

## Antrag und Bewerbung um den Förderpreis Pädiatrische Allergologie der GPA e.V.

*Bestimmung spezifischer IgE aus dem Nasensekret bei Kindern per ISAC-Analyse: Korrelation mit Serumwerten, Interpretation der klinischen Symptomatik und Etablierung eines neuen, weniger invasiven diagnostischen Instruments bei Allergien.*

### Hintergrund und Stand der Forschung

Allein die allergische Rhinokonjunktivitis (ARC) hat in Deutschland bei Kindern eine 12-Monats-Prävalenz von 8,8%, die Langzeitprävalenz beträgt sogar 11,0%. Die subjektive Wahrnehmung allergischer Beschwerden liegt oft noch höher. Insgesamt wies mehr als jedes sechste Kind innerhalb der letzten 12 Monate Symptome einer Erkrankung des atopischen Formenkreises auf. Neben 7% betroffener Kinder mit Zeichen einer Atopischen Dermatitis waren 3,5% aller Kinder in Deutschland an einem Asthma bronchiale erkrankt. Die Lebenszeitprävalenz liegt auch bei diesen Erkrankungen deutlich höher [1]. Aber nicht nur Allergien an den Atemwegen mit allergischem Asthma (AA) und ARC spielen eine große Rolle bei der pädiatrischen Patientengruppe. Auch Nahrungsmittelallergien (NMA), insbesondere in den ersten Lebensjahren, betreffen immer mehr Familien und schränken damit deren Alltag und Lebensqualität massiv ein [2].

Bei gesicherter Diagnose einer Atemwegsallergie und entsprechendem klinischem Schweregrad sollte eine entsprechende allergenspezifische Immuntherapie bereits ab dem Schulalter erwogen werden [3]. Existierten lange nur für Aeroallergene Therapieoptionen, rücken nun auch immer mehr allergieauslösende Nahrungsmittel in den Vordergrund. So wurde erst kürzlich die Wirksamkeit einer oralen Immuntherapie gegenüber Erdnüssen belegt [4]. Die Zulassung für die EU ist bereits erfolgt, erste Patienten werden behandelt.

Doch gerade in der Pädiatrie ist die für eine Diagnosestellung notwendige allergologische Diagnostik mit einer großen Herausforderung in dieser vulnerablen Patientengruppe verbunden: Sowohl Pricktest als auch eine Blutentnahme stellen einen technisch schwierigeren und aufwendigeren Vorgang als beim Erwachsenen dar. Zusätzlich wollen Eltern ihre Kinder oft vor diesen invasiven Maßnahmen „schützen“, weswegen notwendige Diagnostik oft nicht oder erst zu einem späten Zeitpunkt erfolgt. Dies hat die Persistenz der eingeschränkten Lebensqualität der Familie zur Folge. Ein richtiger Umgang mit den Allergenen, eine sinnvolle Allergenmeidung wie eine kausale Therapie werden damit zu selten oder erst verspätet begonnen.

### Eigene Vorarbeiten

Auf der Suche nach einer weniger invasiven diagnostischen Methode konnten wir mit der Arbeitsgruppe um M. Gökkaya des Lehrstuhls für Umweltmedizin der Universität Augsburg bereits zeigen, dass eine relevante Korrelation einiger spezifischer IgE im Nasensekret zu den entsprechenden Serum-IgE besteht. Diese Ergebnisse beruhten zunächst auf Proben von adulten Probandinnen und Probanden [5].

Um eine Reproduzierbarkeit dieser Beobachtung auch bei Kindern nachzuweisen, führte die Kinderallergologische Abteilung der Kinderklinik seit April 2021 in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Umweltmedizin bereits eine Studie an Kindern im Alter zwischen 5 und 18 Jahren durch.

Im Rahmen dieser Studie wurde mittels eines Applikators, der für eine Minute in einem Nasenloch platziert wird, Nasensekret für eine ISAC-Analyse (Bestimmung von 112 Allergenen bzw. deren Komponenten) gewonnen; zeitgleich erfolgte eine Blutentnahme, um diese Werte mit den

Serumparametern zu vergleichen. Die Praktikabilität der Gewinnung von Nasensekret konnte bei Kindern bereits nachgewiesen werden. Während dieser initialen Phase kristallisierten sich bereits weitere Fragestellungen heraus:

#### 1. Zeitpunkt der nasalen IgE-Produktion und Korrelation zur Klinik:

- Sind die nasalen spezifischen IgE eventuell bereits vor dem Serum-Nachweis und somit zunächst rein lokal am Ort der allergischen Reaktion nachweisbar?
- Sind nasale spezifische IgE bei Kindern saisonal variabel?

#### 2. Lokale allergische Rhinitis:

- Kann das IgE-Profil im Nasensekret allein die Diagnosestellung einer Lokalen allergischen Rhinitis (LAR) ermöglichen?
- Zeigt sich eine Dynamik in der IgE-Bildung über einen längeren Zeitraum?

#### 3. Verlauf der IgE-Produktion in Nasensekret in Abhängigkeit von der Klinik:

- Wie verhält sich die Produktion nasaler spezifischer IgE über den Zeitraum von 12 Monaten? Korrelieren die klinischen Symptome damit?

