

# **Diplomarbeit**

## **Prävalenz von Allergen-Sensibilisierungen und klinisch relevanten Allergien bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit zystischer Fibrose**

eingereicht von

**Anna Karolina Fischer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde**

**(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Klin. Abteilung für pädiatrische Pulmonologie und Allergologie**

unter der Anleitung von

**Ao. Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med. univ. Eva-Maria Varga**

**Univ.-Prof. Dr. med. univ. Ernst Eber**

Salzburg, 11.07.2017

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Salzburg, am 11.07.2017

Anna Karolina Fischer eh

# Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich sehr gerne bei all jenen Personen bedanken, die mir während der Erstellung dieser Diplomarbeit unterstützend zur Seite gestanden sind.

Allen voran gilt mein Dank Ao. Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med. univ. Eva-Maria Varga, die mir von der Themenwahl bis hin zur Datenerhebung und Verfassung dieser Arbeit stets hilfsbereit und beratend beistand.

Zudem bedanke ich mich auch recht herzlich bei Univ.-Prof. Dr. med. univ. Ernst Eber für seine Unterstützung sowie Univ.-Ass. Mag. Dr. rer. nat Alexander Avian für die Hilfestellung bei Fragen zur statistischen Auswertung.

Des Weiteren gilt mein Dank meiner Familie, welche mich geduldig durch die Zeit der Erstellung dieser Diplomarbeit begleitet hat und bei Problemstellungen mit Rat und aufmunternden Worten für mich da war.

Schließlich möchte ich mich auch bei meinen Studienkollegen für Ratschläge sowie Erzählungen zu ihren eigenen Erfahrungen bei der Verfassung der Abschlussarbeit bedanken.

Zu guter Letzt möchte ich mich natürlich auch noch bei meinen Freunden und besonders meinem Freund Sebastian für die moralische Unterstützung und Geduld recht herzlich bedanken.

# Zusammenfassung

## Einleitung

In den letzten Jahrzehnten ist die Lebenserwartung von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose (cystic fibrosis, CF) deutlich gestiegen, wodurch sich neue Fragen zur Sicherung ihrer Lebensqualität ergeben. So sollte in dieser Diplomarbeit die Prävalenz von Allergen-Sensibilisierungen und deren klinische Relevanz untersucht werden. Hauptaugenmerk lag dabei auf der Erfassung von Sensibilisierungen gegen Inhalations- und Nahrungsmittelallergene sowie das Auftreten von Nahrungsmittel-Sensibilisierungen unter Einnahme von Protonenpumpenhemmern (PPI). Der Einfluss von Allergien gegenüber Inhalationsallergenen auf die Lungenfunktion und eine dadurch bestehende Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten sollte analysiert werden.

## Material und Methoden

Die Studienpopulation dieser retrospektiven Datenanalyse umfasste 120 jugendliche und erwachsene Personen mit der Diagnose CF, welche in den Jahren 2012-2014 an der Klinischen Abteilung für pädiatrische Pulmonologie und Allergologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz in Behandlung gewesen waren. Diesbezüglich wurde auf Arztbriefe, Allergietests, Lungenfunktionstestungen, Allergiespezifische Fragebögen und Patientenhistorien zurückgegriffen. Vorhandene Literatur wurde ebenfalls herangezogen.

## Ergebnisse

Von den 120 Patientinnen und Patienten mit CF wiesen 78 (65%) spezifische Allergen-Sensibilisierungen auf. Von diesen 78 Personen (34 weiblich, 44 männlich) waren 55 (71%) gegen Pollen, 50 (64%) gegen Schimmelpilze, 24 (31%) gegen Hausstaubmilben und 20 (26%) gegen Tierallergene sensibilisiert. Es zeigten sich weder Unterschiede in den geschlechtsspezifischen noch altersspezifischen Prävalenzen. Zur klinischen Relevanz der Sensibilisierungen gegen inhalative Allergene ließ sich keine Aussage treffen. Neunzehn (56%) der mittels ImmunoCAP ISAC<sup>®</sup> untersuchten 34 Personen wiesen Sensibilisierungen auf Nahrungsmittel auf. Bei den retournierten Fragebögen gaben 6 von 10 Personen mit nachgewiesener Allergensensibilisierung allergische Symptomatik an.

## Diskussion

Ein hoher Prozentsatz der Patientinnen und Patienten mit CF zeigte spezifische Allergen-Sensibilisierungen, am häufigsten gegen Pollen- und Schimmelpilzallergene, wobei kein Unterschied zwischen den Geschlechtern verifizierbar war. Auch ein Einfluss des Lebensalters auf die Prävalenz spezifischer Allergen-Sensibilisierungen konnte nicht belegt werden. In Bezug auf die Entstehung von Nahrungsmittel-Sensibilisierungen war keine Assoziation mit der Einnahme Magensäure-hemmender Medikamente ersichtlich. Zur klinischen Relevanz der beobachteten Allergen-Sensibilisierungen konnte im Rahmen dieser retrospektiven Datenanalyse keine eindeutige Aussage getroffen werden.

# Abstract

## Background

Over the last decades life expectancy for patients with cystic fibrosis increased significantly. Therefore new requirements of retaining quality of life are evident. The aim of this study was to assess the prevalence of allergen-specific sensitization and clinically relevant allergy in patients with cystic fibrosis. A possible correlation between inhalant allergens and the influence on lung function was assessed. Furthermore it was supposed to evaluate the role of proton inhibitors (PPI) intake on food allergen sensitization and/or clinically relevant food allergy.

## Methods

In this retrospective study, 120 patients with cystic fibrosis who were treated in the Department of Paediatric Pulmonology and Allergology at Medical University of Graz during 2012-2014 were included. The analysis involved the study of patients' notes, allergy test results, lung function tests and allergy-specific questionnaires. In addition, a medical literature search was performed.

## Results

Of 120 patients with cystic fibrosis 78 (65%) showed an allergen-specific sensitization. Of these 78 persons (34 female, 44 male) 55 (71%) were sensitized to pollen, 50 (64%) to moulds, 24 (31%) to house mites and 20 (26%) to animals. No gender difference or influence of age on the prevalence of allergen-specific sensitization could be shown. It wasn't possible to answer the question of clinical relevance. Allergen sensitization rates to foods were available in 34 persons in whom 19 (56%) were positive (ImmunoCAP ISAC®). In the questionnaires 6 out of 10 persons with allergen sensitization described allergic symptoms.

## Conclusion

A high percentage of the study cohort displayed allergen-specific sensitization rates, with the majority being sensitized to pollens and moulds. It wasn't possible to observe a gender difference or influence of age on the prevalence of allergen-specific sensitization. Regarding food allergen sensitization, a correlation with anti-ulcer treatment could not be detected. The clinical relevance of respiratory allergy couldn't be determined in this analysis.

# Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung .....	ii
Danksagungen .....	iii
Zusammenfassung .....	iv
Abstract.....	vi
Glossar und Abkürzungen .....	xi
Abbildungsverzeichnis .....	xii
1 Einleitung .....	1
1.1 Zystische Fibrose.....	1
1.1.1 Definition und Epidemiologie .....	1
1.1.2 Pathophysiologie .....	2
1.1.3 Klinisches Bild .....	2
1.1.4 Diagnostik.....	3
1.1.5 Therapie .....	4
1.2 Lungenfunktionsdiagnostik .....	6
1.3 Allergen-Sensibilisierungen und Allergien .....	7
1.3.1 Begriffsdefinition .....	7
1.3.2 Epidemiologie.....	7
1.3.3 Pathophysiologie .....	8
1.3.4 Symptomatik.....	9
1.3.5 Diagnostik.....	11
1.3.6 Therapie .....	11
1.4 Spezifische Allergen-Sensibilisierungen.....	12
1.4.1 Pollen.....	12
1.4.2 Tierische Allergene.....	13
1.4.3 Pilze .....	14
1.4.4 Hausstaubmilben .....	15

1.4.5 Nahrungsmittel .....	16
1.5 Protonenpumpenhemmer .....	17
2 Material und Methoden .....	18
2.1 Literaturrecherche.....	18
2.2 Ethikkommission und Medocs .....	18
2.3 Studienpopulation.....	18
2.4 Retrospektive Daten .....	19
2.4.1 Labordaten .....	19
2.4.2 Arztbriefe.....	19
2.4.3 Lungenfunktionstestungen.....	20
2.5 ImmunoCAP® ISAC-Allergenkomponenten Biochip .....	20
2.6 Fragebögen .....	21
2.7 Statistische Datenanalyse .....	21
3 Ergebnisse.....	22
3.1 Studienpopulation.....	22
3.2 Geschlechtsverteilung.....	23
3.3 Altersgruppen .....	24
3.4 Gesamt-IgE.....	25
3.5 Allergen-spezifische IgE-Werte .....	26
3.5.1 Pollen.....	26
3.5.2 Schimmelpilze .....	29
3.5.3 Tiere.....	30
3.5.4 Milben.....	32
3.6 Lungenfunktionsdaten .....	33
3.7 Protonenpumpenhemmer und Nahrungsmittel-Sensibilisierungen .....	33
3.8 Klinische Relevanz der Sensibilisierungen .....	34
4 Diskussion .....	36

4.1 Prävalenzdaten von Vergleichsstudien .....	36
4.1.1 Allergische Rhinitis und Asthma bronchiale.....	36
4.1.2 CF und Allergien .....	37
4.1.3 Nahrungsmittel-Sensibilisierungen .....	38
4.1.4 Protonenpumpenhemmer und Nahrungsmittel-Sensibilisierungen .....	39
4.2 Limitationen der Vergleichsstudien.....	41
4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse und Limitationen dieser Diplomarbeit .....	43
4.3.1 Studienpopulation.....	43
4.3.2 Geschlechtsverteilung.....	43
4.3.3 Altersverteilung .....	44
4.3.4 Gesamt-IgE.....	45
4.3.5 Allergen-spezifische IgE-Werte .....	45
4.3.6 Lungenfunktionen.....	46
4.3.7 Protonenpumpenhemmer und Nahrungsmittel-Sensibilisierungen .....	47
4.3.8 Klinische Relevanz der Allergen-Sensibilisierungen .....	48
5 Konklusion .....	49
6 Literaturverzeichnis .....	50
7 Quellenverzeichnis .....	51
8 Anhang: Fragebogen .....	52

# Glossar und Abkürzungen

ABPA – allergische bronchopulmonale Aspergillose

AK – Antikörper

CF – cystic fibrosis, zystische Fibrose, Mukoviszidose

CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

COPD – chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung

CT – Computertomographie

DIOS – distales intestinales Obstruktionssyndrom

FEV1 – forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde

FVC – forcierte Vitalkapazität

H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase – Protonen-Kalium-Pumpe

IgE – Immunglobulin E

ISU – ImmunoCAP ISAC<sup>®</sup> standardisierte Einheit

IVC – inspiratorische Vitalkapazität

kU/l – Kilo-Units pro Liter

MEF25 – maximaler expiratorischer Fluss bei 25% der forcierten expiratorischen Vitalkapazität

MEF 50 – maximaler expiratorischer Fluss bei 50% der forcierten expiratorischen Vitalkapazität

NaCl – Natriumchlorid

NMS – Nahrungsmittel-Sensibilisierung

PEF – peak expiratory flow

pH-Wert – pondus hydrogenii Wert

PPI – Protonenpumpeninhibitor, Protonenpumpenhemmer

TGV – thorakales Gasvolumen

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pollenflugkalender für die Region Ostösterreich .....	13
Abbildung 2: Studienpopulation.....	22
Abbildung 3: Prozentuelle Geschlechtsverteilung der Personen mit Allergen-Sensibilisierung .....	23
Abbildung 4: Prozentuelle Verteilung der Altersgruppen.....	24
Abbildung 5: Gesamt-IgE-Werte der Studienkohorte.....	25
Abbildung 6: Spezifische Allergensensibilisierungen der Studienkohorte.....	26
Abbildung 7: Pollen-spezifische IgE-Werte der Studienkohorte .....	27
Abbildung 8: Prozentuelle Verteilung der erhöhten Pollen-spezifischen IgE-Werte in der Studienkohorte.....	28
Abbildung 9: Verteilung der spezifischen Pollen-Sensibilisierungen bei den auf Pollen sensibilisierten Personen .....	28
Abbildung 10: Schimmelpilz-spezifische IgE-Werte der Studienkohorte .....	29
Abbildung 11: Tierallergen-spezifische IgE-Werte der Studienkohorte.....	30
Abbildung 12: Prozentuelle Verteilung der erhöhten Tierepithelien-spezifischen IgE-Werte in der Studienkohorte .....	31
Abbildung 13: Verteilung der spezifischen Tierallergen-Sensibilisierung unter den auf Tiere sensibilisierten Personen .....	31
Abbildung 14: Milben-spezifische IgE-Werte der Studienkohorte.....	32
Abbildung 15: Verteilung der Nahrungsmittel-Sensibilisierungen und der Protonenpumpenhemmereinnahme .....	33

# 1 Einleitung

Die Lebenserwartung von Menschen mit der Stoffwechselerkrankung zystische Fibrose (cystic fibrosis, CF) ist in den letzten Jahrzehnten deutlich gestiegen, wodurch sich neue Fragen auch im Hinblick auf die Lebensqualität ergeben. In diesem Zusammenhang könnten auch ein möglicher Einfluss von Allergen-Sensibilisierungen und Allergien auf die Lungenfunktion eine Rolle spielen.

Mit der zunehmenden Lebenserwartung einerseits und dem weltweit beobachteten Anstieg von Allergien andererseits könnten Allergen-Sensibilisierungen und klinisch manifeste Allergien gegen Inhalations- und/oder Nahrungsmittel-Allergene auch bei CF-Patientinnen und -Patienten vermehrt auftreten. Im Fall einer Allergie gegenüber Inhalationsallergenen könnte es in diesem Zusammenhang auch unabhängig von der Grunderkrankung zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion kommen. Eine im Rahmen der CF bestehende Malabsorption könnte per se oder auch durch Medikamenten-Einfluss zu einer vermehrten Allergen-Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel und einer manifesten Nahrungsmittel-Allergie führen.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit soll geklärt werden, inwiefern hier Zusammenhänge bestehen.

## 1.1 Zystische Fibrose

### 1.1.1 Definition und Epidemiologie

Die CF ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, bei der, aufgrund einer Mutation des CFTR-Gens, die apikalen Epithelzellmembranen von Drüsenzellen defekte Chloridkanäle aufweisen (1). Sie ist mit einer Erkrankungshäufigkeit von etwa 1:2.500 Neugeborenen eine der häufigsten angeborenen Stoffwechselerkrankungen der kaukasischen Bevölkerung (1). Die Prävalenz für heterozygote Trägerinnen und Träger einer zu CF führenden Mutation liegt bei 3-4% (2).

Das CFTR-Gen ist auf dem Chromosom 7 lokalisiert (3). Durch Mutationen in diesem Gen ist die Kodierung eines Proteins, welches für den transmembranösen Chloridfluss zuständig ist, gestört (3). Somit sind die exokrinen Drüsen in ihrer Funktion beeinträchtigt, was sich vor allem im Respirations- und Verdauungstrakt manifestiert (3).

### 1.1.2 Pathophysiologie

Derzeit sind über 1.600 verschiedene Mutationen des CFTR-Gens bekannt, wobei die Mutation F508del mit 70% Präsenz in Europa die häufigste Mutation darstellt (1). Das Fehlen der Aminosäure Phenylalanin in Position 508 des CFTR-Proteins oder andere krankheitsverursachende Mutationen resultieren in einer Störung der Sekretion von Chloridionen und konsekutiv einer Steigerung der Natriumabsorption in exokrinen Drüsen(2). Daraus folgt eine Zunahme der Viskosität der Sekrete (3). Dies bewirkt eine gestörte Sekretclearance, reaktive Entzündungen, sowie Funktionsstörungen bis hin zum vollständigen Verlust der Organfunktionen (3). Betroffen sind vor allem der Atemtrakt, Pankreas, Duodenum, Gallenwege, Gonaden und Schweißdrüsen (1). In 90% der Fälle präsentieren sich Symptome dieser Erkrankung bereits in den ersten Lebensmonaten bis -jahren (4).

### 1.1.3 Klinisches Bild

Zu den primären Manifestationsorten zählt der Respirationstrakt (3). Bei diesem kommt es aufgrund des zähen Bronchialsekretes zur Ansiedlung nicht abtransportierter Erreger (3), wobei *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa* zu den häufigsten bakteriellen Pathogenen zählen (1). Entzündungsreaktionen und Produktion von Proteasen sind weitere Folgeerscheinungen (3). Dies resultiert in chronischen Infektionen und der Entwicklung von Bronchiektasen, bis hin zur respiratorischen Insuffizienz mit Hypoxie und Hyperkapnie sowie generalisierter Gewebsschädigung des Respirationstraktes (3). Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel sind auffällige klinische Anzeichen einer chronischen Hypoxämie (2).

Weitere Komplikationen inkludieren Hämoptysen, Pneumothorax, und eine allergische bronchopulmonale Aspergillose (1). Aufgrund der Lungenpathologie kann es auch zur Ausbildung eines Cor pulmonale mit Symptomen der Rechts-Herzinsuffizienz kommen (2).

Die respiratorische Symptomatik kann interindividuell sehr variabel sein, wobei meist ein chronischer (1) und produktiver Husten, auch mit Dyspnoe bei chronischer bakterieller Infektion vorliegen (2).

In der Nase und den Nebenhöhlen kann sich die Erkrankung durch Auftreten von Polypen und Sekretverlegungen zeigen (3).

Auch das Pankreas wird durch Obstruktion der Drüsenausführungsgänge und resultierende Entzündungen beeinträchtigt (3). Zudem ist die Ausschüttung von Verdauungsenzymen in das Duodenum gestört (3). Dies resultiert in Verdauungsstörungen mit geblähtem Abdomen, Fettstühlen und Gedeihstörungen sowie Obstipation (3). Bereits bei der Geburt zeigen 10% der betroffenen Säuglinge einen Mekoniumileus (1). Ältere Kinder haben in 20% der Fälle ein distales intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS) (1). Auch eine chronische Diarrhoe mit daraus resultierender Kachexie ist ein häufiges Symptom (1).

Die Entstehung einer Pankreasfibrose kann sich auf die Langerhans-Inseln auswirken (3). Die Störung der physiologischen Insulin- und Glukagonproduktion trägt zur Entstehung eines Diabetes mellitus bei (3).

Des Weiteren betreffen die CFTR-Mutationen auch die Leber (3). So ist eine biliäre Zirrhose bei 10% der Betroffenen zu verzeichnen (1) und kann zu Pfortaderhochdruck mit Ösophagusvarizen führen (3).

Eine Veränderung der Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit führt mit einer Abflussstörung zur Cholestase (3). Diese kann sich unter anderem als Steatorrhoe und Ikterus manifestieren (2). Zudem bilden sich häufig Gallensteine (3).

Infertilität beim Mann durch Obliteration des Ductus deferens (3) und reduzierte Fertilität bei der Frau können weitere Komplikationen der Erkrankung sein (1).

