

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Analyse der Auslöser, Risikofaktoren und Versorgungslage von
Anaphylaxie-Patienten**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Stephanie Hompes
aus Köln

Datum der Promotion: 23.06.2013

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Zusammenfassung der Publikationspromotion	4
1.1 Titel.....	4
1.2 Autor.....	4
1.3 Abstrakt	4
1.3.1 Abstrakt deutsch	4
1.3.2 Abstrakt englisch.....	5
1.4 Einleitung.....	6
1.5 Ziel.....	6
1.6 Methodik	7
1.6.1 Aufbau und Etablierung des Anaphylaxie-Registers	7
1.6.2 Erhebung von Daten zur Anaphylaxie durch Berliner Notärzte.....	7
1.6.3 Statistik.....	7
1.7 Ergebnisse.....	7
1.7.1 Grundsätzliche Charakteristika der Anaphylaxie	7
1.7.2 Symptome und klinische Reaktionsmuster der Anaphylaxie	8
1.7.3 Risikofaktoren der Anaphylaxie.....	8
1.7.4 Auslöser der Anaphylaxie	9
1.7.5 Kofaktoren der Anaphylaxie.....	10
1.7.6 Behandlung im Notfall.....	10
1.8 Diskussion	11
1.9 Literaturverzeichnis.....	15
2 Anteilserklärung der ausgewählten Publikationen.....	19
3 Druckexemplare der ausgewählten Publikationen.....	20
4 Curriculum Vitae	52
5 Publikationsliste	53
Eidesstattliche Versicherung	56
Danksagung.....	57

Abkürzungsverzeichnis

AD	=	atopische Dermatitis
aOR	=	adjustiertes Odds Ratio
ASS	=	Acetylsalicylsäure
GIT	=	Gastrointestinaltrakt
KI	=	Konfidenzintervall
NM	=	Nahrungsmittel
SIT	=	Spezifische Immuntherapie

1 Zusammenfassung der Publikationspromotion

1.1 Titel

Analyse der Auslöser, Risikofaktoren und Versorgungslage von Anaphylaxie-Patienten

1.2 Autor

Ernährungswissenschaftlerin Stephanie Hompes

1.3 Abstrakt

1.3.1 Abstrakt deutsch

Die Anaphylaxie stellt eine schwere, potenziell lebensbedrohliche systemische Hypersensitivitätsreaktion dar. Da die Inzidenzraten von Anaphylaxien weltweit zunehmen und es für den deutschsprachigen Raum nur wenig Daten gibt, wurde 2006 das Anaphylaxie-Register initiiert. Mit dem Register und angegliederten Projekten werden auftretende Anaphylaxien analysiert mit dem Ziel, die Versorgung von Anaphylaxie-Patienten zu verbessern.

Dem Register sind allergologische Fachzentren aus Deutschland, Österreich und der Schweiz angeschlossen. Die Meldung anaphylaktischer Reaktionen erfolgt über einen passwortgeschützten Online-Fragebogen. Parallel zu dieser Erhebung wurden im Berliner Raum mittels Papierfragebogen die Notärzte zur Anaphylaxie befragt.

Die Analyse der Daten im Meldezeitraum von 2006 bis 2010 zeigte, dass im deutschsprachigen Raum bei Erwachsenen Insektengifte, insbesondere Wespengift, und bei Kindern und Jugendlichen Nahrungsmittel, vorrangig Erdnüsse am häufigsten zur Anaphylaxie führten.

Als möglicher Kofaktor spielte bei Kindern und Jugendlichen vor allem die körperliche Anstrengung eine Rolle. Bei Erwachsenen wurden als mögliche Kofaktoren am häufigsten Medikamente, speziell die Beta-Blocker registriert. Ein hohes Alter wurde als Risikofaktor identifiziert, bei einer Anaphylaxie vorrangig mit kardiovaskulären Symptomen zu reagieren. Weiterhin ergab die Risikoanalyse, dass die Entwicklung respiratorischer Symptome begünstigt wird, wenn die Anaphylaxie durch Nahrungsmittel ausgelöst wird und atopische Erkrankungen vorliegen. Im Notfall wurde eine unzureichende Versorgung mit Adrenalin deutlich, was die Notwendigkeit von Schulungsmaßnahmen der behandelnden Ärzte unterstreicht.

