasensekret nachweisbar ist.

In der geplanten Untersuchung soll bei voraussichtlich 300 Probanden mit saisonaler oder ganzjähriger allergischer Rhinitis zunächst ein Allergietest an der Haut durchgeführt werden, um die Häufigkeit der Probanden mit **nicht-allergischer Rhinitis** (ohne Allergienachweis an der Haut) zu ermitteln.

Bei ca. 30 Probanden mit **nicht-allergischer Rhinitis** und bei einem Vergleichskollektiv von 30 Probanden mit allergischer Rhinitis und positivem Allergietest gegenüber der Hausstaubmilbe soll dann bei einer zweiten Visite das lokale IgE an der Nase und im Blut bestimmt werden. Zusätzlich soll bei dieser Visite auch ein nasaler Allergietest mit Hausstaubmilben durchgeführt werden, um die nasalten Symptome mit den Ergebnissen des lokalen IgE an Nase und Blut vergleichen zu können.

Freiwilligkeit

Ihre Teilnahme ist freiwillig. Sie können jederzeit, ohne Angabe von Gründen, die Teilnahmebereitschaft widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere ärztliche Versorgung entstehen. Auch die Prüfarzte sind zu jeder Zeit ermächtigt die Teilnahme eines Probanden aus bestimmten Gründen zu beenden.

Ablauf der wissenschaftlichen Untersuchung

An dieser Studie werden insgesamt 300 Probanden mit einer allergischen saisonalen oder ganzjährigen Rhinitis zwischen 18 und 45 Jahren teilnehmen. Die Teilnahme wird voraussichtlich eine Visite oder zwei Visiten umfassen und jeweils ca. 60 Minuten dauern.

Ablauf der ersten Visite:

Sie werden zunächst detailliert über die Untersuchung aufgeklärt.

Geplant sind dann folgende Untersuchungen:

- Zunächst erfolgt eine körperliche Untersuchung (Inspektion von Nase und Rachen, Auskultation von Herz und Lunge) und es werden Fragen zur Gesundheit gestellt.
- Dann erfolgt eine Lungenfunktionsuntersuchung.
- Zum Abschluss erfolgt ein Allergietest an der Haut. Hierzu wird jeweils ein Tropfen des Allergenextraktes auf die Haut an der Innenseite des Unterarmes gebracht und dann mit einer kleinen Lanzette angeritzt. Nach 15 Minuten kann abgelesen werden, ob und welches Allergen eine allergische Reaktion auslöst. In der Regel bilden sich dann Rötungen und Quaddeln (juckende, gerötete, erhabene Hautveränderungen) um die Teststellen.

Ablauf der zweiten Visite:

Sie wurden zu einer zweiten Visite eingeladen, da bei Ihnen die Ursache der ganzjährigen Rhinitis weiter untersucht werden soll.

- Zunächst erfolgt eine körperliche Untersuchung (Inspektion von Nase und Rachen, Auskultation von Herz und Lunge) und es werden Fragen zur Gesundheit gestellt.
- Dann erfolgt eine Messung des Entzündungsparameters in der Ausatemluft (nasales und bronchiales Stickstoffmonoxid, NO)
- Anschließend wird Nasensekret mit einem Watteträger über ca. 15 Minuten gewonnen. Die genauere Beschreibung der Untersuchung erfolgt weiter unten.
- Danach erfolgt ein nasaler Provokationstest mit Milbenallergen. Die genauere Beschreibung der Untersuchung erfolgt nachstehend.
- Zum Abschluss erfolgt eine Blutabnahme (10 ml) zur Bestimmung von Blutbild, IgE und spezifischem IgE. Die Blutproben werden bis zur Bestimmung ein Jahr gelagert und dann vernichtet.

Beschreibung der Abnahme von Nasensekret:

Das Ziel der Gewinnung von Nasensekret ist der Nachweis von verschiedenen Proteinen (Allergieantikörpern IgE und spezifischem IgE). Hierfür wird ein spezieller Tupfer in die untere Nasenmuschel eingebracht und dort für ca. 15 Minuten belassen, um genügend Nasensekret aufzunehmen. Anschließend wird der Tupfer in ein Laborröhrchen verpackt und weiter verarbeitet.