Aufgrund der vielfältigen Symptome im Rahmen einer CF-Erkrankung wird die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinträchtigt. Die höhere Lebenserwartung ermöglicht auch das Auftreten von Komorbiditäten, wie zum Beispiel die Entwicklung von Allergien. Letztere sollten frühzeitig diagnostiziert und therapiert werden, um eine weitere Beeinträchtigung der Lebensqualität hintanzuhalten.

#### 1.1.4 Diagnostik

Chronische Durchfälle, eine Gedeihstörung, eine chronische Bronchitis mit produktivem Husten und Atemnot, Trommelschlegelfinger und Uhrglasnägel sollten den Verdacht auf die Stoffwechselerkrankung CF lenken (3). Salzig schmeckende Haut aufgrund einer zu

hohen NaCl-Konzentration im Schweiß kann ebenfalls als dringend auf die Erkrankung hinweisend betrachtet werden (3).

Zur Abklärung sollte als Test erster Wahl ein Schweißtest veranlasst werden (3). Dabei wird nach Stimulation der Haut mittels Pilocarpin-Iontophorese der Chloridgehalt des Nativschweißes quantitativ bestimmt. Chlorid-Konzentrationen über 60 mmol/l zu zwei Zeitpunkten bestätigen dabei in der Regel die Verdachtsdiagnose, Konzentrationen über 30 mmol/l sind dringend verdächtig auf CF (3). Die Ergebnisse des Schweißtestes können allerdings auch falsch-negativ sein, weshalb bei klinischem Verdacht auf CF eine Testwiederholung erfolgen sollte (4). Des Weiteren kann eine molekulargenetische Diagnostik des CFTR-Gens erfolgen (1). In Österreich wird flächendeckend in allen geburtshilflichen Abteilungen im Rahmen des Neugeborenen-Screenings eine Trypsin-Bestimmung durchgeführt (3). Ohne diese Untersuchung würde CF trotz in der Regel typischer Symptome deutlich verspätet diagnostiziert werden (1).

Weitere diagnostische Verfahren sind die elektrophysiologische nasale Potenzial-Differenzmessung und die Analyse des intestinalen Ionenstromes an Rektumbiopsien (1).

Die radiologische Diagnostik zur Erfassung des Ausmaßes der Organbeteiligung umfasst Röntgen- und CT-Untersuchungen des Thorax, Röntgen- und CT-Untersuchungen der Nasennebenhöhlen sowie Ultraschall- und CT-Untersuchungen des Abdomens (2).

Regelmäßige und engmaschige bakteriologische Untersuchungen des Sputums und der Lungenfunktion sind wesentlicher Bestandteil des Managements von an CF erkrankten Personen (4).

### 1.1.5 Therapie

Bislang gibt es noch keine Langzeiterfahrungen mit den in Österreich seit wenigen Jahren zugelassenen CFTR-Modulatoren. So hat der Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Zulassungsbehörde (CHMP) „*Orkambi™ für Personen mit Cystischer Fibrose über 12 Jahren mit zwei Kopien der F508del-Mutation empfohlen.*“<sup>1</sup> „*Orkambi™ ist ein Kombinationspräparat, bestehend aus den Wirkstoffen Ivacaftor und Lumacaftor.*“<sup>1</sup> *Lumacaftor erhöht die Dichte von CFTR-Proteinen an der Zellmembran, während Ivacaftor zu einer Verbesserung der Funktion des CFTR-Proteins, resultierend in einem*

---

<sup>1</sup> <http://www.cf-austria.at/newsdetails/vertex-erhaelt-positive-zulassungsempfehlungen.html> (06.04.2017)

*gesteigerten Chloridionen-Transport, beiträgt.“<sup>1</sup> Des Weiteren spricht sich das CHMP positiv für die Zulassung von Kalydeco® für Kinder mit Cystischer Fibrose von 2 bis 5 Jahren mit 9 Gating-Mutationen und für Personen mit Cystischer Fibrose im Alter von 18 Jahren und älter mit R117H Mutation aus.“<sup>1</sup>*

Sehr viel länger im Einsatz sind symptomatische Therapieverfahren zur Behandlung der CF (3). Primäres Ziel ist die Symptomminderung und die Verlangsamung der Krankheitsprogredienz (2). Die Therapie muss folglich individuell angepasst werden (2).

Insgesamt soll eine umfangreiche intensive Betreuung und Behandlung erfolgen, um die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten zu sichern und eine möglichst hohe Lebenserwartung zu erzielen (3).

Physio- und Ernährungstherapie sowie sportliche Aktivität (2), aber auch psychosoziale Betreuung der Erkrankten und der Angehörigen (3) sind Teil des umfassenden Betreuungskonzepts.

Die Verdauungs- und Gedeihstörungen müssen durch hochkalorische Nahrungs- und Enzymzufuhr kompensiert werden (3). Die respiratorische Symptomatik wird durch eine antibiotische Inhalationstherapie sowie durch eine regelmäßige Physiotherapie zur Sekretolyse verbessert bzw. stabil gehalten (1). Medikamentös stehen zudem inhalative Kortikosteroide und  $\beta_2$ -Sympathomimetika zur Verfügung (2). In Abhängigkeit vom Krankheitsverlauf kann eine Reihe von weiteren spezifischen Therapieverfahren notwendig werden (2).

Zur Prävention von und bei manifester biliärer Zirrhose kommen Ursodeoxycholsäure-Präparate und bei intestinaler Obstruktion hyperosmolare Einläufe oder orale Laxantien zur Anwendung (1). Die Substitution mit Pankreasenzymen und fettlöslichen Vitaminen muss beim Großteil der Erkrankten täglich erfolgen (1).

Im fortgeschrittenen Stadium einer CF-Erkrankung der Lungen kann eine kontinuierliche Sauerstoffgabe und schließlich eine Lungentransplantation erforderlich sein (1); nach wie vor stellen respiratorische Komplikationen die häufigste Todesursache bei CF dar (2).

Unbehandelt kann CF schon im Kindesalter zum Tod führen (2). Bei adäquater Therapie lag die Lebenserwartung in den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts im Mittel bei 30 Jahren (2). Beim männlichen Geschlecht ist sie durchschnittlich höher als beim weiblichen (1). Bei nach 1990 geborenen CF-Patientinnen und -Patienten liegt die durchschnittliche

Lebenserwartung bereits um das 40. Lebensjahr (2). Derzeit kann von einer weiter steigenden Lebenserwartung ausgegangen werden. Dies korreliert auch mit Auswirkungen auf die Sicherung der Lebensqualität, vor allem im Hinblick auf die Zunahme an Komorbiditäten. Hierbei sollte unter anderem auch dem möglichen Auftreten von Allergien Beachtung geschenkt werden, da diese zu einer Verschlechterung der bereits beeinträchtigten respiratorischen Funktion der CF-Patientinnen und -Patienten führen können.

## 1.2 Lungenfunktionsdiagnostik

Die Lungenfunktion wird untersucht, um pulmonale Beschwerden abzuklären und spezifische Pathologien zu diagnostizieren, die Lungenerkrankung im Verlauf zu kontrollieren und den Effekt einer Behandlung zu evaluieren, sowie um Lungenfunktionsstörungen quantifizieren zu können (2). Dafür stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, wobei an dieser Stelle, aufgrund der Relevanz für die durchgeführte retrospektive Studie, nur die Spirometrie näher erläutert werden soll.

Die Spirometrie dient zur Analyse statischer und dynamischer Lungenvolumina (2). Bei der Untersuchung atmen die zu Untersuchenden gegen ein Sieb mit definiertem Widerstand (4). Daraus errechnet sich der Durchfluss und der Pneumotachograph gibt anhand eines Volumen-Zeit- bzw. Fluss-Volumen-Diagrammes die erzielten Ergebnisse graphisch wider (4). Die Ergebnisse umfassen inspiratorische und expiratorische Volumina sowie Flussraten (4).

Daraus resultieren unter anderem folgende Parameter: FVC, die forcierte Vitalkapazität; FEV1, das forcierte expiratorische Volumen in einer Sekunde; und MEF, der maximale expiratorische Fluss bei 25, 50 und 75% der FVC, sind unter anderem geeignete Parameter, um eine Einschränkung der Lungenfunktion feststellen zu können (4).

Die Ergebnisse der Spirometrie sind allerdings von der Mitarbeit der getesteten Person abhängig (2), weshalb für eine aussagekräftige Testung unter anderem ein gewisses Lebensalter erforderlich ist. Generell sind die Normwerte von Alter, Größe und Geschlecht der Untersuchten abhängig (4). Diese werden mit den Ist-Werten verglichen und analysiert. Liegen die Werte innerhalb des Referenzbereichs, sind sie in der Regel als normal zu werten (4). Abweichungen können verschiedenen Schweregraden zugeordnet werden (4).

Die CF führt in der Regel zu einer Abnahme der FVC und des FEV1 (4).

## 1.3 Allergen-Sensibilisierungen und Allergien

### 1.3.1 Begriffsdefinition

Der Mensch verfügt über ein komplexes Immunsystem, welches mittels eines angeborenen und eines erworbenen Abwehrsystems auf in den Körper eingedrungene Fremdstoffe und Mikroorganismen auf diverse Weise reagiert (5). Bildet das menschliche Immunsystem gegen körperfremde Umweltstoffe Antikörper, so wird dies als „Allergen-Sensibilisierung“ bezeichnet (3). Dabei kommt es nach dem Kontakt zu einem Antigen, dem Allergen, zu einer spezifischen Immunantwort und zur Entstehung einer spezifischen Allergen-Sensibilisierung (6). Erst nach bestehender Sensibilisierung kann es zu einer klinischen Symptomatik, der allergischen Reaktion, kommen (6).

So definiert der 1906 von Clemens von Pirquet beschriebene Begriff „Allergie“ eine Überempfindlichkeitsreaktion des menschlichen Immunsystems gegen eine an sich unschädliche Fremdschubstanz (5), wobei sich die allergische Reaktion durch eine klinische Symptomatik präsentiert (3).

Die klinische Symptomatik kann dabei unterschiedlich ausgeprägt sein und bis zur anaphylaktischen Reaktion führen. Anaphylaxie wird als *„eine akute systemische Reaktion mit Symptomen einer allergischen Reaktion vom Sofort-Typ, welche den ganzen Organismus involvieren und unter Umständen lebensbedrohlich sein kann“*<sup>2</sup> beschrieben.

### 1.3.2 Epidemiologie

In den letzten Jahrzehnten war eine starke Zunahme der Prävalenz allergischer Erkrankungen zu verzeichnen (6). Bei 10-20% der Erwachsenen in Deutschland liegt laut deren eigener Angabe eine Allergie vor, wobei Aeroallergene mit 16-36% und Insektengiftallergene mit rund 25% als häufigste allergene Trigger beschrieben werden (6). Eine präzise Angabe zur Allergie-Prävalenz ist jedoch schwierig, was einerseits durch unterschiedliche Definitionen und andererseits durch regionale Unterschiede bedingt ist (5).

Studien belegen, dass in den letzten Jahren eine starke Zunahme der allergischen Rhinitis und des allergischen Asthma bronchiale zu verzeichnen waren (7). Bei Erwachsenen ist

---

<sup>2</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4479483/> (23.04.2017) („Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis“ 2014)

eine Prävalenz von rund 13,5% zu verzeichnen (7). Anderen Quellen zufolge liegt die Prävalenz der allergischen Rhinitis bei Kindern unter 5% und steigt bis zum Erwachsenenalter bis zu rund 20% an (6).

Die Angaben zur Prävalenz, Inzidenz, Morbidität und Mortalität sind aufgrund der unterschiedlichen Diagnosekriterien jedoch breit gestreut (7).

### 1.3.3 Pathophysiologie

Sobald der menschliche Körper nach einer (Primär-) Exposition gegen ein an sich harmloses Antigen, das Allergen, die Produktion von spezifischen Antikörpern beginnt, tritt eine zunächst latente bzw. subklinische Allergen-Sensibilisierung ein (8). Bei erneutem Allergenkontakt können Mastzellen und basophile Granulozyten über Triggerung ihrer zellgebundenen IgE-Rezeptoren aktiviert und eine Reaktionskaskade gestartet werden (8).

Aufgrund der verschiedenen immunologischen Reaktionen lässt sich dabei die Hypersensitivitätsreaktion anhand der Coombs und Gell Klassifikation in 4 Gruppen differenzieren (3).

Typ I stellt die Sofortreaktion dar (3). Diese wird über IgE-Antikörper und aktivierte Mastzellen vermittelt (8) und hat Histamin als Hauptmediator (9). Dieser Typus stellt die häufigste Überempfindlichkeitsreaktion im Kindesalter dar (3). Vertreter dieser Gruppe sind die allergische Rhinokonjunktivitis, das allergische Asthma bronchiale und anaphylaktische Reaktionen auf Nahrungsmittel- oder Insektengiftallergene (3). Beim Typ I kann es zudem zu einer Zweiphasenreaktion kommen, bei der 6-12 Stunden nach der Sofortreaktion eine Spätreaktion mit erneuter Symptomatik auftritt (9).

Der Typ II stellt eine spezifische zytotoxische Immunreaktion dar, welche durch IgM- und IgG-Antikörper ausgelöst wird (3). Hierzu zählen die Hämolyse, die Thrombopenie und die Agranulozytose (9).

Der Typ III ist durch eine IgM- und IgG-vermittelte Immunkomplexreaktion geprägt. Ein Beispiel dafür ist die exogene allergische Alveolitis (3).

Der Typ IV ist der Spättyp und basiert auf einer T-Zell-vermittelten Reaktion (3). Klinisch zeigt sich diese als Kontaktekzem oder diagnostisch bei der Tuberkulinreaktion (3).

Nicht nur die chemische Struktur des Allergens, sondern auch das Immunsystem sind bei einer Hypersensitivitätsreaktion von Bedeutung (5).

Allergene können in verschiedene Subgruppen gegliedert werden: Inhalationsallergene (Pollen, Tierepithelien, Hausstaubmilben, Schimmelpilzsporen), Nahrungsmittel-, Insektengift- sowie Medikamentenallergene. Die Pathophysiologie unterscheidet sich dabei je nach Reaktionstyp (3).

Generell ist das Risiko, eine Allergie zu entwickeln mit 70-80% von der genetischen Prädisposition und 20-30% von Umwelteinflüssen abhängig (6). Das Geschlecht, Ernährungsgewohnheiten und der Lebensstil sind ebenfalls von Relevanz (6). In dieser Diplomarbeit wird ausschließlich auf Allergen-Sensibilisierungen gegen Inhalations- und Nahrungsmittelallergene eingegangen.

#### 1.3.4 Symptomatik

Prinzipiell hängt eine allergische Reaktion von der Art der Allergenexposition, dem Eintrittsweg, sowie der schon vorhanden spezifischen IgE-Antikörper ab (8).

Gewisse Allergene treten nur saisonal auf, wie zum Beispiel Pollen windbestäubender Pflanzen, wie Baum-, Gräser- und Unkräuterpollen, andere, wie Tierepithelien und Hausstaubmilben, sind ganzjährig präsent (8).

Allergene können die Barriere- und Schutzfunktion der Haut überwinden und zu einer lokalen Sofortreaktion führen (8). Dabei gelangt das Allergen in die Epidermis/Dermis, wobei durch Mastzellendegranulation und Freisetzung von Mediatoren entzündliche Veränderungen auftreten (8). Durch Vasodilatation und eine erhöhte Gefäßpermeabilität bilden sich lokal eine Schwellung sowie eine Rötung (8). Diese Sofortreaktion präsentiert sich als Nesselsucht (Urtikaria) (8). Dabei wird durch aktivierte Mastzellen Histamin ausgeschüttet, was auch Juckreiz der Haut verursacht (8). Eine andere Form einer allergischen Hautreaktion äußert sich als Ekzem oder atopische Dermatitis, wobei hier auch T-Lymphozyten-getriggerte Entzündungsreaktionen eine Rolle spielen (8).

In die Blutbahn gelangte Allergene können zudem zu einer systemischen Reaktion wie dem anaphylaktischen Schock, mit dem Risiko eines fatalen Ausgangs, führen (8).

Eine Hypersensitivitätsreaktion kann sich auch in gastrointestinaler Symptomatik äußern (8). Dabei führen die absorbierten Allergene nach Kontakt mit der Dünndarmschleimhaut zur Aktivierung von Mastzellen und provozieren einen Flüssigkeitsverlust über das Epithel sowie Muskelkontraktionen (8). Klinisch zeigt sich dies als Durchfall und Erbrechen (8). Oral aufgenommene Nahrungsmittelallergene können zudem zu Urtikaria, akutem Asthma bronchiale und systemischer Anaphylaxie führen (8). Finden die Allergene Kontakt zur Bindehaut der Augen, kann bei sensibilisierten Menschen eine allergische Konjunktivitis die Folge sein (8).

Als prädisponierte Eintrittspforte für Allergene fungiert auch das respiratorische System (8). Nach Exposition kommt es zu einer Entzündungsreaktion der betroffenen Schleimhäute (7). Dies kann zu allergischen Atemwegserkrankungen führen (7). Zu dieser Gruppe zählen die allergische Rhinokonjunktivitis und das allergische Asthma bronchiale (7). Auch die allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) zählt zu den allergischen Erkrankungen des Respirationstraktes (7).

Die allergische Rhinitis, auch unter dem Begriff Heuschnupfen bekannt, umfasst das klinische Bild vermehrter Sekretproduktion der Nasenschleimhäute sowie vermehrtes Niesen nach Allergenexposition (7). Häufig tritt sie zeitgleich mit einem Asthma bronchiale auf (7).

Dringt ein Allergen in die unteren Atemwege ein, kann es allergisches Asthma bronchiale auslösen (8).

Beim allergischen Asthma bronchiale werden Mastzellen der Submukosa aktiviert, wodurch eine sofortige Bronchokonstriktion verursacht wird (8). Des Weiteren wird die Flüssigkeitsproduktion gesteigert (8). Dadurch wird das Atmen erschwert, was bei schwerem Verlauf im Rahmen einer akuten Attacke zum Tod führen kann (8).

Die allergische bronchopulmonale Aspergillose kann bei sensibilisierten Menschen als Hypersensitivitätsreaktion gegen Schimmelpilzsporen auftreten (7). Hierbei ist vor allem *Aspergillus fumigatus* von Relevanz, wobei auch andere Pilzarten verantwortlich sein können (7). Pathogenetisch kommen die Reaktionsklassen Typ I, III und IVb nach Gell und Coombs zum Tragen (7). Die ABPA präsentiert sich als Asthma bronchiale mit bronchopulmonalen Infiltraten und Bronchiektasen (7). Das Auftreten einer ABPA ist bei Menschen ohne respiratorische Vorerkrankung sehr unwahrscheinlich (7). Bei Menschen

mit Asthma bronchiale liegt die Prävalenz von ABPA bei circa 2%; bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, abhängig vom Alter, bei 15% (7).