Die Erhebung zeigt, dass das Anaphylaxie-Register ein wichtiges Instrument zur Analyse von Anaphylaxien im deutschsprachigen Raum darstellt. Es sollte weitergeführt werden, um weitere Kenntnisse zur Anaphylaxie zu erlangen und vor allem um eingeleitete Verbesserungsmaßnahmen zur Versorgung des Patienten beurteilen zu können.

1.3.2 Abstrakt englisch

Anaphylaxis is a severe, potentially life-threatening systemic hypersensitivity reaction. The incidence rates of anaphylaxis are increasing worldwide but only few data is available in the German speaking area. Therefore, an anaphylaxis registry was initiated in 2006. The registry and associated projects analyse anaphylactic reactions with the aim to improve the medical care of patients with anaphylaxis.

The data of anaphylactic reactions are obtained using a password-protected online questionnaire by medical centres specialised in allergy from Germany, Switzerland and Austria. Parallel to the online survey emergency physicians from Berlin provided data via a paper questionnaire.

The analysis of data from 2006 until 2010 showed that the main causes of anaphylaxis in the German-speaking area among adults were venom related, especially wasp stings whereas in children and adolescents the main causes were food related, mainly peanuts. Possible augmentation factors in adults were drugs, in particular beta-blockers were commonly reported. Among children and adolescents physical exercise was the most common registered augmentation factor. An increasing age was identified as risk factor to develop primarily cardiovascular symptoms during anaphylaxis. The risk analysis also revealed a higher likelihood for the development of respiratory symptoms if the reaction is caused by food and if patients have a concomitant atopic disease. Furthermore, an insufficient use of adrenaline during an emergency became an obvious reported problem during the treatment of anaphylactic patients. This highlights training needs of physicians treating patients with anaphylaxis.

The anaphylaxis registry is an important tool for the analysis of anaphylaxis in German speaking countries. It should be continued to gain further knowledge of anaphylaxis and particularly to evaluate whether introduced measures led to an improved medical care of patients.

1.4 Einleitung

Die Anaphylaxie (griechisch, ana = gegen, phylaxis = Schutz) wird als eine schwere, potenziell lebensbedrohliche systemische Hypersensitivitätsreaktion definiert [1]. Eine anaphylaktische Reaktion zeigt sich mit den unterschiedlichsten klinischen Symptomen, die sich an den Organen der Haut, des Gastrointestinaltrakts (GIT), des Respirationstraktes und des Herz-Kreislauf-Systems manifestieren können. Die Beteiligung der beiden letzteren Systeme ist am häufigsten mit lebensbedrohlichen Situationen und dem Tod durch Anaphylaxie assoziiert [2]. Die Inzidenzrate von Anaphylaxien scheint weltweit zuzunehmen [3]. Für den deutschsprachigen Raum gibt es lediglich eine Erhebung aus der Schweiz, die eine Inzidenzrate von 7,9 - 9,6 pro 100 000 Einwohner pro Jahr angibt [4]. In den USA wird sie sogar auf 49,8 pro 100 000 Einwohner pro Jahr geschätzt [5]. Die Ursachen für diese Unterschiede könnten regional bedingt sein, aber auch auf unterschiedlichen Einschlusskriterien und Definitionen der Anaphylaxie beruhen. Es existieren unterschiedliche Definitionen zur Anaphylaxie und auch die verwendeten Schweregradeinteilungen der Anaphylaxie unterscheiden sich [6-9].

Als häufigste Auslöser der Anaphylaxie werden in der Literatur Medikamente, Insektengift und Nahrungsmittel (NM) beschrieben [10,11]. Auch Kofaktoren, wie beispielsweise die körperliche Anstrengung, können an der Auslösung anaphylaktischer Reaktionen beteiligt sein, d.h. das Allergen alleine wird toleriert, tritt es aber in Kombination mit einem Kofaktor auf, kommt es zur anaphylaktischen Reaktion [12,11]. Einen Risikofaktor für Anaphylaxien stellt das schwere allergische Asthma dar [13,14].

Bezüglich der Notfallbehandlung schwerer allergischer Reaktionen wird anhand der internationalen Literatur eine unzureichende Versorgung deutlich [15]. Im deutschsprachigen Raum wurde dies bisher nur in zwei Studien untersucht, die ebenfalls auf eine nicht leitliniengerechte Versorgung im Notfall, insbesondere von Adrenalin hinwiesen [4,16].