Ablauf des titrierten nasalen Provokationstests:

Vor Beginn der nasalen Provokationstestung muss der Basisscore im Nasensymptombezogenen Fragebogen ermittelt werden. Der Basisscore muss < 3 sein; andernfalls muss ein neuer Termin vereinbart werden. Zu Beginn der nasalen Provokationstestung wird zunächst eine Ausgangsmessung ohne Lösung mit dem Rhinomanometrie-Gerät gemessen, um die grundsätzliche Durchlässigkeit der Nasen-

atmung zu ermitteln. Anschließend erfolgt eine Basismessung mit Kochsalz (NaCl 0,9%); hierfür wird jeweils ein Sprühstoß Kochsalzlösung in jedes Nasenloch gegeben. Nach 10 Minuten erfolgt dann erneut eine Rhinomanometrie und der Fragebogen zu möglichen entstandenen Nasensymptomen muss ausgefüllt werden, um eine unspezifische Nasenreaktion zu erfassen. Nach 10 Minuten beginnt dann die Provokation mit dem Milbenallergen in einer aufsteigenden Allergendosis (AE) (Dosis 4AE, 40AE; 400AE). Hierfür wird in jedes Nasenloch jeweils ein Sprühstoß der genannten Dosis gesprüht. Nach 10 Minuten erfolgt die Auswertung mittels Fragebogen und eine erneuten Rhinomanometrie. Alle 10 Minuten erfolgt die Steigerung der Allergendosis bis zum Erreichen der höchsten Dosis ohne nasale Reaktion oder bis zum Abbruch bei einem Nasenscore von ≥ 6 im Fragebogen

Mögliche Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen:

Einige der studienspezifischen Verfahren können mit Unbehagen oder bestimmten Risiken verbunden sein.

Manche Probanden können Unbehagen während des Lungenfunktionstests empfinden.

Der Allergietest an der Haut führt zu Rötungen und Quaddeln (juckende, gerötete, erhabene Hautveränderungen) binnen Minuten um die Teststellen. Dieser teilweise unangenehme Juckreiz kann über einen halbe Stunde anhalten. Bei starkem Juckreiz kann nach dem Test eine Juckreiz stillende Salbe Fenistil® zur Linderung der Beschwerden angewandt werden.

Die Gewinnung von Nasensekret mittels eines Tupfers ist in der Regel harmlos. Bei Anstoßen des Tupfers an die Nasenmuschel oder Nasenscheidewand kann es jedoch zu lokalen Schmerzen kommen. Ebenfalls ist die Entwicklung von einer Hypersekretion durch die mechanische Reizung oder auch Nasenbluten möglich.

Manche Probanden können Unbehagen während des nasalen Provokationstest empfinden. Im Rahmen der nasalen Provokationstestung kann es zu einer Schwellung und Hypersekretion der Nasenschleimhaut kommen. Hierdurch kann ein Fließschnupfen, vermehrtes Niesen und auch eine erschwerte Nasenatmung auftreten. Bei Bedarf kann im Anschluss an die Messungen ein abschwellendes Nasenspray (z.B. Xylomethazoline 0.1%) verabreicht werden. Sollte das in die Nase gesprühte Allergen im Rahmen der Untersuchung in den Rachen gelangen, kann es zu einer allergischen Reaktion mit Juckreiz und Schleimhautschwellung kommen. Hierfür kann dann ein Antihistaminikum (Fenistil®, Cetirizin®) eingenommen werden.

Bei einer Blutentnahme können Schmerz, blaue Flecken, Ohnmacht, Schwindel und evtl. Nervenschädigungen auftreten, die ggf. irreversibel mit Dauerschmerzen und Funktionsbeeinträchtigungen verbunden sind.

Wie werden die Daten geschützt?

Um der Gefahr von Datenmissbrauch vorzubeugen, werden alle Untersuchungsdaten PSEUDONYMISIERT (ohne Namen) aufbewahrt und ausgewertet. Das heißt, dass die Untersuchungsdaten eine zufällige Nummer erhalten. Diese Pseudonyme werden in einer sogenannten **Codierungsliste** zusammen mit dem Namen dokumentiert. Das bedeutet, dass pseudonymisierte Daten entschlüsselt werden können. Diese Codierungsliste wird im Prüfarztordner abgelegt und ist daher nur den Prüfarzten und der Study Nurse zugänglich. Das bedeutet, dass jeder, der Zugriff auf die Daten erhält, der ärztlichen Schweigepflicht unterliegt. Bei einer Veröffentlichung der Untersuchung werden die Daten vollständig anonymisiert.