### 1.3.5 Diagnostik

Bei der Allergiediagnostik kann auf die empfohlene 4-Stufen-Diagnostik zurückgegriffen werden (9). Diese basiert auf einer allergen- und testspezifischen Reihenfolge unter Abwägung des individuellen Nutzens und individueller Risiken (9). Die primäre Stufe bildet dabei die allergologische Anamnese und körperliche Untersuchung (9). Hierbei ist vor allem auch die Familienhistorie zur Ermittlung des Atopierisikos von Bedeutung (3). In weiterer Folge sollte eine in-vivo-Diagnostik, wie Hauttests, zur Ermittlung von Reaktionen vom Sofort- und Spättyp, durchgeführt werden (9). Um eine Sensibilisierung feststellen zu können, werden Antigene entweder mittels Pricktests oder intra- oder epikutan appliziert und die Reaktion analysiert (3). Dabei kann eine Sensibilisierung nachgewiesen, jedoch keine Aussage über eine klinische Relevanz getroffen werden (3). Anschließend oder parallel dazu kann die in-vitro-Diagnostik, bei der im Labor zelluläre und serologische Testungen durchgeführt werden, veranlasst werden (9). Die letzte Stufe wird durch Provokationstestungen gebildet, die eine klinische Relevanz ermitteln sollen (9). Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde versucht, die klinische Relevanz von Allergen-Sensibilisierungen durch Fragebögen und Analyse der Medikamentenhistorie und Arztbriefe zu ermitteln.

### 1.3.6 Therapie

Als Behandlung von Allergien können eine Allergenkenz, eine symptomatische medikamentöse Therapie oder eine kausale Immuntherapie durchgeführt werden (9).

Die Allergenkenz stellt als Sekundärprävention die idealste Behandlungsform dar (6). Dabei wird bei bestehender Sensibilisierung versucht, das symptomauslösende Allergen zu meiden (6). Diese Therapieform muss daher sehr spezifisch angepasst werden (6). Bei ubiquitär vorkommenden Allergenen, wie zum Beispiel Pollen, ist eine adäquate Durchführung allerdings nur eingeschränkt möglich (6).

Die medikamentöse Behandlungsform ist von der individuellen Symptomatik abhängig (6). Sie kann als Prophylaxe oder als symptomatische Therapie angewendet werden (6). Dabei

kann durch entsprechende Pharmaka unter anderem eine Reduktion der Reizantwort am Endorgan und eine Hemmung der Entzündungsreaktion erzielt werden (6).

Die Allergen-spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) ist neben der Allergenkarenz eine kausale Behandlungsform und führt über die Zeit zu einer Toleranz gegenüber auslösenden Allergenen (6). Sie kann subkutan oder sublingual durchgeführt werden (6). Randomisierte Studien haben gezeigt, dass das Risiko, neue Sensibilisierungen oder Asthma bronchiale zu entwickeln, reduziert werden kann (6).

## 1.4 Spezifische Allergen-Sensibilisierungen

### 1.4.1 Pollen

Pflanzen können sich durch Wind, Insekten, Selbstbestäubung oder Mischformen vermehren (5). Allergien betreffend sind hauptsächlich die windbestäubenden Pflanzen von Relevanz, da bei der aerogenen Verbreitung der männlichen Pflanzengameten, den Pollen, der Mensch mit diesen häufig in Kontakt kommt (5).

Die Pollenkonzentration in der Luft ist von einigen Faktoren abhängig. Einerseits ist die Jahreszeit von großer Relevanz, andererseits spielen aber auch die Tageszeit, die Temperatur, die Luftfeuchtigkeit und das Klima, Sonneneinstrahlung und natürlich die geographische Lokalisation eine Rolle (7).

Pollen variieren in ihrem Aufbau, ihrer Größe und in ihrer Verbreitung abhängig von der abstammenden Pflanzenart, weshalb der Allergie auslösende Effekt unterschiedlich ist (7). Je nach Pollentyp sind dafür verschiedene Enzyme, Proteine aus dem Zytoplasma und spezifische Erkennungssubstanzen, verantwortlich (7). Letztere sind pflanzenspezifisch; die Enzyme und Proteine des Zytoplasmas hingegen zeigen zwischen den Pflanzenarten große Ähnlichkeit, weshalb sensibilisierte Menschen häufig Kreuzreaktionen aufweisen können (7). So ist zum Beispiel bei den Allergenen der Birke häufig eine Kreuzsensibilisierung mit bestimmten Obst- und Gemüsearten nachweisbar (5).

In Mitteleuropa zählen die Gräser-, Roggen-, Birken- und Haselpollen zu den Hauptvertretern (7). Die einzelnen Pollenarten lassen sich in die Subgruppen Baumpollen-, Gräserpollen- und Unkräuterpollen-Allergene gliedern (5). Jede Pollenart besitzt eine spezifische symptomauslösende Schwellenkonzentration (7).

Eine weitere Einteilung lässt sich durch die saisonale Verteilung treffen: Frühblüher (Januar bis April), Mittelblüher (Mai bis August) und Spätblüher (September bis Dezember) (5). Diese Klassifizierung ist jedoch sehr variabel, da sie von der regionalen Pflanzenlokalisierung und dem Klima abhängig ist (5).

	Januar	Februar	März	April	Mai	Juni	Juli	August	September	
<b>Frühblüher</b>										
Hasel		←————→								
Erle		←————→								
Birke			←————→							
Buche/Eiche				←————→						
Esche			←————→							
<b>Mittelblüher</b>										
Gräser				←————→						
<b>Spätblüher</b>										
Spitzwegerich						←————→				
Beifuß							←————→			
Ambrosia								←————→		

Abbildung 1: Pollenflugkalender<sup>3</sup> für die Region Ostösterreich

### 1.4.2 Tierische Allergene

Zur Gruppe der Tierallergene zählen vor allem Allergene von Katze, Hund, Pferd und Meerschweinchen (5); auch Vögel, Ratten und Mäuse können von Relevanz sein (7). Dabei sind Speichel, Urin und Kot sowie weitere tierische Sekrete das Reservoir für jene Allergene, die beim Menschen eine Sensibilisierung auslösen können (7).

Aufgrund der hohen allergenen Potenz von Katzenallergenen sind diese die häufigste Ursache von Sensibilisierungen gegen Tiere (5). Die Allergene befinden sich hier hauptsächlich in der Haut, im Speichel und im Talg des Tieres (5). Dadurch ist anzunehmen, dass durch häufigeres Waschen des Fells die Allergenkonzentration gesenkt werden kann (5). Allerdings sind die von Katzen abgegebenen Allergene sehr beständig und lassen sich vor allem im häuslichen Umfeld lange nachweisen (7).

<sup>3</sup><https://www.pollenwarndienst.at/aktuelle-belastung/aktuelle-diagramme.html> (05.04.2017) und

Saloga J, Klimek L, Buhl R, Mann W, Knop J. Allergologie - Handbuch. 2. Auflage. Stuttgart: Schattauer GmbH; 2011.

Bei der Sensibilisierung gegen Hunde ist die Rasse von großer Bedeutung (5). Mit einer 30% Sensibilisierungsrate beim Menschen weisen Boxer und Schnauzer die größte Relevanz auf (5). Bei Meerschweinchen kommt es bei exponierten Menschen in 60% der Fälle zu einer Sensibilisierung (5). Damit besitzen sie ein hohes Potential als Inhalationsallergen (5). Pferde haben mit einer Sensibilisierungsrate von rund 50% bei exponierten Personen ebenfalls ein hohes Allergen-Sensibilisierungspotential (5).

Vögelallergene sind mit Sensibilisierungsraten von circa 10% (Arten-abhängig) nicht so allergen wirksam (5). Eine Besonderheit bei sensibilisierten Menschen ist allerdings, dass manchmal eine zu beobachtende Kreuzreaktion auf Hühnerei, welche als Vogel-Ei-Syndrom bezeichnet wird, vorliegt (5).

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wird bei der Erhebung von Sensibilisierungen gegen Tierepithelien nur auf Katzen- und Hunde-Allergene eingegangen, da sie, wie oben erwähnt, die Hauptauslöser von Allergien gegen Tiere sind.

### 1.4.3 Pilze

Derzeit sind weltweit circa 250.000 verschiedene Pilzarten bekannt (5), wobei nur circa 100 Arten für Allergien von Bedeutung sind (7). Ihre Präsenz ist aufgrund der Abhängigkeit vom Klima und standortspezifischen Gegebenheiten variabel (5). Sie lassen sich grob in 4 Klassen unterteilen: die Zygomycotina, Ascomycetes, Basidiomycetes und Deutermycetes (5).

Dabei kann zudem eine Differenzierung zwischen Freiluft- und Innenraumpilzen getroffen werden (7).

Pilze, welche primär intramural präsent sind, haben das ganze Jahr eine hohe Konzentration und können damit eine ganzjährige Beschwerdesymptomatik wie eine allergische Rhinitis und ein Asthma bronchiale bewirken (7). Hohe Luftfeuchtigkeit ist dabei ein Faktor, der die Pilzkonzentration steigern kann (7). Hauptvertreter dieser Gruppe sind *Aspergillus*, *Penicillium* und *Mucor* (7).

Zu den extramuralen Pilzen gehören vor allem jene der Gruppe *Alternaria* und *Cladosporium* (7). Im Gegensatz zu den intramuralen Pilzen ist bei den Freiluftpilzen eine saisonale Konzentrationsschwankung bemerkbar, wobei die Monate Juli bis September zu jenen mit der höchsten Pilzsporenfreisetzung zählen (7). Hierbei kann es auch, durch

Pilzsporen der Klasse *Alternaria* verursacht, zum sogenannten „Spätsommerasthma“ kommen (7).

*Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata* und *Cladosporium herbarum* stellen die Hauptvertreter der für Allergen-Sensibilisierungen relevanten Pilze dar (5). Dabei befinden sich die für Hypersensibilitätsreaktionen verantwortlichen Proteine vorwiegend in den Sporen und Myzelien (7). Sie zeigen zwischen den einzelnen Pilzklassen eine recht große Ähnlichkeit, was sich im vermehrten Auftreten von Kreuzreaktionen widerspiegelt (7).

Generell ist zu vermerken, dass eine Sensibilisierung gegen Pilze zumeist nicht isoliert auftritt (7). Anhand von Allergietestungen ist recht häufig eine spezifische Sensibilisierung gegen Pilze nachweisbar, die jedoch selten von klinischer Relevanz ist (7). In der Gesamtbevölkerung wird bezüglich einer Pilzallergie von einer Prävalenz von rund 0,5% ausgegangen (7). Einflussfaktoren wie eine berufsbedingte Pollenexposition sowie der Wohnort spielen hierbei eine wichtige Rolle (7).

#### 1.4.4 Hausstaubmilben

Milben werden zur Gruppe der Spinnentiere gezählt und sind weltweit durch rund 30.000 verschiedene Arten vertreten (5). Der Typus der Hausstaubmilbe ist für Hypersensibilitätsreaktionen am bedeutendsten (5).

Hausstaubmilben, *Dermatophagoides*, sind gräuliche 170-550 µm große Spinnentierchen, welche vor allem in Wohnräumen zu finden sind (7). Obwohl auch die Milbenpräsenz saisonalen Konzentrationsschwankungen unterliegt, bleibt die Relevanz für gegen Hausstaubmilben sensibilisierte Menschen über das Jahr fast gleich (7). Vor allem an Orten mit einer vorherrschenden Temperatur von 20-25°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 70-80% herrschen optimale Bedingungen (7). Milben scheiden die für Menschen potenziellen Allergene über ihren Kot und weitere Sekrete aus, welche in weiterer Folge aus dem Hausstaub aerogen aufgenommen werden können (7).

Bei Asthma bronchiale scheint es eine direkte Korrelation mit der Milbenkonzentration in der Umgebung zu geben, da ab einer Milbenkonzentration von 100 Milben pro Gramm Hausstaub auch ein höheres Risiko für eine Sensibilisierung gegen Hausstaubmilben mit damit verbundener bronchialer Symptomatik beobachtet wird (7). Im Allgemeinen liegt die Prävalenz von Hausstaubmilbenallergien in der Bevölkerung zwischen 2 und 4% (7).

### 1.4.5 Nahrungsmittel

Prinzipiell kann der Mensch gegen jedes Nahrungsmittel eine Sensibilisierung bis hin zur klinisch relevanten Allergie entwickeln (7). Die Wahrscheinlichkeit, gegen ein spezielles Nahrungsmittel sensibilisiert zu werden ist stark vom Essverhalten (5), von der Dosis und Frequenz, aber auch von der unterschiedlichen allergenen Potenz der konsumierten Lebensmittel abhängig (7). Dadurch zeigt sich auch ein Unterschied in den spezifischen Sensibilisierungen zwischen Erwachsenen und Kindern (5). Letztere sind besonders häufig gegen Kuhmilch und Hühnerei sensibilisiert (5).

Eine Nahrungsmittel-Sensibilisierung kann auf verschiedene Arten entstehen: Gastrointestinal über die Schleimhaut des Magen-Darmtraktes, inhalativ meist durch Kreuzreaktionen von Pollen- oder Nahrungsmittelallergenen, oder über den kutanen Kontakt (9).

Generell lassen sich Nahrungsmittelallergene in zwei Subgruppen einteilen (9). In Klasse I werden primäre Sensibilisierungen durch Allergenaufnahme über den Gastrointestinaltrakt verursacht; es handelt sich hauptsächlich um Kuhmilch, Hühnerei, Weizen, Soja, Erdnuss und Fisch (9).

Klasse II bilden Nahrungsmittelallergene, auf die der Körper durch Kreuzreaktionen bei einer schon vorhandenen Sensibilisierung, zumeist einer Pollensensibilisierung, reagiert (9). Dabei kommt es vor allem zu Obst- und Gemüseallergien (9).

Im Allgemeinen bestehen die Symptome einer Nahrungsmittel-Allergie in leichten lokalen Beschwerden im Mund- und Rachenraum (5) bis hin zu gastrointestinalen Beschwerden mit Erbrechen und Durchfall (7). Auch potenziell lebensbedrohliche anaphylaktische Reaktionen mit Beteiligung des kardio-vaskulären Systems können durch Nahrungsmittelallergene verursacht werden (5). Als Hauptauslöser für anaphylaktische Reaktionen gelten Erdnüsse, Baum-Nüsse, Hühnerei, Kuhmilch, Fisch und Krustentiere (5).

Im Gegensatz dazu sind bei Nahrungsmittelunverträglichkeiten/-intoleranzen die Symptome, wie Völlegefühl, Meteorismus und Übelkeit, generell milder (7). Eine präzise Anamnese und Untersuchung zur Unterscheidung der Ätiologie ist von großer Wichtigkeit (7).

## 1.5 Protonenpumpenhemmer

In der Behandlung zahlreicher gastroenterologischer Pathologien wird häufig auf Pharmaka zur medikamentösen Regulation der Magensäuresekretion zurück gegriffen (10). Dabei werden  $H_2$ -Antagonisten, Prostaglandinderivate, Muskarinrezeptorantagonisten und auch Protonenpumpenhemmer verwendet, um unter anderem eine Hemmung der Magensäuresekretion zu bewirken (10).

Im Rahmen dieser Diplomarbeit soll primär auf Protonenpumpenhemmer und deren potenzielle Auswirkungen auf die Entstehung von Nahrungsmittel-Allergen-Sensibilisierungen eingegangen werden.

Die Gruppe der Protonenpumpenhemmer umfasst die Wirkstoffe Omeprazol, Pantoprazol und Esomeprazol (10). Diese Wirkstoffgruppe zeichnet sich durch eine irreversible Hemmung der  $H^+/K^+$ -ATPase aus und bewirkt dadurch eine um bis zu 100%ige Reduktion der Säurebildung im Magen (10). Die langanhaltende Wirkung ist vor allem in der Ulkustherapie, beim Zollinger-Ellison-Syndrom und der Behandlung der Refluxösophagitis erwünscht (10), wird heutzutage jedoch vielfältig eingesetzt. Allerdings kann es auch zu Nebenwirkungen wie einer bakteriellen Besiedelung des Magens und damit in Verbindung stehenden Entzündungen (10) sowie weiteren Beschwerden kommen. So wird angenommen, dass die Medikation mit Protonenpumpenhemmern die Entstehung von Nahrungsmittel-Sensibilisierungen begünstigen kann. Dies soll in den folgenden Kapiteln dieser Arbeit thematisiert werden.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde primär mit der medizinischen Datenbank PubMed durchgeführt. Dafür wurden zu Beginn über das Thesaurus-Programm MeSH adäquate Suchbegriffe generiert. „Cystic fibrosis“, „Hypersensitivity“, „Respiratory Function Tests“ und „Anti-Ulcer Agents“ sind nur einige der verwendeten Suchbegriffe. Zur weiteren Analyse wurde nur auf frei verfügbare Artikel in englischer oder deutscher Sprache sowie auf Bücher und Online-Kataloge der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz zurückgegriffen.

Die Ergebnisse der Literatursuche finden sich in der Bibliographie wieder. Diese sind mithilfe des Zitierprogrammes Zotero anhand des Vancouver Styles erstellt worden.

### 2.2 Ethikkommission und Medocs

Nach Erstellung des Konzeptformulars wurde ein Antrag bei der Ethikkommission eingereicht, welcher Ende Jänner 2015 ein positives Votum erhielt.

Aufgrund von Änderungen des ursprünglichen Protokolls hinsichtlich erneuter Probenanalysen noch vorhandener Seren mithilfe des ImmunoCAP ISAC<sup>®</sup>-Allergie-Testverfahrens wurde ein Amendment eingereicht und mit einem Folgevotum im Juli 2015 bestätigt.

Nach dem Erhalt des positiven Votums der Ethikkommission wurde ein Antrag auf einen Zugang für das Klinik-interne System Medocs gestellt. In der Folge wurde ein zeitlich limitiertes, personalisiertes Studentenbenutzerkonto ausgestellt.

### 2.3 Studienpopulation

Die Studienpopulation dieser retrospektiven Diplomarbeit umfasste all jene Patientinnen und Patienten mit der Diagnose zystische Fibrose, welche in den Jahren 2012-2014 an der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Pulmonologie und Allergologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz in Behandlung gewesen waren. Die ursprüngliche Studienpopulation wurde von 120 Personen gebildet. Aufgrund

möglicher altersspezifischer Unterschiede wurde sie in drei Gruppen gegliedert. Die endgültige Studienkohorte umfasste schließlich all jene Personen mit einer nachweisbaren spezifischen Allergen-Sensibilisierung während des Analysezeitraumes 2012-2014 und wurde von 78 Personen gebildet.

## 2.4 Retrospektive Daten

Zur Analyse wurden alle im Medocs gespeicherten Daten des Patientinnen- und Patientenkollektivs aus den Jahren 2012-2014 herangezogen. Es wurden Allergietestungen, Medikamentenhistorien mit dem Schwerpunkt auf Protonenpumpenhemmer- und Antihistaminika-Einnahme, Arztbriefe und Lungenfunktionstestungen analysiert. Für die Analyse der Lungenfunktionstestungen wurde zuzüglich zu den im Medocs gespeicherten Daten auch auf die schriftliche Dokumentation in den personenbezogenen Patientinnen- und Patienten-Mappen zurückgegriffen.