1.5 Ziel

Da es für den deutschsprachigen Raum bisher nur wenige Daten zur Anaphylaxie gibt, wurde das deutschsprachige Anaphylaxie-Register initiiert. Das Ziel dieses Registers ist, auftretende Anaphylaxien dieser Region genau zu analysieren und zu charakterisieren, um langfristig die medizinische Versorgung von Anaphylaxie-Patienten zu verbessern.

Mit dieser Arbeit sollte das Anaphylaxie-Register aufgebaut werden und erste Daten zu Symptomen, den häufigsten Auslösern und Kofaktoren der Anaphylaxie identifiziert sowie die Notfallversorgung von Anaphylaxie-Patienten analysiert werden. Außerdem sollte die Einteilung von Patientenkollektiven nach Alter, Geschlecht, Auslösern und Grunderkrankungen erfolgen, mit dem Ziel Risikofaktoren der Anaphylaxie abzuleiten.

1.6 Methodik

1.6.1 Aufbau und Etablierung des Anaphylaxie-Registers

Das Anaphylaxie-Register erfasst seit 2006 Daten zu anaphylaktischen Reaktionen mittels eines passwort geschützten Onlinefragebogens (www.anaphylaxie.net). Mit diesem werden pseudonymisierte Daten zur Demografie, klinischen Symptomen, Auslösern, Kofaktoren, Grunderkrankungen sowie diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen systematisch erhoben. Der Online-Fragebogen wurde in drei Phasen getestet, evaluiert und im Sommer 2006 frei geschaltet. Die Meldungen erfolgen über allergologisch tätige Zentren (Angaben zum Zeitpunkt der aktuellsten einbezogenen Publikation: 79 Fachkliniken, 4 Schwerpunktpraxen) aus Deutschland (n=67), Österreich (n=8) und der Schweiz (n=8). Dies waren 40 pädiatrische, 37 dermatologische, 4 pneumologische und 2 HNO-Zentren. Die Mitarbeit der Zentren am Register ist freiwillig. Die Einschlusskriterien zur Meldung sind das Auftreten von mindestens einem respiratorischen oder kardiovaskulären Symptom neben begleitenden Symptomen der Haut oder/und des GIT. Zudem darf die zu meldende Reaktion nicht länger als 12 Monate vor dem Erstkontakt im Zentrum liegen, um eine Erinnerungs-Verzerrung (recall-bias) zu vermeiden. Vor der Auswertung der Daten wurden sie auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft. Das Projekt wurde vom behördlichen Datenschutzbeauftragten der Charité (01.06.2010) und von der Ethikkommission der Charité (EA1/079/06) genehmigt.

1.6.2 Erhebung von Daten zur Anaphylaxie durch Berliner Notärzte

Die Meldungen anaphylaktischer Reaktionen durch die Notärzte erfolgten von Januar 2008 bis Dezember 2010. Alle Berliner Notarzt-Stützpunkte (n=18) waren eingeschlossen. Die Notärzte meldeten auf einem 1-seitigen Papierfragebogen, der in Anlehnung an den Online-Fragebogen des Anaphylaxie-Registers erstellt wurde. Es wurden demografische Daten, Symptome, Auslöser und die verabreichten Medikamente erfragt. Die Erfassung und Auswertung der Notarzt-daten erfolgte in Zusammenarbeit mit der Studentin Kristina Beyer.

1.6.3 Statistik

Die Datenverarbeitung und deskriptiven Analysen wurde mit dem Statistikprogramm SPSS, Version 19 durchgeführt. Die multinomiale logistische Regression wurde mit STATA, Version 11 durch den Statistiker Dr. Günter Edenharter berechnet.

1.7 Ergebnisse

1.7.1 Grundsätzliche Charakteristika der Anaphylaxie

Das Alter der untersuchten Patienten mit Anaphylaxien reichte von 2 Monaten bis 87 Jahre mit einem Median von 42,5 Jahren [17]. Bei allen unseren Analysen zeigte sich, dass bei Kindern und Jugendlichen (2 Monate – 17 Jahre) häufiger Jungen und im Erwachsenenalter (> 17 Jahre) häufiger Frauen von anaphylaktischen Reaktionen betroffen waren. Dabei reichte der

Anteil des männlichen Geschlechts in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen von 60-73%, im Erwachsenenalter von 39-44% [18-20].