Möglicher Nutzen aus der Teilnahme an der wissenschaftlichen Untersuchung

Die Untersuchung wird zunächst nur wissenschaftlichen Zwecken dienen und Sie werden daraus keinen unmittelbaren Nutzen haben. Sollte aber der nasale Provokationstest stark positiv sein, so hilft es Ihnen und dem behandelnden Arzt die weitere Therapie, insbesondere eine spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung), festzulegen.

Entstehen für Sie Kosten durch die Teilnahme an der wissenschaftlichen Untersuchung? Erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser Untersuchung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Für Ihre Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Untersuchung erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung, die sich wie folgt aufteilt: Für die erfolgreiche Durchführung der ersten Visite erhalten Sie 15 € und für die zweite Visite 25 €.

Ansprechpartner: Prof. Dr. med. Stefan Zielen
Dr. med. Anna Buslau
PD Dr. med. Johannes Schulze
PD Dr. med. Katharina Blümchen

Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität
Bei Fragen können Sie sich jeder Zeit unter der Nummer
069 /6301-83063 Fax: 6301-83349 an uns wenden.

Einwilligungserklärung

Lokales IgE bei Probanden mit allergischer und nicht-allergischer Rhinitis

Name des Probanden in Druckbuchstaben: _____

Probanden Nr.: _____

Ich erkläre mich bereit, dass ich an der klinischen Prüfung teilnehme.

- Ich bin von Herrn/Frau (Dr. med.) _____ ausführlich und verständlich über die Studie, mögliche Belastungen und Risiken sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie sowie die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Probandenaufklärung und dieser Einwilligungserklärung gelesen und verstanden. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt verständlich und ausreichend beantwortet.
- Ich hatte ausreichend Zeit, Fragen zu stellen und mich zu entscheiden.
- Ich werde den ärztlichen Anforderungen, die für die Durchführung der Studie erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Ich bin mit der Aufzeichnung der im Rahmen der Studie an mir erhobenen Krankheitsdaten und ihrer anonymisierten Verwendung, z. B. für Veröffentlichungen einverstanden.

Eine Kopie der Information und der Einwilligungserklärung habe ich erhalten.
Das Original verbleibt beim Prüfarzt.

(Datum und Unterschrift des Probanden)

(Datum und Unterschrift des aufklärenden Arztes)

Probandeninformation und Einwilligungserklärung für gesunde Kontrollen

Titel der wissenschaftlichen Untersuchung

Lokales IgE bei Probanden mit allergischer und nicht-allergischer Rhinitis.

Sehr geehrter Proband, sehr geehrte Probandin,

diese Aufklärung enthält Informationen über Ziel und Sinn der Untersuchung sowie Aussagen zu Ihrer persönlichen Rolle dabei. Bitte lesen Sie sich diesen Text aufmerksam durch und nehmen Sie sich ausreichend Zeit. Stellen Sie Ihrem für die Studie verantwortlichen Arzt alle Fragen, die Sie möglicherweise zum Inhalt des Textes bzw. zur Studie haben. Ihr Studienarzt dient Ihnen als Ansprechpartner und wird Ihnen alle noch offenen Fragen gerne beantworten.

Zweck der wissenschaftlichen Untersuchung

Jeder fünfte Deutsche leidet an einer allergischen saisonalen oder ganzjährigen Rhinitis, im Volksmund auch „Heuschnupfen oder Stockschnupfen“ genannt. Bei einem Teil der Probanden (ca. 10-30 %) kann trotz typischer allergischer Symptome (Niesattacken, verstopfte Nase und Nasenausfluss, Juckreiz in Nase und Rachenraum) keine Allergie mit den herkömmlichen Methoden (Allergietest an der Haut oder Blut) festgestellt werden. Bei diesen Probanden mit sogenannter **nicht-allergischer Rhinitis** wird angenommen, dass die Allergie nur lokal im Nasensekret nachweisbar ist.

In der geplanten Untersuchung soll bei voraussichtlich 300 Probanden mit saisonaler oder ganzjähriger allergischer Rhinitis zunächst ein Allergietest an der Haut durchgeführt werden, um die Häufigkeit der Probanden mit **nicht-allergischer Rhinitis** (ohne Allergienachweis an der Haut) zu ermitteln.