### 2.4.1 Labordaten

Primär wurde im Klinik-internen System Medocs in der Patientinnen- und Patientenhistorie nach in-vitro Allergietestbefunden während der Jahre 2012-2014 gesucht. Dabei wurden Gesamt-IgE-Werte und spezifische IgE-Werte gegen Inhalationsallergene analysiert.

Bei in-vitro Allergietestungen liegt bei Allergen-spezifischen IgE-Werten über 0,35 kU/l eine spezifische Sensibilisierung auf dieses Allergen vor. Es wurden Sensibilisierungen gegen Pollen (Frühblüher: Grauerle, Birke, Hasel und Europäische Esche; Gräser- und Getreidepollen: Knäuelgras, Lieschgras, Roggen; Unkräuter: Beifuß-Ambrosie und Beifuß), Schimmelpilze (*Aspergillus fumigatus*, *Penicillium notatum*, *Alternaria alternata* und *Cladosporium herbarum*), Tiere (Katze und Hund) und Milben (Hausstaubmilbe und Mehlmilbe) untersucht.

### 2.4.2 Arztbriefe

Bei allen Personen der Studienpopulation wurden die Arztbriefe der Jahre 2012-2014 mit Hauptaugenmerk auf die Medikamentenhistorie zu Protonenpumpenhemmern untersucht.

Hierbei wurden insbesondere Pharmaka wie Pantoloc, Agopton, Losec, Nexium und Generika notiert. Eine PPI-Medikation vor oder nach dem Zeitraum 2012-2014 sowie die Dauer der Einnahme wurden nicht berücksichtigt.

Bei Patientinnen und Patienten mit positiven Allergietestbefunden in den Jahren 2012-2014 wurden die Arztbriefe dieses Zeitraumes zudem auf die Relevanz der Sensibilisierung in Hinblick auf klinische Symptome analysiert. In weiterer Folge wurde bei dieser Gruppe auch die anti-allergische Therapie aus den Arztbriefen dieses Zeitraumes erhoben.

### 2.4.3 Lungenfunktionstestungen

Um eine mögliche Auswirkung bestehender Allergen-Sensibilisierungen auf die Gesundheit und Lebensqualität der Patientinnen und Patienten und somit eine klinische Relevanz feststellen zu können, wurden Lungenfunktionstestungen herangezogen.

Bei der Analyse der Lungenfunktionstestungen wurde besonderes Augenmerk auf die Parameter FVC, FEV1, MEF50 und MEF25 gelegt. Dafür wurden in den Arztbriefen vermerkte Resultate herangezogen. Des Weiteren wurde auf die schriftliche Dokumentation zu Lungenfunktionstestungen in den personenbezogenen Patientinnen- und Patienten-Mappen Bezug genommen.

## 2.5 ImmunoCAP® ISAC-Allergenkomponenten Biochip

Da in den zwischen 2012 und 2014 durchgeführten Allergietestungen nur vereinzelt auf Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittel getestet worden war, lagen diesbezüglich zu Beginn der Datenanalyse nur sehr wenige Ergebnisse vor. Durch eine erneute Untersuchung mithilfe des ImmunoCAP® ISAC in-vitro Allergenkomponenten Biochiptestverfahrens wurde nachträglich in einer Untergruppe mit noch vorhandenen Seren eine Analyse bezüglich Nahrungsmittel-Sensibilisierungen durchgeführt. Bei Testergebnissen des ImmunoCAP® ISAC liegt der Cut-off bei 0,3 ISU/L. Werte darüber werden als positiv gewertet.

## 2.6 Fragebögen

Um eine mögliche klinische Relevanz bestehender Sensibilisierungen feststellen zu können, wurde speziell für diese Diplomarbeit ein Fragebogen erstellt. Damit einverständene Patientinnen und Patienten wurden damit zu ihrer Allergie-Beschwerdesymptomatik befragt. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf Symptome einer Rhinokonjunktivitis, eines Asthma bronchiale, eines oralen Allergiesyndroms und allergischer Reaktionen auf Nahrungsmittel gelegt.

## 2.7 Statistische Datenanalyse

Nach erfolgter Datenerhebung und Dokumentation in den Systemen Microsoft Word 2010, Microsoft Excel 2010 und im über die Lizenz der Medizinischen Universität Graz online kostenlos verfügbaren Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 22 wurde eine systematische Datenanalyse durchgeführt. Diese erfolgte primär über deskriptive Statistiken, mit in weiterer Folge teilweise auch graphischen Darstellungen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Studienpopulation

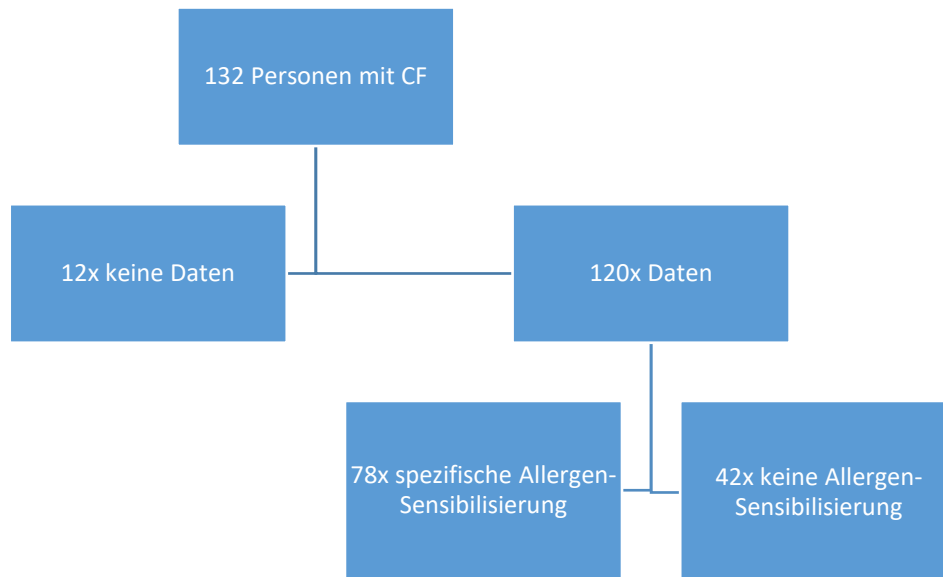


Abbildung 2: Studienpopulation

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine retrospektive Studie durchgeführt. Die Studienpopulation umfasste Patientinnen und Patienten mit der Diagnose zystische Fibrose, die an der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Pulmonologie und Allergologie der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz in den Jahren 2012-2014 in Behandlung gewesen waren.

Die Analyse umfasste anfangs 132 Personen, von denen im Verlauf, aufgrund fehlender Daten während des Analysezeitraumes, 12 Patientinnen und Patienten exkludiert wurden. Von den verbliebenen 120 Personen bestand bei 42 Personen während des Analysezeitraumes keine nachweisbare spezifische Allergen-Sensibilisierung. Vierzehn dieser 42 Personen hatten zwar eine Erhöhung des Gesamt-IgE, allerdings ohne spezifische Allergen-Sensibilisierungen, Somit wurde auch diese Gruppe aus der weiteren Analyse exkludiert. Damit inkludiert die endgültige Studienkohorte Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose und spezifischer Sensibilisierung in den Jahren 2012-2014 und wird von 78 Personen gebildet. Demnach war von den ursprünglich 120 Personen bei 65% eine spezifische Allergen-Sensibilisierung feststellbar.

## 3.2 Geschlechtsverteilung

Von den ursprünglich 120 Personen waren 52% weiblich (n=62) und 48% männlich (n=58).

Von den in weiterer Folge analysierten 78 Personen waren 34 (44%) weiblich und 44 (56%) männlich.

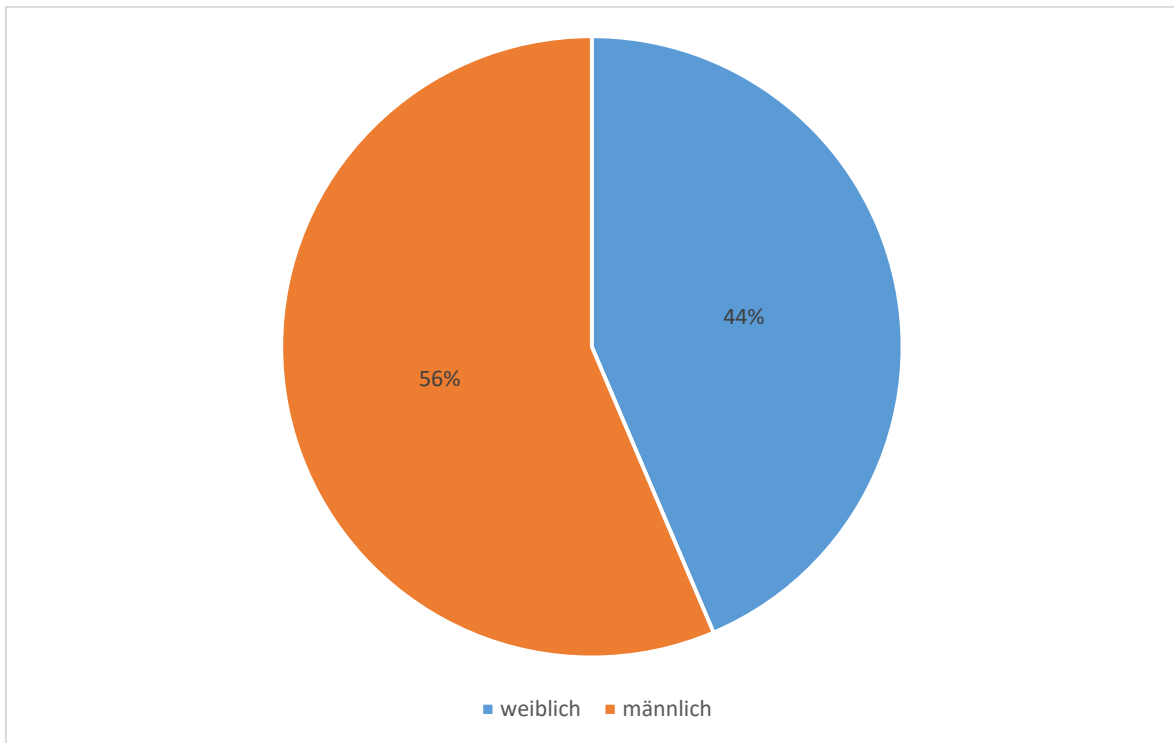


Abbildung 3: Prozentuelle Geschlechtsverteilung der Personen mit Allergen-Sensibilisierung

### 3.3 Altersgruppen

Aufgrund möglicher altersspezifischer Unterschiede wurden drei Gruppen gebildet. Gruppe A umfasste 0-6 Jährige, Gruppe B 7-17 Jährige und Gruppe C alle Personen ab 18 Jahren. Diese Klassifizierung hängt unter anderem mit unterschiedlichen, altersabhängigen Schwellenwerten bei gewissen Labordaten, zum Beispiel dem Gesamt-IgE, zusammen.

Von den ursprünglich 120 Personen mit zystischer Fibrose gehörten 17 (14%) der Gruppe A, 29 (24%) der Gruppe B und 74 (62%) der Gruppe C an.

Von den verbleibenden 78 Patientinnen und Patienten mit Allergen-Sensibilisierungen gehörten 3 Personen (4%) der Gruppe A, 19 Personen (24%) der Gruppe B und 56 Personen (72%) der Gruppe C an.

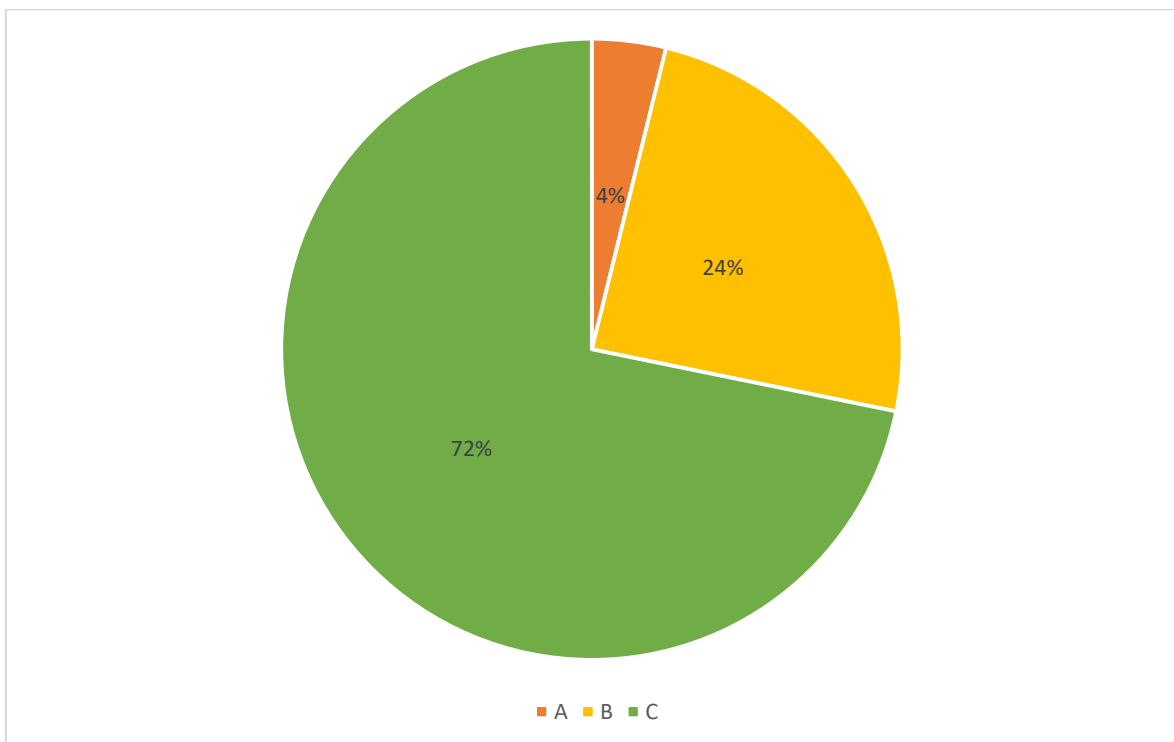


Abbildung 4: Prozentuelle Verteilung der Altersgruppen

Aufgrund der kleinen Gruppengröße der Gruppe A wurde diese aus den folgenden graphischen Darstellungen exkludiert.

### 3.4 Gesamt-IgE

Von den ursprünglich 120 Patientinnen und Patienten bestand bei 14 Personen eine Erhöhung des Gesamt-IgE ohne erhöhte Allergen-spezifische IgE-Werte. Diese Gruppe wurde von 12 weiblichen und zwei männlichen Personen gebildet. Die Altersgruppen betreffend gehörten neun der Gruppe A, drei der Gruppe B und zwei der Gruppe C an. Es wurden diese 14 Personen mitsamt den weiteren 28 Personen ohne spezifische Allergen-Sensibilisierungen aus der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen, sodass die weitere Datenanalyse nur jene 78 Personen mit positiver spezifischer Allergen-Sensibilisierung umfasste.

Bei 51 Personen (65%) der 78 Personen mit nachgewiesener spezifischer IgE-Wert Erhöhung lag das Gesamt-IgE über dem patientenspezifischen Normbereich. Dreiundzwanzig (68%) der weiblichen Teilnehmerinnen und 28 (64%) der männlichen Teilnehmer zeigten eine Erhöhung des Gesamt-IgE.

Aus Gruppe A wiesen alle drei Personen eine Erhöhung der Gesamt-IgE-Werte auf. In Gruppe B lagen die Gesamt-IgE-Werte bei 15 (79%) und in Gruppe C bei 33 (59%) Personen über dem Normbereich.

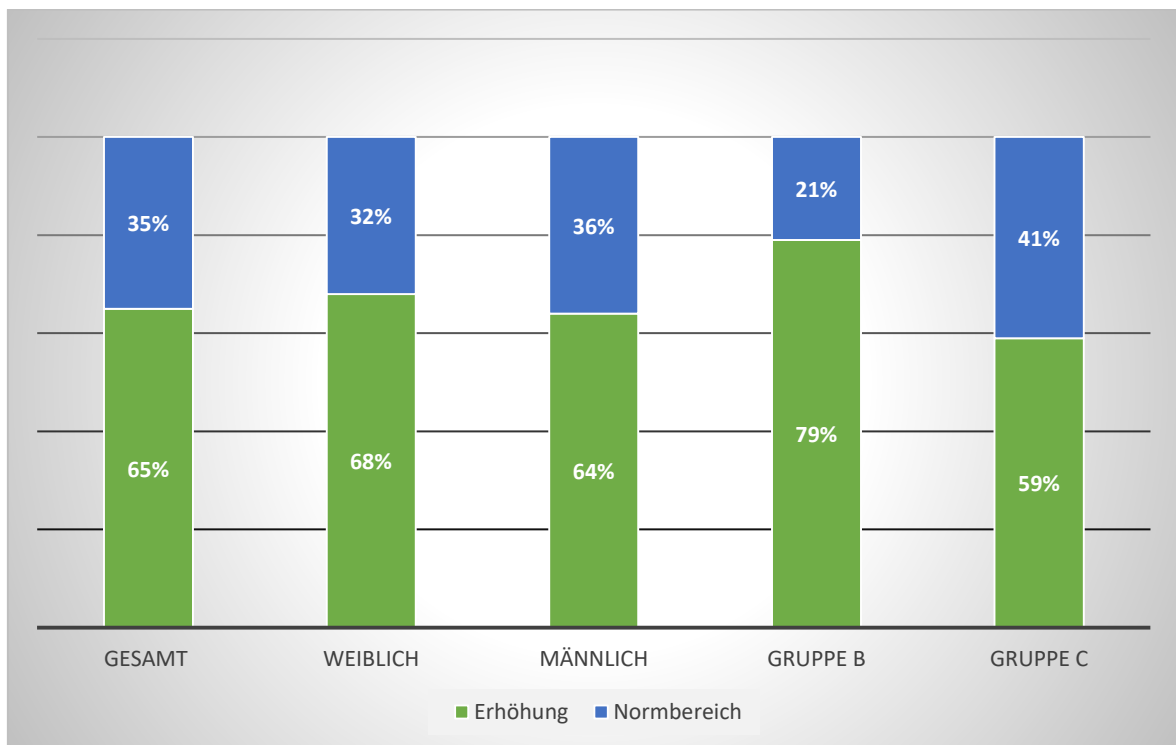


Abbildung 5: Gesamt-IgE-Werte der Studienkohorte

### 3.5 Allergen-spezifische IgE-Werte

Von den analysierten 78 Personen waren 55 Personen (71%) gegen Pollen, 50 Personen (64%) gegen Schimmelpilze, 24 Personen (31%) gegen Hausstaubmilben und 29 Personen (26%) gegen Tierallergene sensibilisiert.