#### 4. Ausweitung der interpretierten Allergene:

- Bisher wurden vorrangig Aeroallergene betrachtet. Gerade in der Gruppe der Kleinkinder finden sich häufig und zunehmend Nahrungsmittelallergien. Daher stellt sich die Frage, ob auch ein vergleichbarer IgE-Spiegel spezifischer IgE für Nahrungsmittel nasal und im Serum vorliegt? Kann somit auch die nasale IgE-Bestimmung zur Diagnostik von Nahrungsmittelallergien verwendet werden?

#### 5. Patientenalter:

- In der aktuellen Studie sind die Teilnehmer erst ab einem Alter von 5 Jahren eingeschlossen. Bei Säuglingen mit schwerer Atopischer Dermatitis und allergischen Symptomen muss jedoch häufig auch bereits im ersten Lebensjahr Allergiediagnostik, gerade vor Einführung der Beikost, initiiert werden. Daher stellt sich die Frage, ob dieses Testverfahren der nasalen IgE-Bestimmung auch bei Säuglingen und Kleinkindern praktikabel ist und ob die Ergebnisse auch in dieser Altersgruppe mit Serumwerten und klinischer Symptomatik korrelieren.
- Etablierung des Verfahrens durch Erarbeitung von altersspezifischen Normwerten: Ist es möglich, durch eine ausreichend große Probandenzahl in der heterogenen Patientengruppe „Kind“ das Verfahren in der klinischen Routine zu etablieren und Referenzbereiche zu erheben?
- Bestünde mit diesem Verfahren eine Möglichkeit eines wenig invasiven Allergiescreenings in der Altersgruppe der Kleinkinder?

Um diese Fragen zu beantworten, wollten wir im Wesentlichen die etablierten Testverfahren (ISAC-Analyse mit 112 Allergenen/Allergenkomponenten parallel im Nasensekret sowie im Serum) weiterverwenden. Das Projekt ist eine Kooperation zwischen dem Institut für Umweltmedizin und der Kinderpneumologie bzw. -allergologie des Universitätsklinikums Augsburg. Der Schwerpunkt soll

insbesondere in der Vernetzung der klinisch-pädiatrischen Aspekte mit den immunologischen Ergebnissen liegen.

Durch eine ausführliche Anamnese und klinische Einordnung sowie Interpretation der Befunde soll sich ein Großteil der oben beschriebenen Fragestellungen klären.

Ein Follow-Up der Patientinnen und Patienten nach 12 Monaten soll Aussagen über die Korrelation der Laborbefunde mit dem klinischen Verlauf ergeben, z.B. ob sich eine Spontanremission bei Hühnerei- oder Kuhmilchallergie auch in der verminderten Bildung der nasalen, spezifischen IgE widerspiegelt.

Durch eine intramurale Forschungsförderung der Fakultät für Medizin der Universität Augsburg konnten wir unser Projekt bereits vorantreiben und insgesamt 99 Kinder und Jugendliche einschließen. Die ersten Zwischenauswertungen zeichnen eine vielversprechende Korrelation zwischen nasalem IgE und Serum IgE ab, ein erstes Abstract ist bereits in Planung. Insgesamt 150 kleine Probandinnen und Probanden sollen die Ergebnisse unseres Projekts untermauern, sodass wir mit unserer Forschung einen Grundstein für ein weniger invasives allergologisches Screening-Instrument legen können.

#### Ziel des Forschungsprojekts

Wir möchten mit unserem Projekt eine allergologische Diagnostik, insbesondere für kleine Kinder, mit geringer Belastung entwickeln. Damit könnte sie niederschwelliger verfügbar und auch früher eingesetzt werden. Sie soll so zu einer rascheren Diagnostik und konsekutiv zu einer frühen, gezielten Therapie beitragen und Maßnahmen zur gezielten und personalisierten Prävention fördern.

Mit dem Förderpreis der GPA würden wir nach Abschluss der bereits finanzierten Studie die Praktikabilität der nasalen IgE-Gewinnung als Screening-Methode weiter nachverfolgen: Vor allem bei kleinen Kindern und Säuglingen mit schwerer Atopischer Dermatitis wollen wir forciert diese neue Untersuchungsmethode anwenden und auch auf längere Zeit bzw. im Verlauf auf Effizienz, Validität und in der praktischen Anwendung untersuchen.

#### Literatur

- [1] Thamm R, Poethko-Müller C, Hüther A, Thamm M. Allergische Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends. *Journal of Health Monitoring* 2018; 3(3)
- [2] Shaker MS, Schwartz J, Ferguson M. An update on the impact of food allergy on anxiety and quality of life. *Curr Opin Pediatr* 2017; 29(4): 497–502
- [3] Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145(1): 70–80.e3
- [4] Soller L, Abrams EM, Carr S et al. First Real-World Safety Analysis of Preschool Peanut Oral Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7(8): 2759–2767.e5
- [5] Gökkaya M, Schwierzeck V, Thölken K et al. Nasal specific IgE correlates to serum specific IgE: First steps towards nasal molecular allergy diagnostic. *Allergy*. 2020; 75(7): 1802–1805