Bei ca. 30 Probanden mit **nicht-allergischer Rhinitis** und bei einem Vergleichskollektiv von 30 Probanden mit allergischer Rhinitis und positivem Allergietest gegenüber der Hausstaubmilbe soll dann bei einer zweiten Visite das lokale IgE an der Nase und im Blut bestimmt werden. Zusätzlich soll bei dieser Visite auch ein nasaler Allergietest mit Hausstaubmilben durchgeführt werden, um die nasalten Symptome mit den Ergebnissen des lokalen IgE an Nase und Blut vergleichen zu können.

Zusätzlich sollen auch 20 gesunden Probanden ohne Allergienachweis untersucht werden.

Freiwilligkeit

Ihre Teilnahme ist freiwillig. Sie können jederzeit, ohne Angabe von Gründen, die Teilnahmebereitschaft widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere ärztliche Versorgung entstehen. Auch die Prüfarzte sind zu jeder Zeit ermächtigt die Teilnahme eines Probanden aus bestimmten Gründen zu beenden.

Ablauf der wissenschaftlichen Untersuchung

An dieser Studie werden insgesamt 300 Probanden mit einer allergischen saisonalen oder ganzjährigen Rhinitis zwischen 18 und 45 Jahren teilnehmen. Die Teilnahme wird voraussichtlich eine Visite oder zwei Visiten umfassen und jeweils ca. 60 Minuten dauern.

Ablauf der ersten Visite:

Sie werden zunächst detailliert über die Untersuchung aufgeklärt.

Geplant sind dann folgende Untersuchungen:

- Zunächst erfolgt eine körperliche Untersuchung (Inspektion von Nase und Rachen, Auskultation von Herz und Lunge) und es werden Fragen zur Gesundheit gestellt.
- Dann erfolgt eine Lungenfunktionsuntersuchung.
- Zum Abschluss erfolgt ein Allergietest an der Haut. Hierzu wird jeweils ein Tropfen des Allergenextraktes auf die Haut an der Innenseite des Unterarmes gebracht und dann mit einer kleinen Lanzette angeritzt. Nach 15 Minuten kann abgelesen werden, ob und welches Allergen eine allergische Reaktion auslöst. In der Regel bilden sich dann Rötungen und Quaddeln (juckende, gerötete, erhabene Hautveränderungen) um die Teststellen.

Ist der Allergietest an der Haut negativ erfolgen folgende weitere Untersuchungen

- Dann erfolgt eine Messung des Entzündungsparameters in der Ausatemluft (nasales und bronchiales Stickstoffmonoxid, NO)
- Anschließend wird Nasensekret mit einem Watteträger über ca. 15 Minuten gewonnen. Die genauere Beschreibung der Untersuchung erfolgt weiter unten.
- Danach erfolgt ein nasaler Provokationstest mit Milbenallergen. Die genauere Beschreibung der Untersuchung erfolgt nachstehend.
- Zum Abschluss erfolgt eine Blutabnahme (10 ml) zur Bestimmung von Blutbild, IgE und spezifischem IgE. Die Blutproben werden bis zur Bestimmung ein Jahr gelagert und dann vernichtet.

Beschreibung der Abnahme von Nasensekret:

Das Ziel der Gewinnung von Nasensekret ist der Nachweis von verschiedenen Proteinen (Allergieantikörpern IgE und spezifischem IgE). Hierfür wird ein spezieller Tupfer in die untere Nasenmuschel eingebracht und dort für ca. 15 Minuten belassen, um genügend Nasensekret aufzunehmen. Anschließend wird der Tupfer in ein Laborröhrchen verpackt und weiter verarbeitet.