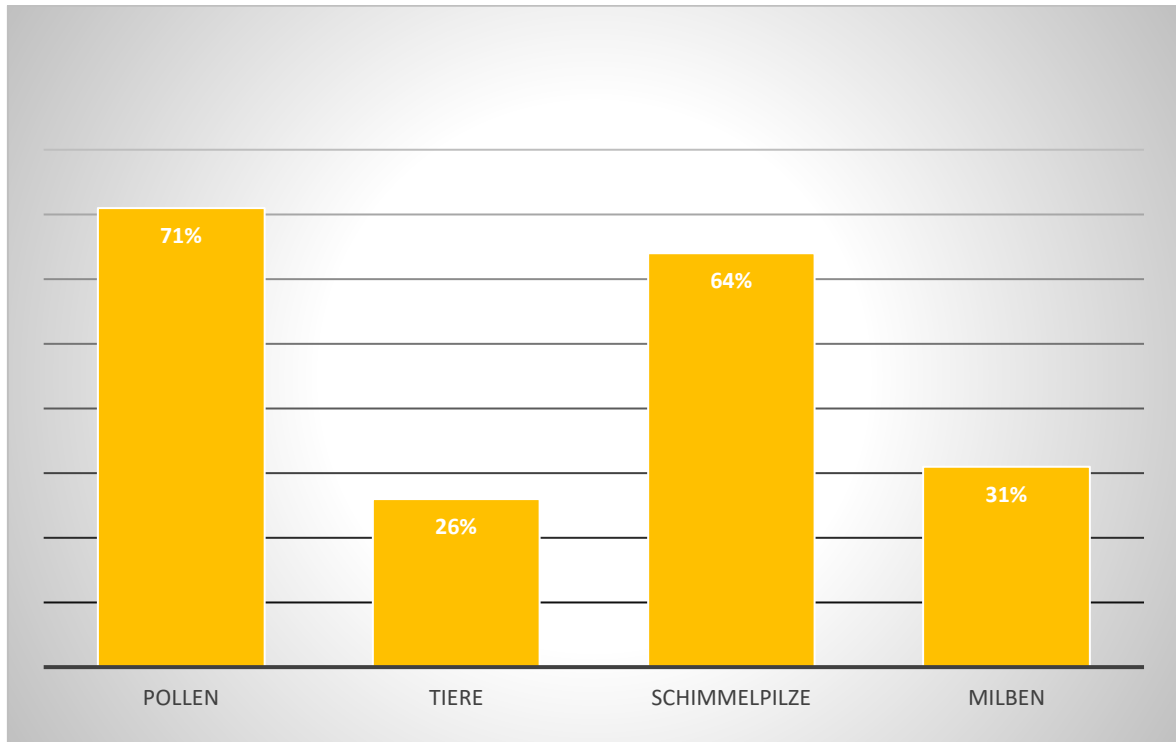


Abbildung 6: Spezifische Allergensensibilisierungen der Studienkohorte

#### 3.5.1 Pollen

Die Gruppe der Pollen kann in drei Subgruppen unterteilt werden: Frühblüher, Gräser- und Getreidepollen sowie Unkräuterpollen.

Die Frühblüher umfassen dabei Grauerle, Birke, Hasel und Europäische Esche. Zu Gräser- und Getreidepollen zählen Knäuelgras, Lieschgras und Roggen. Die Gruppe der Unkräuterpollen bilden Ragweed (Beifuß-Ambrosie) und Beifuß.

Insgesamt waren 55 (71%) der 78 Personen gegen Pollen sensibilisiert.

Dreiundzwanzig (68%) der weiblichen und 32 (73%) der männlichen Personen zeigten eine Erhöhung bei Pollen-spezifischen IgE-Werten. In Gruppe A war eine Person, in Gruppe B 11 (58%) und in Gruppe C 43 (77%) Personen spezifisch gegen Pollen sensibilisiert.

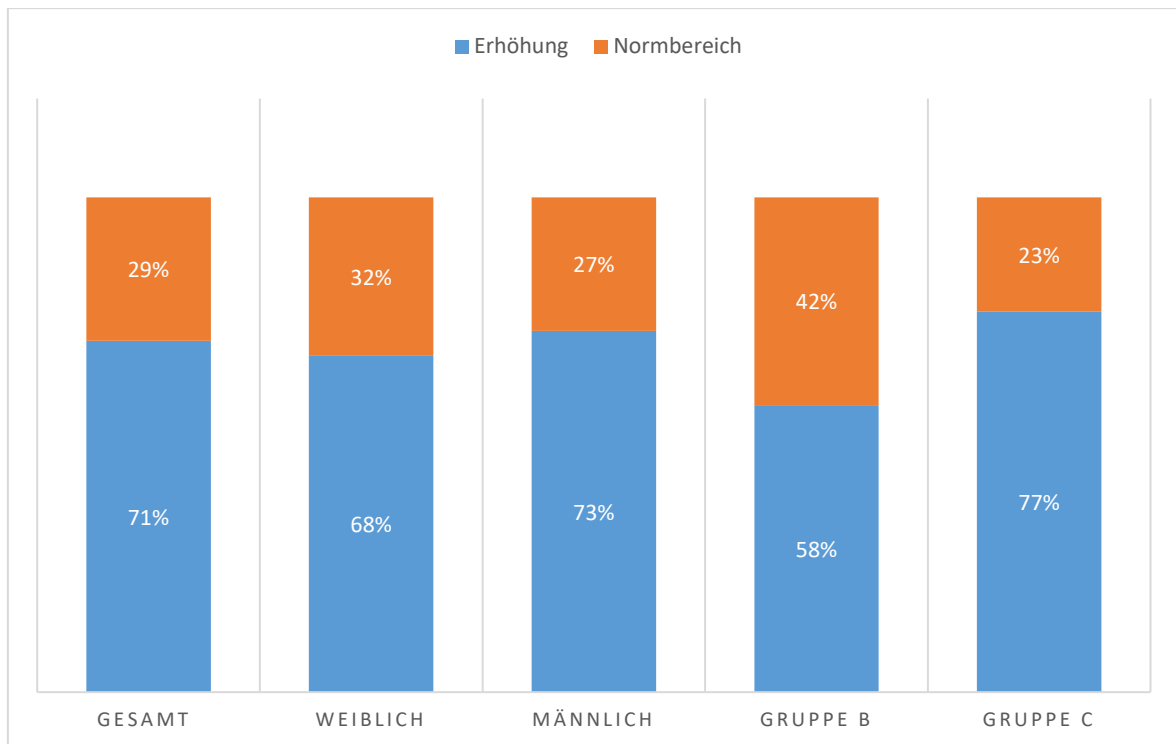


Abbildung 7: Pollen-spezifische IgE-Werte der Studienkohorte

Bei 36 (46%) der 78 Personen lagen die für Frühblüher spezifischen IgE-Werte über dem Normbereich. Von den weiblichen Personen waren 13 (38%) und von den männlichen Personen 23 (52%) gegen Frühblüher sensibilisiert. In Gruppe A wies eine Person, in Gruppe B 8 (42%) und in Gruppe C 27 (48%) Personen eine Sensibilisierung gegen Frühblüher auf.

Die IgE-Werte gegen Gräser- und Getreidepollen waren bei 50 (64%) der 78 Personen erhöht. Zwanzig (59%) der weiblichen und 30 (68%) der männlichen Personen waren gegen Gräser- und Getreidepollen sensibilisiert. In Gruppe A war dies eine Person, in Gruppe B waren es zehn (53%) und in Gruppe C 39 (70%) Personen.

Bei den Unkräutern zeigten 19 (24%) der 78 Personen eine Sensibilisierung. Sechs (18%) weibliche und 13 (30%) männliche Personen waren gegen Unkräuterpollen sensibilisiert. In Gruppe A hatte eine Person, in Gruppe B sechs (32%) und in Gruppe C zwölf (21%) Personen eine Erhöhung des für Unkräuter spezifischen IgE-Wertes.

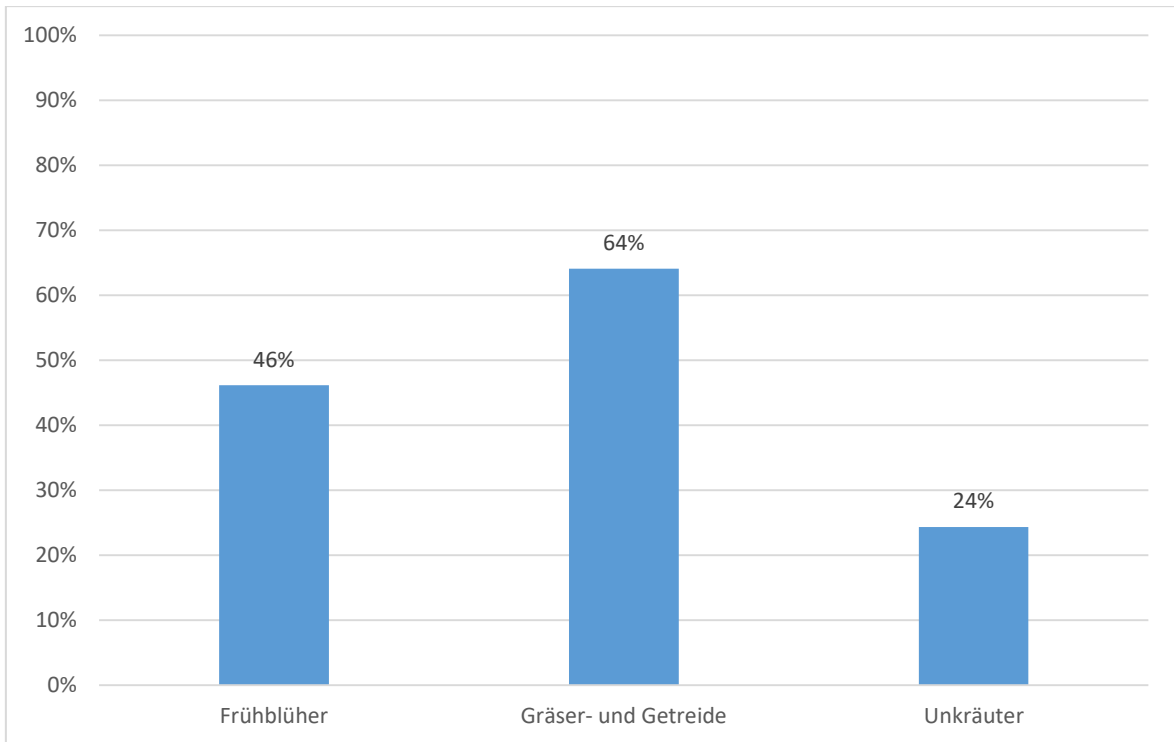


Abbildung 8: Prozentuelle Verteilung der erhöhten Pollen-spezifischen IgE-Werte in der Studienkohorte

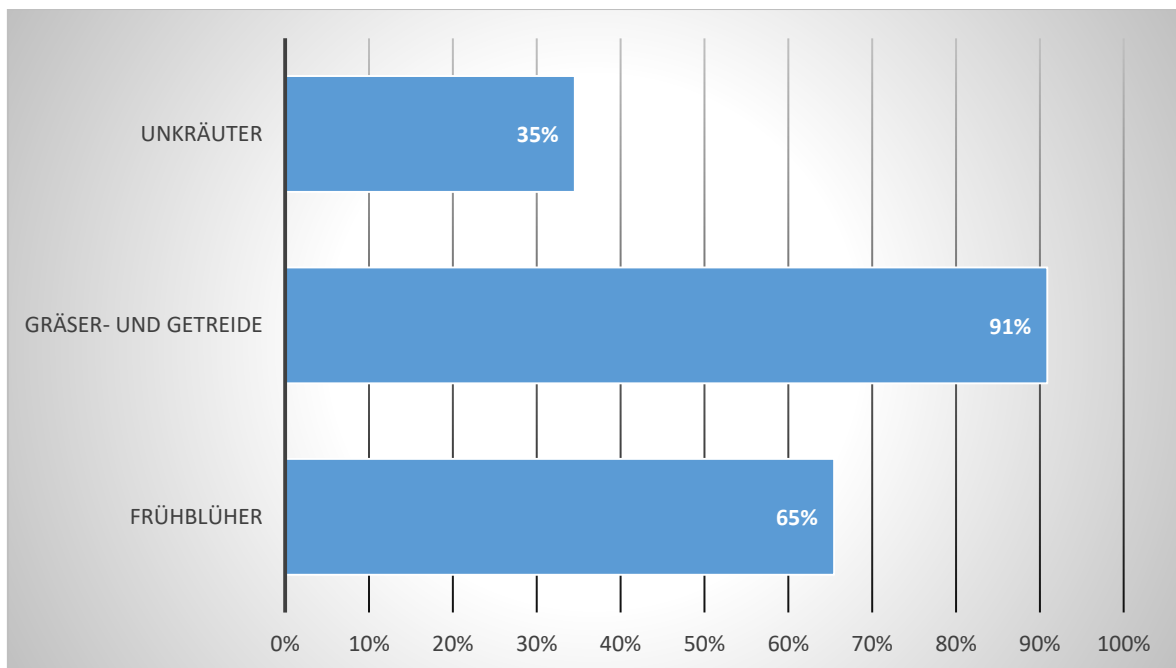


Abbildung 9: Verteilung der spezifischen Pollen-Sensibilisierungen bei den auf Pollen sensibilisierten Personen

Von den 55 auf Pollen sensibilisierten Personen waren 50 (91%) gegen Gräser- und Getreidepollen, 36 (65%) gegen Frühblüher und 19 (35%) gegen Unkräuter sensibilisiert.

### 3.5.2 Schimmelpilze

Die Gruppe der Schimmelpilzallergene umfasst *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium notatum*, *Alternaria alternata* und *Cladosporium herbarum*.

Fünfundsechzig (64%) der 78 Personen wiesen eine Sensibilisierung gegen Schimmelpilze auf.

Von den weiblichen Personen waren 24 (71%) und von den männlichen 26 (59%) gegen Schimmelpilze sensibilisiert. In Gruppe A lag der IgE-Wert für Schimmelpilze bei zwei Personen über dem Normbereich. In Gruppe B hatten 14 (74%) und in Gruppe C 34 (61%) einen positiven Allergietest auf Schimmelpilze.

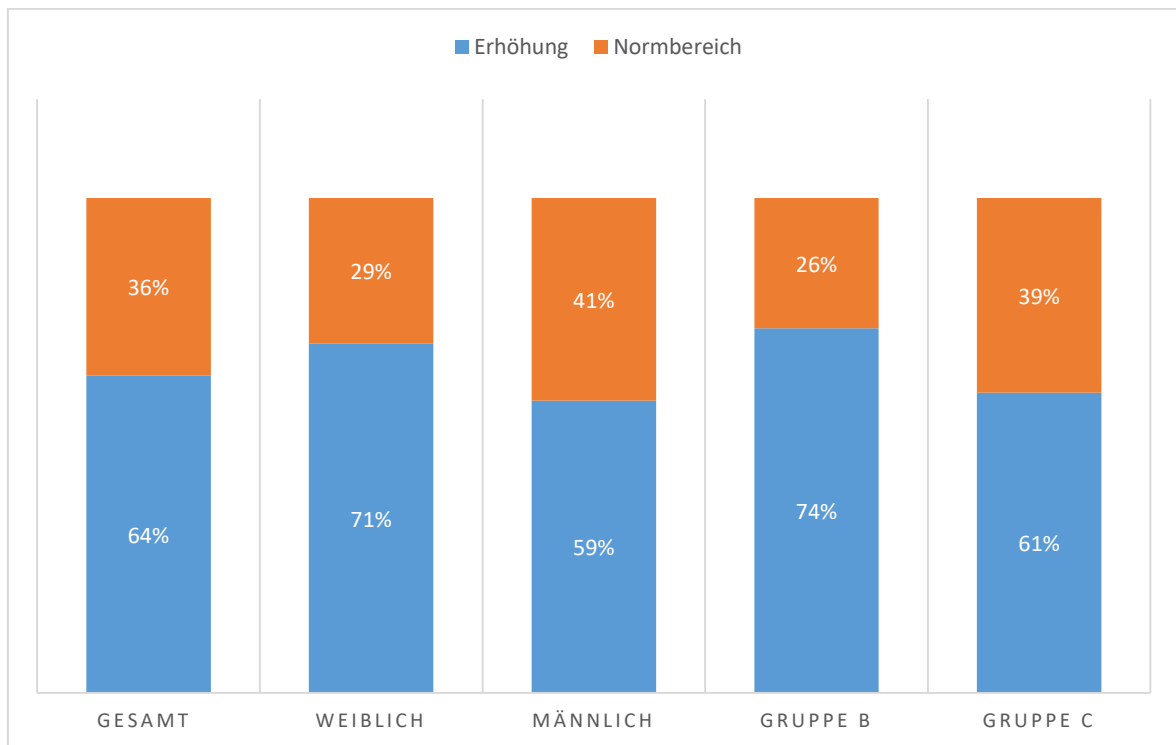


Abbildung 10: Schimmelpilz-spezifische IgE-Werte der Studienkohorte

### 3.5.3 Tiere

Die Gruppe der Tierallergene umfasst Katze und Hund.

Zwanzig (26%) der 78 Personen waren gegen Tiere sensibilisiert.

Acht (24%) der weiblichen und zwölf (27%) der männlichen Personen hatten eine Erhöhung der für Tierallergene spezifischen IgE-Werte.

In Gruppe A war eine Person gegen Tierallergene sensibilisiert. In Gruppe B hatten 2 (11%) und in Gruppe C 17 (30%) Personen erhöhte IgE-Werte gegen Tierallergene.

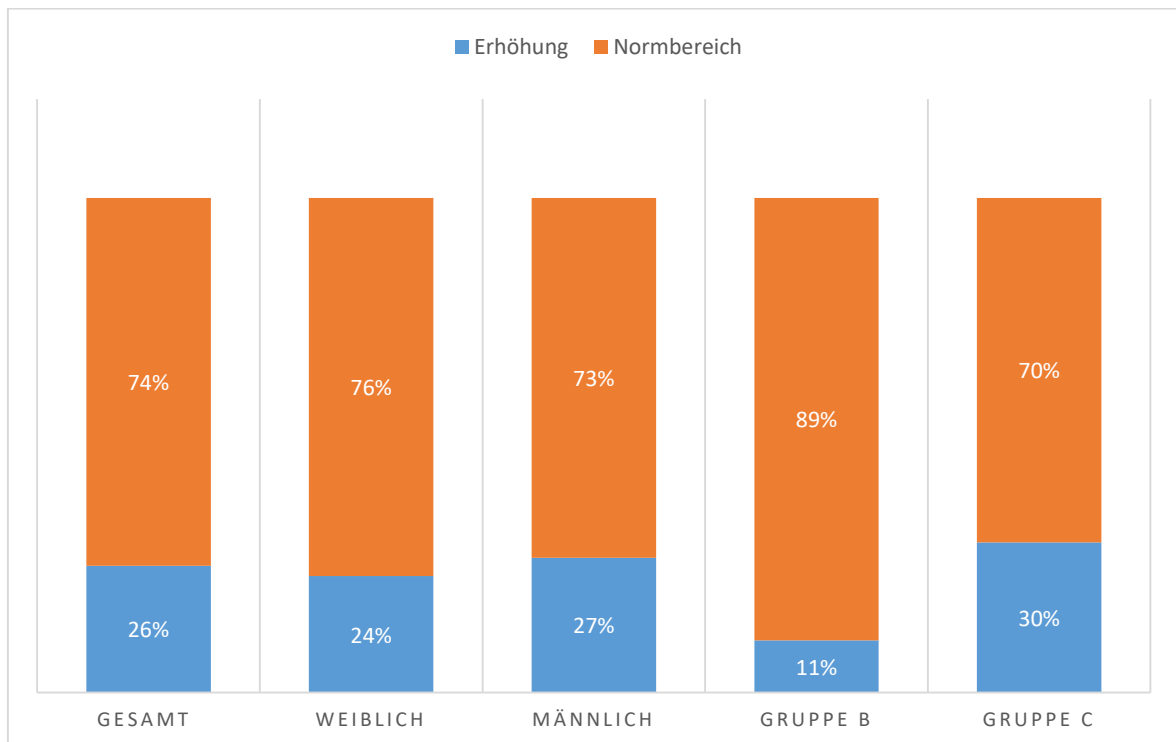


Abbildung 11: Tierallergen-spezifische IgE-Werte der Studienkohorte

Bei 16 (21%) Personen lagen die für Katzenepithelien spezifischen IgE-Werte über dem Normbereich. Von den weiblichen Teilnehmerinnen waren fünf (15%) und von den männlichen Teilnehmern elf (25%) gegen Katzen sensibilisiert. In Gruppe A wies niemand, in Gruppe B 2 (11%) und in Gruppe C 14 (25%) Personen eine Sensibilisierung gegen Katzenepithelien auf.

Die IgE-Werte gegen Hundepithelien waren bei 17 (22%) Personen erhöht. Von den weiblichen Teilnehmerinnen waren acht (24%) und von den männlichen Teilnehmern neun (20%) Personen gegen Hunde sensibilisiert. In Gruppe A war es eine Person, in Gruppe B zwei (11%) und in Gruppe C 14 (25%) Personen.

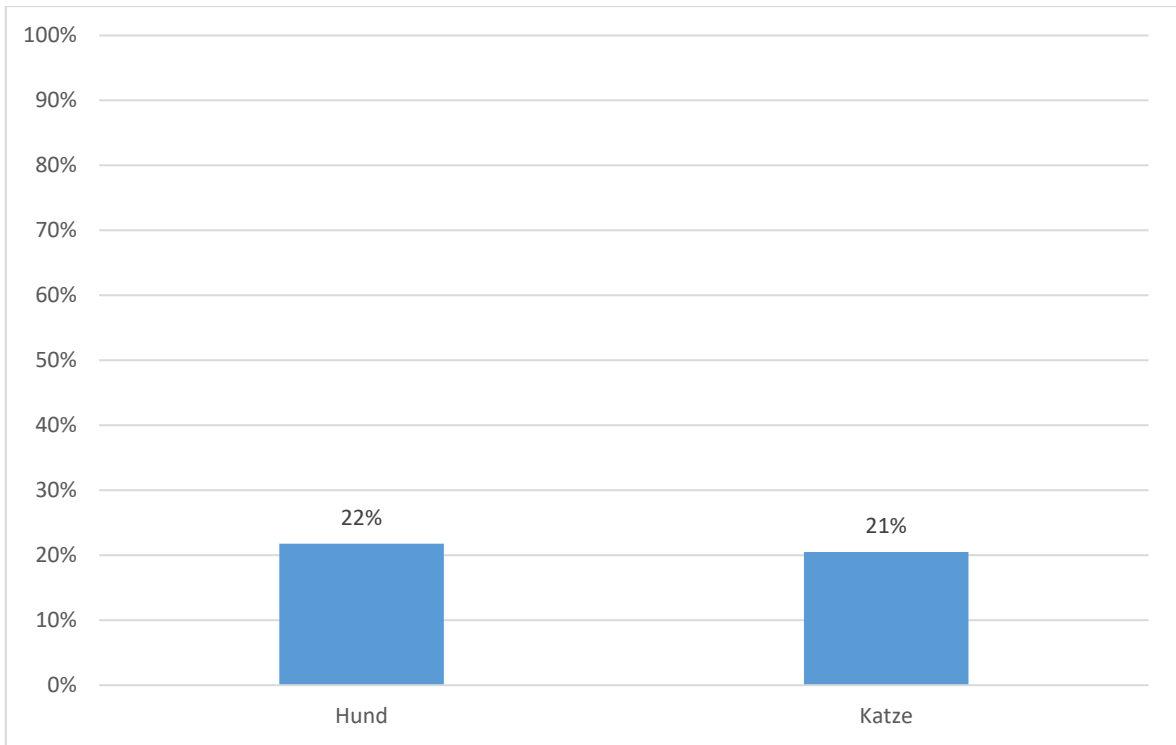


Abbildung 12: Prozentuelle Verteilung der erhöhten Tierepithelien-spezifischen IgE-Werte in der Studienkohorte

Unter den auf Tiere sensibilisierten Personen (n=20) waren 17 (85%) gegen Hunde und 16 (80%) gegen Katzenallergene sensibilisiert.

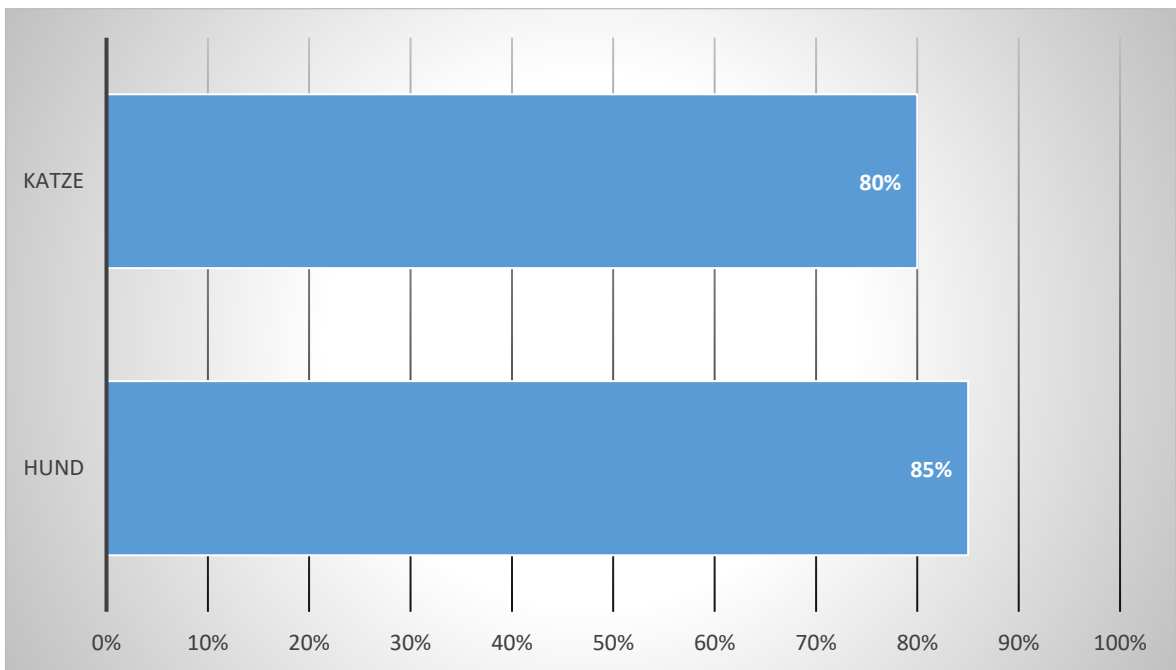


Abbildung 13: Verteilung der spezifischen Tierallergen-Sensibilisierung unter den auf Tiere sensibilisierten Personen

### 3.5.4 Milben

Hausstaubmilbe und Mehlmilbe zählen zur Gruppe der Milbenallergene.

Vierundzwanzig (31%) der 78 Personen wiesen eine Sensibilisierung gegen Milben auf.

Sieben (21%) der weiblichen und 17 (39%) der männlichen Personen waren gegen Milben sensibilisiert. In Gruppe A zeigte niemand, in Gruppe B 2 (11%) und in Gruppe C 22 (39%) Personen diese spezifische Allergensensibilisierung.

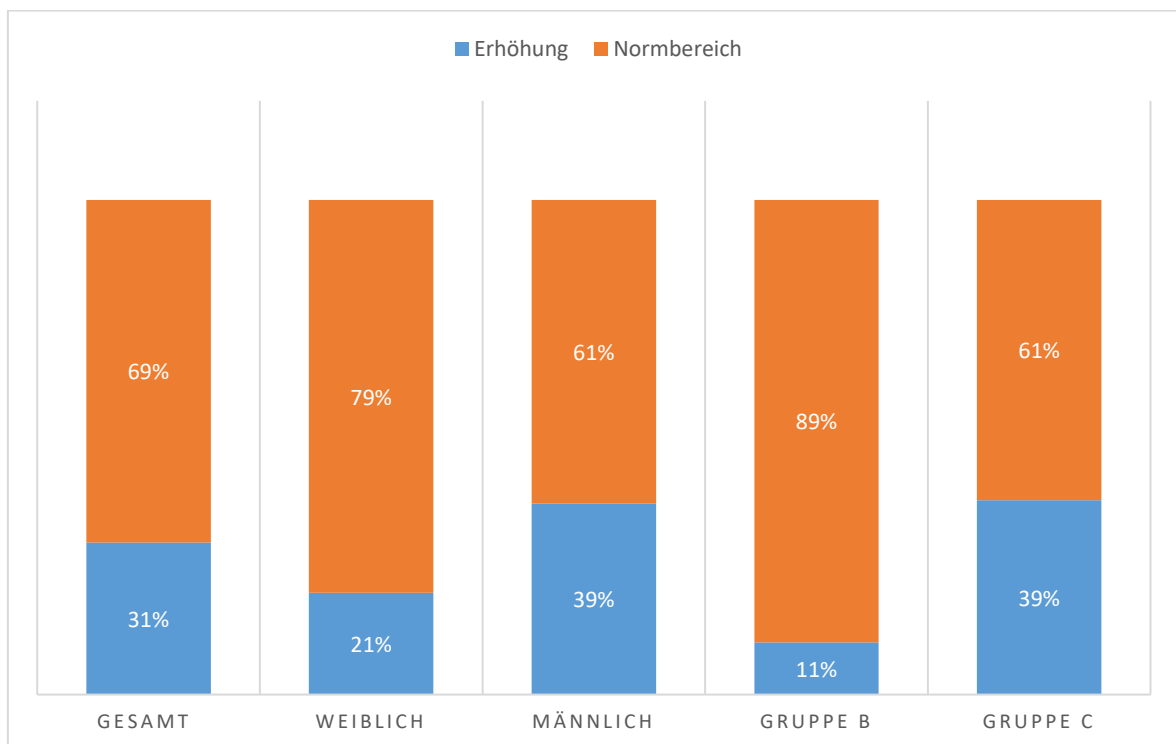


Abbildung 14: Milben-spezifische IgE-Werte der Studienkohorte

### 3.6 Lungenfunktionsdaten

Bei 71 Personen der Studienkohorte waren während des Analysezeitraumes 2012-2014 mindestens zwei Lungenfunktionstests durchgeführt worden. Es sollte ein zeitlich in der Nähe der Allergietests durchgeführter Lungenfunktionstest herangezogen und mit weiteren Lungenfunktionstestungen verglichen werden. Dazu sollten insbesondere die Parameter FVC, FEV1, MEF50 und MEF25 analysiert werden.

Da keine ausreichende Anzahl von Lungenfunktionstests in den Vergleich eingeschlossen werden und darüber hinaus auch nicht für verschiedene Einflussfaktoren wie zum Beispiel respiratorische Infektionen kontrolliert werden konnte, war eine aussagekräftige Analyse dieser Daten leider nicht möglich.

### 3.7 Protonenpumpenhemmer und Nahrungsmittel-Sensibilisierungen

Noch verfügbare Serumproben von 34 CF-Patientinnen und -Patienten der 120 Personen mit zystischer Fibrose (mit oder ohne nachweisbare Allergensensibilisierung) wurden einer Allergietestung mittels ImmunoCAP ISAC® Allergenkomponenten Biochips zugeführt. Von diesen 34 Personen hatten 17 während der Jahre 2012-2014 laut Medocs zumindest ein Mal einen Protonenpumpenhemmer erhalten.

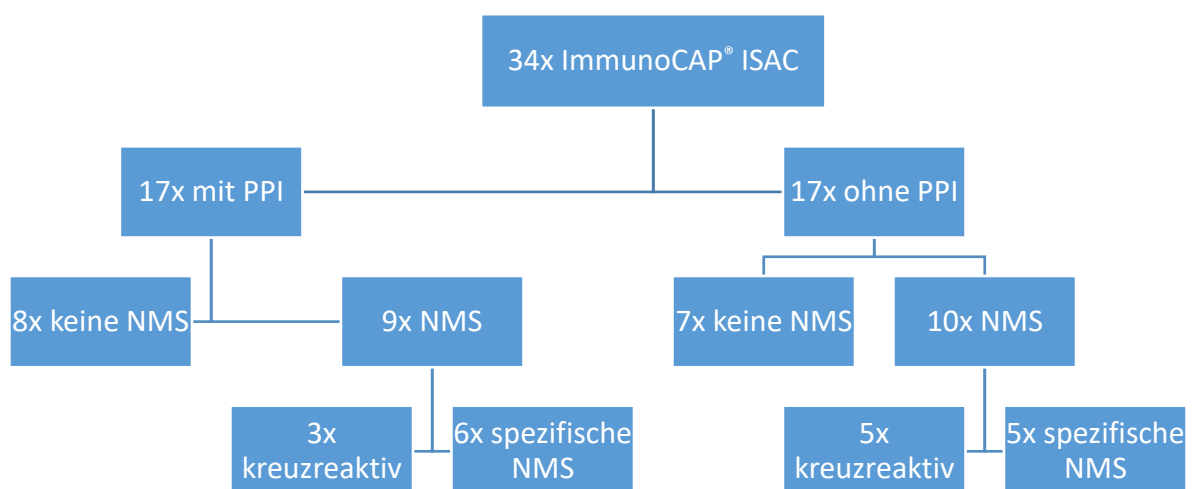


Abbildung 15: Verteilung der Nahrungsmittel-Sensibilisierungen und der Protonenpumpenhemmereinnahme

Zur Interpretation der Testergebnisse wurde auf die Test-spezifischen Befundkommentare ImmunoCAP ISAC<sup>®</sup> zurückgegriffen.

Von den 34 getesteten Seren waren 22 (65%) von männlichen und zwölf (35%) von weiblichen Personen. Vierundzwanzig (71%) Personen gehörten Gruppe C an, neun (26%) Gruppe B und eine (3%) Person Gruppe A an.

Von den 34 ImmunoCAP ISAC<sup>®</sup> Biochip-Ergebnissen waren 19 (56%) positiv. Sieben dieser Personen waren weiblich und zwölf männlich. Dreizehn Personen gehörten der Gruppe C, fünf Personen der Gruppe B und eine Person der Gruppe A an. Da die Angaben zur Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren, u.a. bezüglich der Therapiedauer, in den vorliegenden Unterlagen zu unpräzise waren, war eine aussagekräftige Analyse dieser Daten leider nicht möglich.

### 3.8 Klinische Relevanz der Sensibilisierungen

Anhand der Allergietestbefunde und des ImmunoCAP ISAC<sup>®</sup> Testverfahrens waren Allergen-Sensibilisierungen feststellbar. Um allerdings von einer klinischen Relevanz der Sensibilisierungen ausgehen zu können, muss eine genaue Anamnese der Allergiespezifischen Symptomatik erhoben werden. Dies wurde mit Hilfe eines Fragebogens versucht.

Leider wurde von nur 15 Personen der Studienkohorte ein ausgefüllter Fragebogen retourniert. Vier Personen hatten während des Analysezeitraumes keine Sensibilisierung, eine nur erhöhte Gesamt-IgE-Werte und zehn Personen zeigten spezifische Allergen-Sensibilisierungen.

Von den zehn Patientinnen und Patienten mit einer spezifischen Sensibilisierung beschreiben sechs Personen eine klinisch relevante Allergiesymptomatik. Dabei wurden insgesamt vier Mal eine Rhinoconjunctivitis allergica, fünf Mal eine Asthmasymptomatik, zwei Mal ein orales Allergiesyndrom und ein Mal Symptome einer Nahrungsmittel-Allergie angegeben.

Von den CF-Patientinnen und -Patienten ohne Allergen-Sensibilisierung wurden, bis auf eine Person mit subjektiv bestehender Asthmasymptomatik, keine klinischen Allergiesymptome beschrieben.

Des Weiteren wurde versucht, die klinische Relevanz anhand von Vermerken in Arztbriefen der Jahre 2012-2014 festzustellen. Dazu wurde analysiert, wie viele CF-Patientinnen und -Patienten aufgrund ihrer Sensibilisierung eine allergische Reaktion gezeigt und deshalb eine anti-allergische Medikation (Antihistaminika) erhalten hatten.

Bei 71 Personen der Studienkohorte war eine Analyse der Medikamentenhistorie der Jahre 2012-2014 möglich. Dabei fanden sich bei 31 (44%) Vermerke zu Antihistaminika. Von diesen 31 Personen wurde bei 22 (71%) eine eindeutige allergische Symptomatik in den Arztbriefen des untersuchten Zeitraumes beschrieben.

## 4 Diskussion

### 4.1 Prävalenzdaten von Vergleichsstudien

#### 4.1.1 Allergische Rhinitis und Asthma bronchiale

Es wird geschätzt, dass 10-40% der Weltbevölkerung Symptome einer allergischen Rhinitis aufweisen (11). In einer Wiener Umfrage gaben 16,9% der Frauen und 17,2% der Männer an, Heuschnupfen zu haben (11).

Eine weitere österreichische Studie zeigte auf, dass in einer Studienpopulation 61,5% der Patientinnen und Patienten mit Asthma bronchiale zusätzlich Heuschnupfen-Symptome hatte (11). Demnach beschrieb ein relativ hoher Prozentsatz der Menschen mit Asthma bronchiale auch eine allergische Rhinitis. Zudem ist bekannt, dass Personen, die gegen inhalative Allergene sensibilisiert sind, ein Asthma bronchiale entwickeln können, weswegen der frühe Einsatz einer Allergen-spezifischen Immuntherapie unter bestimmten Voraussetzungen präventiv sinnvoll sein kann (11). Ein allergisches Asthma bronchiale und eine allergische Rhinitis sind mögliche Komorbiditäten einer CF, wobei oft nicht klar ist, welchen Einfluss die Allergie auf die Lungenerkrankung hat (12).