Ablauf des titrierten nasalen Provokationstests:

Vor Beginn der nasalen Provokationstestung muss der Basisscore im Nasensymptombezogenen Fragebogen ermittelt werden. Der Basisscore muss < 3 sein; andernfalls muss ein neuer Termin vereinbart werden. Zu Beginn der nasalen Provokationstestung wird zunächst eine Ausgangsmessung ohne Lösung mit dem Rhinomanometrie-Gerät gemessen, um die grundsätzliche Durchlässigkeit der Nasenatmung zu ermitteln. Anschließend erfolgt eine Basismessung mit Kochsalz (NaCl 0,9%); hierfür wird jeweils ein Sprühstoß Kochsalzlösung in jedes Nasenloch gegeben. Nach 10 Minuten erfolgt dann erneut eine Rhinomanometrie und der Fragebo-

gen zu möglichen entstandenen Nasensymptomen muss ausgefüllt werden, um eine unspezifische Nasenreaktion zu erfassen. Nach 10 Minuten beginnt dann die Provokation mit dem Milbenallergen in einer aufsteigenden Allergendosis (AE) (Dosis 4AE, 40AE; 400AE). Hierfür wird in jedes Nasenloch jeweils ein Sprühstoß der genannten Dosis gesprüht. Nach 10 Minuten erfolgt die Auswertung mittels Fragebogen und eine erneuten Rhinomanometrie. Alle 10 Minuten erfolgt die Steigerung der Allergendosis bis zum Erreichen der höchsten Dosis ohne nasale Reaktion oder bis zum Abbruch bei einem Nasenscore von ≥ 6 im Fragebogen

Mögliche Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen:

Einige der studienspezifischen Verfahren können mit Unbehagen oder bestimmten Risiken verbunden sein.

Manche Probanden können Unbehagen während des Lungenfunktionstests empfinden.

Der Allergietest an der Haut führt zu Rötungen und Quaddeln (juckende, gerötete, erhabene Hautveränderungen) binnen Minuten um die Teststellen. Dieser teilweise unangenehme Juckreiz kann über einen halbe Stunde anhalten. Bei starkem Juckreiz kann nach dem Test eine Juckreiz stillende Salbe Fenistil® zur Linderung der Beschwerden angewandt werden.

Die Gewinnung von Nasensekret mittels eines Tupfers ist in der Regel harmlos. Bei Anstoßen des Tupfers an die Nasenmuschel oder Nasenscheidewand kann es jedoch zu lokalen Schmerzen kommen. Ebenfalls ist die Entwicklung von einer Hypersekretion durch die mechanische Reizung oder auch Nasenbluten möglich.

Manche Probanden können Unbehagen während des nasalen Provokationstest empfinden. Im Rahmen der nasalen Provokationstestung kann es zu einer Schwellung und Hypersekretion der Nasenschleimhaut kommen. Hierdurch kann ein Fließschnupfen, vermehrtes Niesen und auch eine erschwerte Nasenatmung auftreten. Bei Bedarf kann im Anschluss an die Messungen ein abschwellendes Nasenspray (z.B. Xylomethazoline 0.1%) verabreicht werden. Sollte das in die Nase gesprühte Allergen im Rahmen der Untersuchung in den Rachen gelangen, kann es zu einer allergischen Reaktion mit Juckreiz und Schleimhautschwellung kommen. Hierfür kann dann ein Antihistaminikum (Fenistil®, Cetirizin®) eingenommen werden.

Bei einer Blutentnahme können Schmerz, blaue Flecken, Ohnmacht, Schwindel und evtl. Nervenschädigungen auftreten, die ggf. irreversibel mit Dauerschmerzen und Funktionsbeeinträchtigungen verbunden sind.

Wie werden die Daten geschützt?

Um der Gefahr von Datenmissbrauch vorzubeugen, werden alle Untersuchungsdaten PSEUDONYMISIERT (ohne Namen) aufbewahrt und ausgewertet. Das heißt, dass die Untersuchungsdaten eine zufällige Nummer erhalten. Diese Pseudonyme werden in einer sogenannten **Codierungsliste** zusammen mit dem Namen dokumentiert. Das bedeutet, dass pseudonymisierte Daten entschlüsselt werden können. Diese Codierungsliste wird im Prüfartzordner abgelegt und ist daher nur den Prüfarzten und der Study Nurse zugänglich. Das bedeutet, dass jeder, der Zugriff auf die Daten erhält, der ärztlichen Schweigepflicht unterliegt. Bei einer Veröffentlichung der Untersuchung werden die Daten vollständig anonymisiert.

Möglicher Nutzen aus der Teilnahme an der wissenschaftlichen Untersuchung

Die Untersuchung wird zunächst nur wissenschaftlichen Zwecken dienen und Sie werden daraus keinen unmittelbaren Nutzen haben. Sollte aber der nasale Provo-

kationstest stark positiv sein, so hilft es Ihnen und dem behandelnden Arzt die weitere Therapie, insbesondere eine spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung), festzulegen.

Entstehen für Sie Kosten durch die Teilnahme an der wissenschaftlichen Untersuchung? Erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser Untersuchung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Für Ihre Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Untersuchung erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung von 25€.

Ansprechpartner: Prof. Dr. med. Stefan Zielen
Dr. med. Anna Buslau
PD Dr. med. Johannes Schulze
PD Dr. med. Katharina Blümchen

Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität
Bei Fragen können Sie sich jeder Zeit unter der Nummer
069 /6301-83063 Fax: 6301-83349 an uns wenden.

Einwilligungserklärung

Lokales IgE bei Probanden mit allergischer und nicht-allergischer Rhinitis

Name des Probanden in Druckbuchstaben: _____

Probanden Nr.: _____

Ich erkläre mich bereit, dass ich an der klinischen Prüfung teilnehme.

- Ich bin von Herrn/Frau (Dr. med.) _____ ausführlich und verständlich über die Studie, mögliche Belastungen und Risiken sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie sowie die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Probandenaufklärung und dieser Einwilligungserklärung gelesen und verstanden. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Prüfarzt verständlich und ausreichend beantwortet.
- Ich hatte ausreichend Zeit, Fragen zu stellen und mich zu entscheiden.
- Ich werde den ärztlichen Anforderungen, die für die Durchführung der Studie erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Ich bin mit der Aufzeichnung der im Rahmen der Studie an mir erhobenen Krankheitsdaten und ihrer anonymisierten Verwendung, z. B. für Veröffentlichungen einverstanden.

Eine Kopie der Information und der Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

Das Original verbleibt beim Prüfarzt.

(Datum und Unterschrift des Probanden)

(Datum und Unterschrift des aufklärenden Arztes)

10.3 Ethikvotum symptomatische und gesunde Probanden

05/06/2015 15:06 004969630183434

ETHIK KGU

S. 01/02



Universitätsklinikum - Theodor-Stern-Kai 7 - 60580 Frankfurt am Main

Herrn
Professor Dr. Stefan Zielen
Klinik f. Kinder u. Jugendmedizin, KKJM
Ambulanz f. Allergologie u. Pneumologie
Haus 32 E

Ethik-Kommission

Vorsitz:
Prof. Dr. Sebastian Harder

Geschäftsführung:
Dr. Annette Maisch

Freitag, 5. Juni 2015

Geschäfts-Nr.: 174/15 (Bitte stets angeben!)
Titel: Lokales IgE bei Patienten mit allergischer und nicht-allergischer Rhinitis

Sehr geehrter Herr Professor Zielen,

die Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der J. W. Goethe-Universität Frankfurt am Main hat sich am 18.05.2015 mit Ihrem vorgenannten Antrag befasst und um einige Änderungen und Ergänzungen in Protokoll und Patienteninformation gebeten.

Nachdem Sie mit Schreiben vom 28.05.2015 die entsprechend geänderten Fassungen der Studienunterlagen vorgelegt haben, kann ich Ihnen mitteilen, dass nunmehr keine berufsrechtlichen und berufsethischen Bedenken gegen die Durchführung der oben genannten Studie bestehen.

Wir bewerten die Studie zustimmend.

Hinweis: Wir haben die Version 1 der beiden Anhänge votiert, da keine Nachforderungen formuliert wurden und zu Version 2 kein Unterschied besteht. Bitte berücksichtigen Sie das bei der Nummerierung möglicher Amendments zu diesen Unterlagen.

Eine Information über den Abschluss der Studie wird erbeten.

Nachfolgend sind die Mitglieder der Ethik-Kommission aufgeführt, die in der Sitzung am 18.05.2015 die o. g. Studie beurteilt haben:

Prof. Dr. S. Harder, ZPharm (Klinische Pharmakologie)
Andrea Amerschlager (Rechtsanwältin)
Prof. Dr. L. Bergmann, ZIM (Innere Medizin)
Prof. Dr. H. Bratzke, ZRecht (Rechtsmedizin)
Prof. Dr. S. Fichtlscherer, ZIM (Innere Medizin)

Aus Wissen wird Gesundheit.