Bei einer in einem Altersheim durchgeführten Studie zeigten 40,4% der Studienpopulation eine Erhöhung der spezifischen IgE-AK gegen Inhalationsallergene, wobei die Hausstaubmilbe als relevantestes Allergen identifiziert wurde (13). Sensibilisierungen gegen inhalative Allergene werden durch Tabakkonsum begünstigt und bei Nahrungsmittel-Sensibilisierungen scheint eine Assoziation zwischen chronischem Alkoholkonsum und erhöhter Sensibilisierungsrate zu bestehen (13).

Zusammenfassend können also ein Asthma bronchiale sowie eine allergische Rhinitis die Lebensqualität in jedem Lebensalter maßgeblich beeinflussen und sich in weiterer Folge auch ökonomisch durch vermehrte Ausgaben für pharmakologische Therapien und Behandlungen bemerkbar machen (11). Somit ist es von Bedeutung, dass klinisch relevante Allergien möglichst früh diagnostiziert und therapiert werden.

#### 4.1.2 CF und Allergien

Die zystische Fibrose ist unter anderem durch eine progressive Lungenerkrankung mit wiederkehrenden respiratorischen Infektionen gekennzeichnet (14). Die Lungenerkrankung kann durch das zusätzliche Auftreten von Allergien negativ beeinflusst werden. Bei obstruktiven Lungenerkrankungen wie dem Asthma bronchiale und der COPD konnte der Einfluss von Umweltallergenen auf die Lungenfunktion bereits belegt werden (14). Ob dies auch für die CF gilt, wird in den bisher vorliegenden Studien sehr kontrovers abgehandelt und ist noch weitgehend ungeklärt. Fest steht, dass bei CF Komorbiditäten wie Asthma bronchiale und die allergische bronchopulmonale Aspergillose, ausgelöst durch inhalative Allergene, vorkommen können (12).

Es wird postuliert, dass das bei CF durch die Grunderkrankung geschädigte respiratorische Epithel empfänglicher für Allergene ist (14). Hierbei dürften unter anderem die erhöhte Permeabilität der Bronchialmukosa, das beeinträchtigte IgA-System sowie die ziliare Dysfunktion die IgE-Stimulation und dadurch die Entwicklung einer Sensibilisierung begünstigen (12). Durch die nicht intakte Schleimhautbarriere des Respirationstraktes können besonders kleine Sporen von Schimmelpilzen aufgenommen werden und zu Allergen-spezifischen Sensibilisierungen führen (15). Es wird vermutet, dass CFTR-Mutationen eine Atopie begünstigen können (14).

Die Prävalenz von Allergen-Sensibilisierungen bei CF wird zwischen 16-24% angegeben (12). Hier scheint die Prävalenz von Allergen-Sensibilisierungen gegen Schimmelpilzallergene, vor allem gegen *Aspergillus fumigatus*, gegen *Cladosporium herbarum* und gegen *Alternaria alternata*, im Gegensatz zu Personen ohne CF erhöht zu sein (12). Aufgrund der kleinen Größe der Sporen können diese Pilzallergene relativ einfach in die tiefen Atemwege gelangen und die beeinträchtigte Schleimhaut passieren, und dadurch eine Sensibilisierung oder ABPA verursachen (12). So tritt ABPA, eine Sofortreaktion auf *Aspergillus fumigatus*, bei 1-7,8% der CF-Fälle auf, im Gegensatz zu 1-2% bei Personen mit Asthma bronchiale (12).

Die Prävalenz von Allergen-Sensibilisierungen gegen Hausstaubmilbe und Pollen bei Personen mit CF ähnelt allerdings jener bei Menschen ohne CF (12).

In einer älteren Studie zeigten 59% der an CF erkrankten Kinder allergische Reaktionen auf verschiedene Inhalationsallergene, was im Gegensatz zur Vergleichsgruppe ohne CF eine höhere Fallzahl widerspiegelte (15). Hausstaubmilben- und Tierallergien wurden bei

CF-Patientinnen und -Patienten seltener beobachtet als bei sensibilisierten Personen ohne CF; Schimmelpilzallergien wurden hingegen bei sensibilisierten CF-Patientinnen und -Patienten häufiger beobachtet als bei Sensibilisierten ohne CF (15).

Im Vergleich dazu lag in einer CF-Zwillings-Geschwister-Studie in den Vereinigten Staaten die von CF-Patientinnen und -Patienten berichtete Prävalenz von Allergien bei 14% (14). Im Rahmen dieser Studie wurde eine Assoziation zwischen Allergien und einer schnelleren Abnahme der Lungenfunktion sowie einem höheren Risiko für Nebenhöhlenerkrankungen und Nasenpolypen aufgezeigt (14). Des Weiteren scheinen Allergien bei CF mit einem höheren Ausmaß von Lungenerkrankung assoziiert zu sein (15).

#### 4.1.3 Nahrungsmittel-Sensibilisierungen

Eine Beeinträchtigung der oralen Toleranz gegen Nahrungsmittelbestandteile mit folgender übersteigter immunologischer Reaktion wird als Nahrungsmittel-Allergie bezeichnet (16). Die Symptome reichen von leichten lokalen Reaktionen, dem oralen Allergiesyndrom, bis hin zu lebensbedrohlichen Reaktionen wie dem anaphylaktischen Schock (16).

In den industrialisierten Ländern ist ein Anstieg der gegenüber Nahrungsmitteln Sensibilisierten zu verzeichnen (17). Die Prävalenz dürfte derzeit bei rund 6-8% bei Kindern unter drei Jahren und bei circa 2% der Erwachsenen liegen (18). An dieser Stelle ist allerdings zu erwähnen, dass in den meisten Studien der Fokus auf Kinder und junge Erwachsene gelegt wird und somit von einer unterdiagnostizierten Prävalenz bei der älteren Bevölkerung ausgegangen werden kann (17). In Nordamerika und Deutschland glaubt im Durchschnitt ein Viertel der Bevölkerung, an Nahrungsmittel-Allergien zu leiden, wobei dies bei nur 3,5-4% tatsächlich belegt werden konnte (17). In einer amerikanischen Studie wird von einer Prävalenz von 5,3% ausgegangen (17).

Mit den heutigen Testverfahren können zwar Sensibilisierungen nachgewiesen werden, das Vorliegen klinisch relevanter Nahrungsmittel-Allergien kann jedoch aufgrund der vielfältigen Symptomatik nur erschwert eindeutig festgestellt werden (13).

Bei der Entwicklung von Nahrungsmittel-Allergien wird grundsätzlich von zwei verschiedenen Sensibilisierungswegen ausgegangen. Einerseits erfolgt diese kreuzreaktiv

über eine Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene und andererseits über eine direkte Sensibilisierung (18).

Es ist üblich, Nahrungsmittelproteine je nach allergieauslösender Potenz in zwei Klassen zu gliedern (16). Klasse I, die auch als komplette Klasse oder Gruppe der verdauungsstabilen Proteine bezeichnet wird, stellt dabei die primäre Ursache von Nahrungsmittel-Sensibilisierungen dar (16). Diese Proteine sind vorwiegend resistent gegen die Denaturierungsprozesse der Verdauung und können so als große, allergenpotente Fragmente in den Blutkreislauf gelangen (16). Nach Sensibilisierung können diese Proteine zu systemischen Reaktionen führen (19). Hauptvertreter dieser Gruppe sind Kuhmilch- und Erdnussproteine (16).

Klasse II, auch als inkomplette Klasse oder Gruppe der verdauungslabilen Proteine bezeichnet, umfasst Allergene mit mangelnder Potenz zur Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelbestandteile (16). Als Gruppe der nicht-sensibilisierenden Induktoren kann sie nur dann Reaktionen auf Nahrungsmittelbestandteile hervorrufen, wenn bereits eine primäre Sensibilisierung gegen kreuzreaktive Inhalationsallergene vorhanden ist, was vor allem bei gewissen Obst- und Gemüsearten der Fall ist (16). Bei der Gruppe der kreuzreaktiven verdauungslabilen Nahrungsmittelproteine kommt es vorwiegend zu lokalen Reaktionen (19).

Ursprünglich bestand die Annahme, dass nur die Gruppe der verdauungsstabilen Nahrungsproteine zur oralen Allergieentwicklung führen kann (19).

#### 4.1.4 Protonenpumpenhemmer und Nahrungsmittel-Sensibilisierungen

In der westlichen Welt sind pro Jahr 25-54% der Erwachsenen von dyspeptischen Störungen wie Gastritis, Ulcera, Erosionen und Reflux betroffen (16). Therapeutisch wird hierbei eine Erhöhung des pH-Wertes des Magensafts angestrebt und auf Medikamente wie Antazida, H<sub>2</sub>-Rezeptor Blocker und Protonenpumpenhemmer (PPI) zurückgegriffen (16). Bereits nach fünf Tagen PPI-Einnahme wird der gastrische pH-Wert auf Werte über 5,0 erhöht (16).

Es konnte gezeigt werden, dass durch eine Erhöhung des pH-Wertes im Magen durch medikamentöse Magensäurehemmung die Proteinverdauung beeinträchtigt wird und dadurch die Wahrscheinlichkeit, Sensibilisierungen auf verdauungslabile

Nahrungsbestandteile zu entwickeln, steigt (19). Durch die herabgesetzte Pepsinaktivität im Rahmen des induzierten höheren pH-Werts können verdauungslabile Nahrungsmittelproteine nicht vollständig zersetzt und dadurch verdauungsstabil werden (16). Sie gelangen in ihrer intakten Konformation durch die gastrointestinale Mukosa in die Blutzirkulation, wo sie zur Entstehung von spezifischen IgE-Antikörpern und schließlich zu allergischen Reaktionen führen können (17).

Eine PPI-Einnahme über acht Wochen führt zusätzlich zu einer erhöhten Schleimhautpermeabilität im unteren Gastrointestinaltrakt und einer Veränderung von verdauungslabilen zu verdauungsstabilen Proteinen, was das Risiko für die Entwicklung von Nahrungsmittel-Sensibilisierungen erhöht (17).

So zählen Medikamente zur gastrischen Säurehemmung zu den weltweit am häufigsten verkauften Medikamenten, werden allerdings in bis zu 60% der Fälle ohne begründeten Verdacht angewendet (16). Aufgrund der steigenden Verwendung dieser Medikamente auch während der Schwangerschaft wird unter anderem eine Assoziation mit der zunehmenden Prävalenz von Nahrungsmittel-sensibilisierten Kindern diskutiert (20).

In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass bei 25% der Probanden, welche aufgrund gastroenterologischer Beschwerden über drei Monate Protonenpumpenhemmer erhielten, ein Anstieg von Nahrungsmittel-spezifischen IgE-Werten auftrat (19). Diese neu aufgetretenen Nahrungsmittel-Sensibilisierungen wurden in 50% der Fälle von Nahrungsmitteln der Klasse der verdauungslabilen, und damit eigentlich nicht sensibilisierenden Gruppe, ausgelöst (19). Somit kann angenommen werden, dass die Verdauung, insbesondere unter medikamentöser Beeinflussung der physiologischen gastrischen Gegebenheiten, einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von Nahrungsmittel-Allergien hat (19). Dementsprechend sollte die Einteilung in Klasse I und Klasse II Nahrungsmittelallergene im Licht der neuesten Erkenntnisse überdacht werden (16).

Eine vorliegende Mangel- bzw. Fehlernährung, eine verringerte Funktion des Verdauungstraktes und eine durch Medikamente ausgelöste Reduktion der Magensäure spielen eine Rolle bei der Entstehung von Allergen-Sensibilisierungen (17). Des Weiteren spielen Studienergebnissen zufolge auch das Geschlecht, Komorbiditäten, und Alkohol- und Tabakkonsum eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Sensibilisierungen (13).

Es wurde schon in den 1980er Jahren über eine Korrelation zwischen Allergien und dyspeptischen Störungen diskutiert und hohe IgE-Werte und Nahrungsmittel-spezifische IgE-Erhöhungen bei an Magengeschwüren Erkrankten registriert (16). Der spezifische Einfluss von medikamentöser Säurehemmung im Magen auf die Proteinverdauung und im weiteren Sinne auf die Entwicklung von Nahrungsmittel-Sensibilisierungen ist allerdings noch immer nicht vollständig geklärt (16).

## 4.2 Limitationen der Vergleichsstudien

Die angeführten Vergleichsstudien legen nahe, dass bei Personen mit CF eine höhere Prävalenz von Allergen-Sensibilisierungen besteht; die Angaben schwanken jedoch stark. Hierbei ist zudem nicht immer eindeutig, ob es sich um eine Allergen-Sensibilisierung oder klinisch relevante Allergie handelt. Des Weiteren ist ersichtlich, dass auch die Angaben bezüglich der Sensibilisierungsrate der Bevölkerung ohne CF stark variieren.

Eine erschwerte Vergleichbarkeit der Studien und der uneinheitlichen Prävalenzangaben ist auf die sehr unterschiedlichen Studienbedingungen zurückzuführen. Es wurden einerseits unterschiedliche Allergene analysiert, andererseits aber auch unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt. Zudem wurden für die Erfassung der klinischen Relevanz und der Auswirkungen auf die Lungenfunktion der Testpersonen nicht immer die gleichen Variablen herangezogen. Überwiegend wurde der Parameter FEV1 analysiert; das Verhalten der anderen Funktionsgrößen in der Lungenfunktionstestung wurde allerdings zumeist nicht angeführt. So stellt sich die Frage, ob nur bei FEV1 statistische Signifikanzen beobachtet oder generell nur dieser Parameter zur Analyse herangezogen wurde. Zudem ist zu bedenken, dass andere Faktoren auch Einfluss auf die Lungenfunktion nehmen können. Dazu zählen unter anderem Passivrauchbelastung, Luftverschmutzung, Umgebungstemperatur sowie der Lebensstandard der Betroffenen (14). Es wurde auch nicht beschrieben, wie viele Lungenfunktionstests im Vergleich und in welchen Abständen herangezogen worden waren. Zudem ist nicht klar, ob die Testpersonen während der Untersuchung in einem stabilen Zustand waren.

Auf die erschwerte Vergleichbarkeit der Publikationen wurde in den einzelnen Studiendiskussionen Bezug genommen. So wurde auf unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien, regionale Diversitäten sowie unterschiedliche Fragebögen und Untersuchungsmethoden verwiesen. Des Weiteren wurde erwähnt, dass, so wie bei der

retrospektiven Analyse in dieser Arbeit, kein zeitlicher Verlauf wiedergespiegelt wird und ein eventueller recall bias nicht ausgeschlossen werden kann.

Ein weiterer Limitationsfaktor der Vergleichsstudien ist die Größe der Studienkohorten, die zum Teil nur wenige Personen inkludierten. Dies mag, wie bei dieser Diplomarbeit, an den wenigen regional für die Studien verfügbaren und in Behandlung stehenden CF-Patientinnen und -Patienten sowie den relativ selten durchgeführten Untersuchungen zum Vorliegen einer Sensibilisierung bzw. Allergie liegen.

Des Weiteren muss angemerkt werden, dass ein Teil der angeführten Vergleichsstudien schon älteren Datums sind. Allerdings hat es spezifisch zum Thema dieser Diplomarbeit in den letzten Jahren wenige Forschungsarbeiten gegeben.

In Bezug auf Nahrungsmittel-Sensibilisierungen und die Einnahme von Magensäure-hemmenden Medikamenten liegen bis dato ebenfalls nur vereinzelt Studien vor, und diese sind teils auch nur an Tiermodellen durchgeführt worden. Zudem schwanken auch hier die Prävalenzangaben stark.

## 4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse und Limitationen dieser Diplomarbeit

### 4.3.1 Studienpopulation

Die Studienpopulation dieser Diplomarbeit umfasst, nach Abzug jener zwölf Personen ohne Daten zu Allergen-Sensibilisierungen während der Jahre 2012-2014, 120 Patientinnen und Patienten mit CF. Innerhalb dieses Kollektivs wurde die Einnahme von Protonenpumpenhemmern während des genannten Zeitraumes untersucht. Des Weiteren wurde diese Kohorte für die Analyse bestehender Nahrungsmittel-Sensibilisierungen herangezogen.

Für alle weiteren Analysen wurden jene 78 Personen herangezogen, bei welchen während des Analysezeitraumes eine Allergen-Sensibilisierung feststellbar gewesen war.

In Hinblick auf eine mögliche Beeinflussung der Lungenfunktion durch eine Allergen-Sensibilisierung wurden schließlich 71 Personen analysiert. Dies ergab sich daraus, dass während der Jahre 2012-2014 spezifische Allergen-Sensibilisierungen in den Labordaten vermerkt sowie eine zeitnahe Lungenfunktionsuntersuchung notiert sein mussten, um einen möglichen Einfluss einer Allergen-Sensibilisierung auf die Lungenfunktion überprüfen zu können.

Somit waren zum Teil Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die vor oder nach dem angegebenen Zeitraum Sensibilisierungen aufwiesen beziehungsweise erst entwickelten.

Aufgrund der hier definierten Rahmenbedingungen und des relativ kleinen Kollektivs von Patientinnen und Patienten liegt eine erschwerte Vergleichbarkeit mit anderen Studien vor. Weiters kann durch die geringe Fallzahl die Verzerrung von Ergebnissen nicht ausgeschlossen werden.

### 4.3.2 Geschlechtsverteilung

Die Studienpopulation von 120 Personen mit CF umfasst etwas mehr weibliche als männliche Teilnehmerinnen. In der Untergruppe von 78 Personen bestand eine Mehrheit von männlichen Teilnehmern.

Bei der Datenauswertung ließen sich keine geschlechtsspezifische Unterschiede erkennen.

So zeigten 68% der weiblichen Teilnehmerinnen und 64% der männlichen Teilnehmer eine Erhöhung des Gesamt-IgE-Wertes. Bei der spezifischen Sensibilisierung gegen Pollenallergene lag bei den weiblichen Personen eine Prävalenz von 68% und bei den männlichen eine von 73% vor. Im Hinblick auf die Sensibilisierung gegen Schimmelpilze war diese bei der weiblichen Studienpopulation bei 71% und bei der männlichen bei 59% gegeben. Bei der Sensibilisierung gegen Tierallergene standen sich 24% bei den weiblichen zu 27% bei den männlichen Personen gegenüber. Hinsichtlich Hausstaubmilben waren 21% der weiblichen und 39% der männlichen Studienkohorte sensibilisiert. Sämtliche Vergleiche der Prävalenzzahlen für die Geschlechter ergaben keine signifikanten Unterschiede.

Somit war kein geschlechtsabhängiger Unterschied feststellbar.

Die spezifischen Allergen-Sensibilisierungen betreffend war bei den weiblichen Studienteilnehmerinnen die Prävalenz von Sensibilisierungen gegen Schimmelpilze und Pollen stark verbreitet. Männliche Studienteilnehmer zeigten häufig Sensibilisierungen gegen Pollen, gefolgt von Schimmelpilzen.