Geschäftsstelle

Sekretariat

Angela Vardopoulos
Tel.: 069/6301-3758
Fax: 069/6301-83434
E-Mail: ethikkommission@kgu.de

Sachbearbeitung

Durchwahl:
Tanja Berger Tel.: 3368
Myriam Rügger Tel.: 7233
Sabine Störmer Tel.: 3368
Fax: 83434
E-Mail: ethikkommission@kgu.de

http://ethikkommission.klinik.uni-frankfurt.de

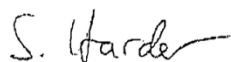
Bearbeitung des Vorgangs

Tanja Berger

174-150000

Prof. Dr. J. Lötsch, ZPharm (Klinische Pharmakologie)
Prof. Dr. K. Schmitz-Rixen, ZChir (Chirurgie)
Prof. Dr. H. Steinbach, ZNN (Neurologie)
R. Wessinghage (Rechtsanwältin)

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Sebastian Harder
Vorsitzender der Ethik-Kommission

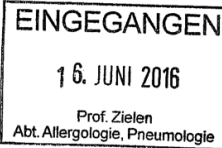
Die Stellungnahme der Ethik-Kommission erfolgte aufgrund folgende eingereichter
Unterlagen:

Dokument:	Version/ Nr.:	datiert vom:
Protokoll	Version 2	28.05.2015
Probandeninformation	Version 2	28.05.2015
Einwilligungserklärung	Version 2	28.05.2015
Aushang	Lange Version	03.05.2015
Aushang	Kurze Version	03.05.2015



Universitätsklinikum · Theodor-Stern-Kai 7 · 60590 Frankfurt am Main

Herrn
Professor Dr. Stefan Zielen
Klinik f. Kinder u. Jugendmedizin, KKJM
Ambulanz f. Allergologie u. Pneumologie
Haus 32 E



Ethik-Kommission

Vorsitz:
Prof. Dr. Sebastian Harder

Geschäftsführung:
Dr. Annette Malsch

Bearbeitung des Vorgangs:
Malsch

Dienstag, 14. Juni 2016

Geschäftsstelle

Sekretariat:
Angela Vardopoulos
Tel.: 069 / 6301-3758
Fax: 069 / 6301-83434
E-Mail: ethikkommission@kgu.de

Mitarbeiter/innen:
Durchwahl
Tanja Berger Tel.: 3889
Myriam Ruggeri Tel.: 7239
Sabine Stemler Tel.: 3884
Fax: 83434
E-Mail: ethikkommission@kgu.de

<http://ethik-kommission.klinik.uni-frankfurt.de>

Lieferadresse:
Ethik-Kommission des
Fachbereichs Medizin
Universitätsklinikum der
Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
Haus 1, 2. OG, Zi. 223/224
60596 Frankfurt am Main

Öffnungszeiten f. Anlieferungen
Montag bis Donnerstag:
10:00 bis 16:00 Uhr
Freitag:
9:00 bis 13:00 Uhr

Geschäfts-Nr.: 174/15 (Bitte stets angeben!)

Titel: Lokales IgE bei Patienten mit allergischer und nicht-allergischer Rhinitis

Sehr geehrter Herr Professor Zielen,

vielen Dank für die Einsendung der Studienunterlagen vom 18.05.2016.

Wir haben

- das Amendment 1 vom 17.05.2016
- das Studienprotokoll Amendment Version 1 vom 12.5.2015
- die Probandeninformation und Einwilligungserklärung für gesunde Probanden Version 1 vom 17.5.2016 erhalten

zu o. g. Vorhaben zur Kenntnis genommen.

Es bestehen keine berufsrechtlichen und berufsethischen Bedenken.
Die Ethik-Kommission erteilt eine **zustimmende Bewertung**.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Sebastian Harder
Vorsitzender der Ethik-Kommission

174-15dA.docx

13 Schriftliche Erklärung

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Lokales IgE bei Patienten mit allergischer und nicht-allergischer Rhinitis

im Zentrum der Kinder- und Jugendmedizin in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Frankfurt am Main unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Stefan Zielen ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Eckrich J, Hinkel J, Fischl A, Herrmann E, Holtappels G, Bachert C, Zielen S. Nasal IgE in subjects with allergic and non-allergic rhinitis. *World Allergy Organ J.* 2020;13(6):100129. doi:10.1016/j.waojou.2020.100129

(Ort, Datum)

(Unterschrift)