#### 4.3.3 Altersverteilung

Je nach Alter zeigten sich bei den Untersuchungen unterschiedliche Schwellenwerte. Demnach wurde versucht, durch Schaffung altersspezifischer Subgruppen eine bessere Vergleichbarkeit zu schaffen. Die ursprünglich durchgeführte Unterteilung der Studienpopulation in drei Altersgruppen erwies sich im Laufe der Datenanalyse allerdings als nicht zielführend.

So wurde unter den 120 CF-Patientinnen und -Patienten Gruppe A von 14%, Gruppe B von 24% und Gruppe C von 62% gebildet. Von den endgültig 78 Personen fielen 4% auf Gruppe A, 24% auf Gruppe B und 72% auf Gruppe C.

Damit war die Vergleichbarkeit zwischen den Altersgruppen deutlich erschwert.

Zudem wurde aufgrund der kleinen Größe Gruppe A aus Übersichtsgründen bei den graphischen Auswertungen ausgeblendet.

Bei den spezifischen Allergen-Sensibilisierungen lassen die prozentuellen Angaben zwar eine stetige Zunahme mit dem Alter annehmen, doch kann eine begründete Aussage

aufgrund der unterschiedlichen Gruppengrößen und der nicht einheitlichen Altersspannen der Gruppen nicht getroffen werden.

#### 4.3.4 Gesamt-IgE

Von der schließlich analysierten Gruppe von 78 Personen zeigten 65% erhöhte IgE-Werte. Zudem waren unter den ursprünglich 120 CF-Patientinnen und -Patienten auch solche, die nur eine Gesamt-IgE-Erhöpfung, jedoch keine spezifische Allergen-Sensibilisierung gezeigt hatten. Aufgrund der Ausschlusskriterien wurden diese aus den weiteren Untersuchungen ausgeschlossen. Dabei war ein relativ großer Anteil an jüngeren Personen auffallend. Generell kann somit von einer höheren Prozenrate an Gesamt-IgE-Erhöhungen ausgegangen werden. Vergleichswerte bei anderen Studien konnten jedoch nicht herangezogen werden.

#### 4.3.5 Allergen-spezifische IgE-Werte

Für die Allergen-spezifischen IgE-Werte wurde stets auf den aktuellsten Wert während des Analysezeitraums 2012–2014 zurückgegriffen. Es waren während der Datenerhebung zwar Schwankungen im zeitlichen Verlauf bemerkbar, welche jedoch in der Analyse nicht berücksichtigt werden konnten.

Die Datenauswertung ergab, dass während des Analysezeitraums 65% der 120 CF-Patientinnen und -Patienten eine spezifische Allergen-Sensibilisierung aufwiesen. In der endgültigen Studienpopulation dominierten mit einer Sensibilisierungsrate von 71% die Pollenallergene. Hierbei lag vor allem bei Gräser- und Getreidepollen mit 64% Sensibilisierungsrate eine relativ hohe Prävalenz vor, gefolgt von 46% gegen Frühblüher und 24% gegen Unkräuter.

Zudem zeigte sich auch eine relativ hohe Prävalenz von Schimmelpilz-Sensibilisierungen. Sensibilisierungen gegen Tierallergene und Hausstaubmilben waren dagegen seltener vertreten.

Bei der spezifischen Sensibilisierung auf Tierallergene zeigte die Studienpopulation mit 26% eine geringere Prävalenz als bei den übrigen analysierten Allergenen. Dies könnte

damit zusammenhängen, dass die Haustierhaltung bei Menschen mit chronischer Lungenerkrankung generell geringer ausgeprägt ist als in der restlichen Bevölkerung.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass bei CF-Patientinnen und Patienten eine relativ hohe Prävalenz von spezifischen Allergen-Sensibilisierungen vorliegt, wobei jene gegen Pollen- und Schimmelpilzallergene dominieren.

#### 4.3.6 Lungenfunktionen

Um die klinische Relevanz inhalativer Allergen-Sensibilisierungen und eine mögliche Beeinflussung der Lebensqualität beurteilen zu können, wurden unter anderem Lungenfunktionsdaten analysiert.

Bei der Analyse der Lungenfunktionsdaten wurde versucht, auf möglichst zeitnahe zur Sensibilitätstestung vorliegende Testergebnisse zurückzugreifen. Zum Vergleich sollten weitere Lungenfunktionstestungen in anderen Jahreszeiten herangezogen werden. Dies war allerdings nicht bei allen Testpersonen möglich.

Eine weitere Limitation war die teils geringe Anzahl von Lungenfunktionstestungen während des Analysezeitraumes. Unter anderem können der progrediente Verlauf der Grunderkrankung sowie das steigende Lebensalter an sich natürlich ebenfalls Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse nehmen.

Diese Einflussgrößen könnten durch Analyse mehrerer Lungenfunktionstestungen im Vergleich Großteils minimiert werden. Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von Vergleichstestungen zu mehreren über das Jahr verteilten Zeitpunkten ließ sich dies allerdings nicht realisieren.

Des Weiteren waren die Lungenfunktionstestungen nicht durchgehend während eines stabilen Gesundheitszustandes durchgeführt worden; vor allem bei Testungen während der Wintermonate können bestehende respiratorische Infektionen das Outcome verändern.

Medikamentöse Therapien sind als weiterer Einflussfaktor zu zählen. Zudem liefert eine Lungenfunktionstestung immer nur eine Momentaufnahme.

Aus diesen Gründen konnte kein Rückschluss auf die Auswirkung einer Allergen-Sensibilisierung auf die Lungenfunktion und somit eine mögliche klinische Relevanz und Beeinflussung der Lebensqualität getroffen werden.

#### 4.3.7 Protonenpumpenhemmer und Nahrungsmittel-Sensibilisierungen

Zur Analyse von Nahrungsmittel-Sensibilisierungen wurden primär, anders als für die anderen untersuchten Allergene, alle CF-Patientinnen und -Patienten mit vollständigen Datensätzen, welche in den Jahren 2012-2014 in Behandlung gewesen waren, herangezogen. Aufgrund der Verfügbarkeit des ImmunoCAP ISAC<sup>®</sup> Tests wurden schließlich Seren von 34 der 120 Personen gescreent.

Da bei diesen im Nachhinein durchgeführten Tests mittels ImmunoCAP ISAC<sup>®</sup> Allergenkomponenten Biochips nur bereits vorhandene Seren herangezogen werden konnten, war das Alter des verfügbaren Probenmaterials unbekannt und somit hochwahrscheinlich nicht mit dem zuvor gewählten Analysezeitraum 2012-2014 ident. Demnach ist anzunehmen, dass auch Sensibilisierungen nachgewiesen wurden, welche während des ursprünglichen Analysezeitraums noch nicht vorhanden waren.

Diese Gruppe von 34 Personen umfasste 17 Menschen mit notierter Medikation zur Magensäurehemmung während 2012-2014.

Hierbei ist allerdings zu erwähnen, dass bei den Personen mit erfasster PPI-Medikation während der Jahre 2012-2014 jegliche Einnahme notiert und keine fest definierte Einnahmedauer bestehen musste. Somit konnte nicht zwischen einer kurz- oder längerfristigen Einnahme differenziert werden.

Eine weitere Limitation ist der Analysezeitraum. Es wurden nur Arztbriefe der Jahre 2012-2014 ausgewertet; eine PPI-Einnahme vor oder nach diesem Zeitraum und deren möglicher Einfluss konnte daher nicht beurteilt werden. Zudem wurde nur eine gewisse Auswahl an Magensäure-hemmenden Medikamenten berücksichtigt. Dies schränkt die Vergleichbarkeit mit anderen Studien, bei denen die Auswahl nicht ident ist, ein.

Aufgrund der Seren- und Testverfügbarkeit lag nur eine relativ kleine Zahl von Personen mit Daten vor. Von diesen waren mehr als die Hälfte gegen Nahrungsmittel sensibilisiert. Manche dieser Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittel waren durch Kreuzreaktionen mit anderen, meist inhalativen Allergenen, zurückzuführen. Andererseits wiesen Studien darauf hin, dass unter Beeinflussung des gastrischen Milieus durch Magensäure-hemmende Medikamente verdauungslabile Proteine auch eigenständig, ohne präsenzte Kreuzallergien, zu allergischen Reaktionen führen können. Inwieweit die Stoffwechselerkrankung zystische Fibrose per se einen Einfluss auf die Entstehung von Nahrungsmittel-Sensibilisierung nehmen kann, ist nicht geklärt. Die in beschränktem Ausmaß

durchgeführte Fragebogenuntersuchung im Rahmen dieser Arbeit ergab schließlich nur bei einem von 15 CF-Patienten eine klinische relevante Nahrungsmittel-Allergie.

Diese retrospektive Arbeit konnte in Bezug auf die Entstehung von Nahrungsmittel-Sensibilisierungen keine Korrelation mit der Einnahme von Magensäure-hemmenden Medikamenten nachweisen.

#### 4.3.8 Klinische Relevanz der Allergen-Sensibilisierungen

Um festzustellen, ob nachgewiesene Allergen-Sensibilisierungen auch mit einer klinisch relevanten Allergie assoziiert sind, wurde zuzüglich zur Analyse der Arztbriefe und Lungenfunktionstestungen auch ein Allergie-Fragebogen entworfen.

Der erstellte Fragebogen legte dabei besonderes Augenmerk auf Symptome einer Rhinokonjunktivitis, eines Asthma bronchiale, eines oralen Allergiesyndroms und allergischer Reaktionen auf Nahrungsmittel. Ein Exemplar des Fragebogens findet sich in Kapitel 8.

Es war allerdings nur bei insgesamt 15 Personen mit Allergen-Sensibilisierung möglich, eine Befragung zu Allergie-spezifischen Symptomen durchzuführen.

Dabei wurde ersichtlich, dass Personen, bei denen keine Allergen-Sensibilisierung festgestellt werden konnte, auch keine Symptomatik beschrieben. Von den zehn Personen mit spezifischer Sensibilisierung gaben sechs auch eine klinisch relevante Allergiesymptomatik an. Aufgrund der geringen Fallzahl konnte jedoch keine Aussage zur klinischen Relevanz der Allergen-Sensibilisierungen getroffen werden.

Des Weiteren ist bei Einsatz eines Fragebogens zu bedenken, dass dieser häufig nur von Personen, bei welchen aktuell Probleme bestehen, retourniert wird.

Um eine mögliche klinische Relevanz der Allergen-Sensibilisierungen festzustellen, wurde zudem die anti-allergische Therapie analysiert. Einunddreißig von 71 Personen mit Allergen-Sensibilisierung (44%) hatten eine anti-allergische Therapie. Allerdings wurden diesbezüglich nur die Arztbriefe und Medikamentenhistorien der Jahre 2012-2014 durchgesehen. Eine Sensibilisierung oder Therapie vor oder nach diesem Zeitraum wurde nicht berücksichtigt. Dies gilt ebenso für eventuell durchgeführte Desensibilisierungen.

Im Rahmen der Analyse der Arztbriefe wurde insbesondere auch auf Vermerke zu klinischen Symptomen von Seiten einer Allergie geachtet. Bei 21 der 31 Personen mit anti-allergischer Therapie war diesbezüglich auch ein Dekurs zu finden. Da eine Anamnese bezüglich einer Allergie-Symptomatik nicht standardmäßig durchgeführt und vermerkt wurde, war nicht ersichtlich, ob nur bei dieser Untergruppe klinisch relevante Allergen-Sensibilisierungen bestanden.

## 5 Konklusion

Die retrospektive Analyse im Rahmen dieser Diplomarbeit lässt wie die Ergebnisse von Vergleichsstudien darauf schließen, dass präzise Angaben zur Prävalenz von Allergen-Sensibilisierungen bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose und die potenziellen Auswirkungen von Allergen-Sensibilisierungen auf die Lungenfunktion und die Lebensqualität bzw. deren klinische Relevanz nicht aussagekräftig getroffen werden können. Dies ergibt sich vor allem aus dem retrospektiven Studiendesign, mit inhärenten Schwächen wie unvollständige Datensätze, unausgewogene Alters- und Geschlechtsverteilung, unterschiedliche Erkrankungsstadien und der Unmöglichkeit, für eine Reihe eventuell relevanter Einflussfaktoren zu kontrollieren. Des Weiteren konnten keine Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede, einen Einfluss des Lebensalters auf Allergen-Sensibilisierungen, oder einen Einfluss von Protonenpumpeninhibitoren auf die Entstehung von Nahrungsmittel-Sensibilisierungen gefunden werden.

Nichtsdestotrotz sollte das mögliche Bestehen von klinisch relevanten Allergien bei CF-Patientinnen und Patienten erwogen werden. Nur so können eine Adaptation der Therapie und ein optimaler Behandlungserfolg mit einer Steigerung der Lebensqualität bei den von Allergien betroffenen CF-Patientinnen und Patienten erreicht werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Herold G. Innere Medizin. In Köln: Gerd Herold; 2016. S. 511–2.
2. Kroegel C, Costabel U. Klinische Pneumologie. In: 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2014. S. 293–306.
3. Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC. Pädiatrie. In: 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012. S. 314–20, 530–7. (Duale Reihe).
4. Hien P. Praktische Pneumologie. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2012.
5. Saloga J, Klimek L, Buhl R, Mann W, Knop J. Allergologie - Handbuch. 2. Auflage. Stuttgart: Schattauer GmbH; 2011.
6. Heppt WJ, Bachert C. Praktische Allergologie. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2011.
7. Peter H-H, Pichler W, Müller-Ladner U. Klinische Immunologie. In: 3. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag, Elsevier GmbH; 2012. S. 571–686.
8. Murphy KM, Travers P, Walport M. Janeway-Immunologie. In: 7. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2014. S. 699–752.
9. Trautmann A, Kleine-Tebbe J. Allergologie in Klinik und Praxis. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013.
10. Dellas C. Crashkurs Pharmakologie. In: 3. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag, Elsevier GmbH; 2011. S. 154–5.
11. Pali-Schöll I, Pohl W, Aberer W, Wantke F, Horak F, Jensen-Jarolim E, u.a. Die Auswirkungen von allergischer Rhinitis auf Asthma (ARIA-Aktualisierung 2008). Die österreichische Perspektive. Wien Med Wochenschr. Februar 2009;159(3–4):87–92.
12. Antunes J, Fernandes A, Borrego LM, Leiria-Pinto P, Cavaco J. Cystic fibrosis, atopy, asthma and ABPA. Allergol Immunopathol (Madr). Oktober 2010;38(5):278–84.
13. Bakos N, Schöll I, Szalai K, Kundi M, Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. Risk assessment in elderly for sensitization to food and respiratory allergens. Immunol Lett. 15. September 2006;107(1):15–21.
14. Collaco JM, Morrow CB, Green DM, Cutting GR, Mogayzel PJ. Environmental allergies and respiratory morbidities in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. September 2013;48(9):857–64.
15. Warner JO, Taylor BW, Norman AP, Soothill JF. Association of cystic fibrosis with allergy. Arch Dis Child. Juli 1976;51(7):507–11.
16. Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The role of protein digestibility and antacids on food allergy outcomes. J Allergy Clin Immunol. Juni 2008;121(6):1301–10.

17. Diesner SC, Untersmayr E, Pietschmann P, Jensen-Jarolim E. Food Allergy: Only a pediatric disease? *Gerontology*. 2011;57(1):28–32.
18. Schöll I, Untersmayr E, Bakos N, Roth-Walter F, Gleiss A, Boltz-Nitulescu G, u.a. Antiulcer drugs promote oral sensitization and hypersensitivity to hazelnut allergens in BALB/c mice and humans. *Am J Clin Nutr*. Jänner 2005;81(1):154–60.
19. Diesner SC, Pali-Schöll I, Jensen-Jarolim E, Untersmayr E. Mechanismen und Risikofaktoren für Typ 1 Nahrungsmittelallergien: Die Rolle der gastrischen Verdauung. *Wien Med Wochenschr*. 19. November 2012;162(23–24):513–8.
20. Schöll I, Ackermann U, Özdemir C, Blümer N, Dicke T, Sel S, u.a. Anti-ulcer treatment during pregnancy induces food allergy in mouse mothers and a Th2-bias in their offspring. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. April 2007;21(4):1264–70.

## 7 Quellenverzeichnis

<http://www.phadia.com/de/4/Produkte/ImmunoCAP-ISAC/> (12/2016)

<http://www.phadia.com/Global/Market%20Companies/Germany/Webinare/Molekulare%20Allergiediagnostik%20mit%20ImmunoCap%20ISAC.pdf> (12/2016)

<http://flexikon.doccheck.com/de/Spezial:Mainpage> (02/2017)

<http://www.linguee.de/deutsch-englisch> (02/2017)

<https://www.pschyrembel.de/> (04.02.2017)

<https://www.pollenwarndienst.at/aktuelle-belastung/aktuelle-diagramme.html> (05.04.2017)

<http://www.cf-austria.at/newsdetails/vertex-erhaelt-positive-zulassungsempfehlungen.html> (06.04.2017)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4479483/> (23.04.2017)

## 8 Anhang: Fragebogen

### Fragebogen zur klinischen Relevanz von positiven Allergietestbefunden (ImmunoCAP/ISAC) bei CF-PatientInnen

#### **1. Allergische Rhinoconjunctivitis: („Heuschnupfen“)**

- A) Juckende, rinnende Nase und/oder gerötete, tränende Augen von Februar-Mai:  
**JA/NEIN**
- B) Juckende, rinnende Nase und/oder gerötete, tränende Augen von Mai-Juli:  
**JA/NEIN**
- C) Juckende, rinnende Nase und/oder gerötete, tränende Augen von Juli-September:  
**JA/NEIN**
- D) Juckende, rinnende Nase und/oder gerötete, tränende Augen von Oktober-Februar:  
**JA/NEIN**

**Symptome A-C vor allem im Freien/Symptome D in Haus/Wohnung**

#### **2. Allergische Asthmasymptome:**

- E) Husten, Brustkorbenge, pfeifende, keuchende Atmung bei Aufenthalt im Freien von Februar-September, verstärkt durch körperliche Anstrengung im Freien: **JA/NEIN**
- F) Husten, Brustkorbenge, pfeifende, keuchende Atmung bei Aufenthalt im Haus/ in der Wohnung von Oktober-Februar: **JA/NEIN**
- G) Diese Beschwerden treten unabhängig von Infekten und von Inhalationstherapien mit Mucoclear/Pulmozyme und/oder Antibiotika auf: **JA/NEIN**

#### **3. Orales Allergiesyndrom:**

- H) Jucken im Mund, Kratzen im Hals, bamstiges Gefühl im Mund, manchmal auch Bläschenbildung in der Mundschleimhaut nach Verzehr von z.B.: Rohen Karotten, Äpfeln mit Schale, Pfirsichen, Marillen, Haselnüssen, Walnüssen, Erdnüssen:  
**JA/NEIN**

#### **4. Nahrungsmittelallergie:**

- I) Auftreten von z.B.: Juckendem Nesselausschlag, Erbrechen, Durchfall, Husten, Brustkorbenge während des Essens oder spätestens eine Stunde danach: **JA/NEIN**