1.7.2 Symptome und klinische Reaktionsmuster der Anaphylaxie

Die Einschlusskriterien zur Meldung einer Anaphylaxie im Anaphylaxie-Register sind das Auftreten von mindestens einem respiratorischen oder kardiovaskulären Symptom. Anhand der Beteiligung dieser Organsysteme (gleichzeitig oder jeweils nur einzeln) wurde eine Einteilung in 3 Symptomgruppen (klinische Reaktionsmuster) vorgenommen [17]. Es ergab sich folgende Häufigkeitsverteilung: Respiratorische Symptome ohne das Vorhandensein kardiovaskulärer Symptome traten bei 28% der Patienten auf, nur kardiovaskuläre Symptome kamen bei 33% vor und das gleichzeitige Auftreten respiratorischer und kardiovaskulärer Symptome wurde in 39% der Patienten registriert. Die Symptome der Haut und des GIT wurden hierbei nicht berücksichtigt, jedoch ebenfalls erfasst.

Bei Betrachtung der einzelnen Symptome zeigte sich, dass die Haut (84%) am häufigsten betroffen war (Tab. 1). Es folgten kardiovaskuläre (72%) und respiratorische (68%) Symptome. Der GIT (40%) war im Vergleich seltener beteiligt [17]. Bei Kindern und Jugendlichen traten die Symptome der Haut (89%) und des GIT (43%) ähnlich häufig auf wie in der Gesamtgruppe, allerdings kamen die respiratorischen Symptome (87%) im Kindes- und

Jugendalter deutlich häufiger vor als die kardiovaskulären (47%) [20]. Auch im Notarztprojekt wurde Blutdruckabfall weniger häufig bei Kindern (29%) als bei Erwachsenen (49%) registriert [18]. Seit Bestehen des Registers wurden 6 Todesfälle gemeldet [21].

1.7.3 Risikofaktoren der Anaphylaxie

Mit Hilfe eines multinominalen Regressionsmodells wurde der Einfluss von Alter, Geschlecht, Auslösern und Begleiterkrankungen auf die Entwicklung der oben dargestellten klinischen Reaktionsmuster untersucht. Die Risikoanalyse ergab, dass die Entwicklung ausschließlich kardiovaskulärer gegenüber ausschließlich respiratorischen Symptomen durch zunehmendes

Tab. 1: (Daten gemäß Referenz [17])
Symptome anaphylaktischer Reaktionen
(8836 Symptome in 2012 Patienten)

Symptome	n	%
Haut	1690	83,9
Urtikaria	985	49,0
Angiödem	932	46,3
Pruritus	728	36,2
Flush	375	18,6
Erythem	243	12,1
Kardiovaskular	1442	71,7
Schwindel	729	36,2
Blutdruckabfall	434	21,6
Kollaps	421	20,9
Tachykardie	297	14,8
Vigilanzminderung	305	15,2
Bewusstlosigkeit	276	13,7
Schüttelfrost	53	2,6
Herzstillstand	38	1,9
Schweißausbrüche	36	1,8
Fatigue	12	0,6
Respiratorisch	1359	67,5
Dyspnoe	1252	62,2
Stridor	201	10,0
Husten	44	2,2
Atemstillstand	30	1,5
Brustenge	17	0,8
Gastrointestinal	797	39,6
Übelkeit	467	23,2
Erbrechen	271	13,5
Dysphagie	129	6,4
Durchfall	122	6,1
Bauchschmerzen	122	6,1
Inkontinenz	53	2,6
Weitere Symptome	150	7,5

Alter begünstigt wird (steigende aOR mit zunehmendem Alter, höchster Wert bei Alter > 65 Jahre: aOR = 6,08; 95% KI, 3,35-11,01; $p < 0,001$) (Abb. 1). Demgegenüber wurde anhand der aOR < 1 deutlich, dass die Entwicklung ausschließlich respiratorischer Symptome vor allem mit dem Auslöser NM (aOR = 0,29; 95% KI, 0,21-0,41; $p < 0,001$) und dem Vorliegen atopischer Erkrankungen (aOR = 0,54; 95% KI, 0,40-0,73; $p < 0,001$) assoziiert ist. Eine ähnliche Tendenz zeigte sich bei der Analyse der Patienten mit gleichzeitig respiratorischen und kardiovaskulären Symptomen gegenüber den Patienten mit nur respiratorischen Symptomen und bei der Analyse der Patienten mit gleichzeitig respiratorischen und kardiovaskulären Symptomen gegenüber Patienten mit ausschließlich kardiovaskulären Symptomen [17].

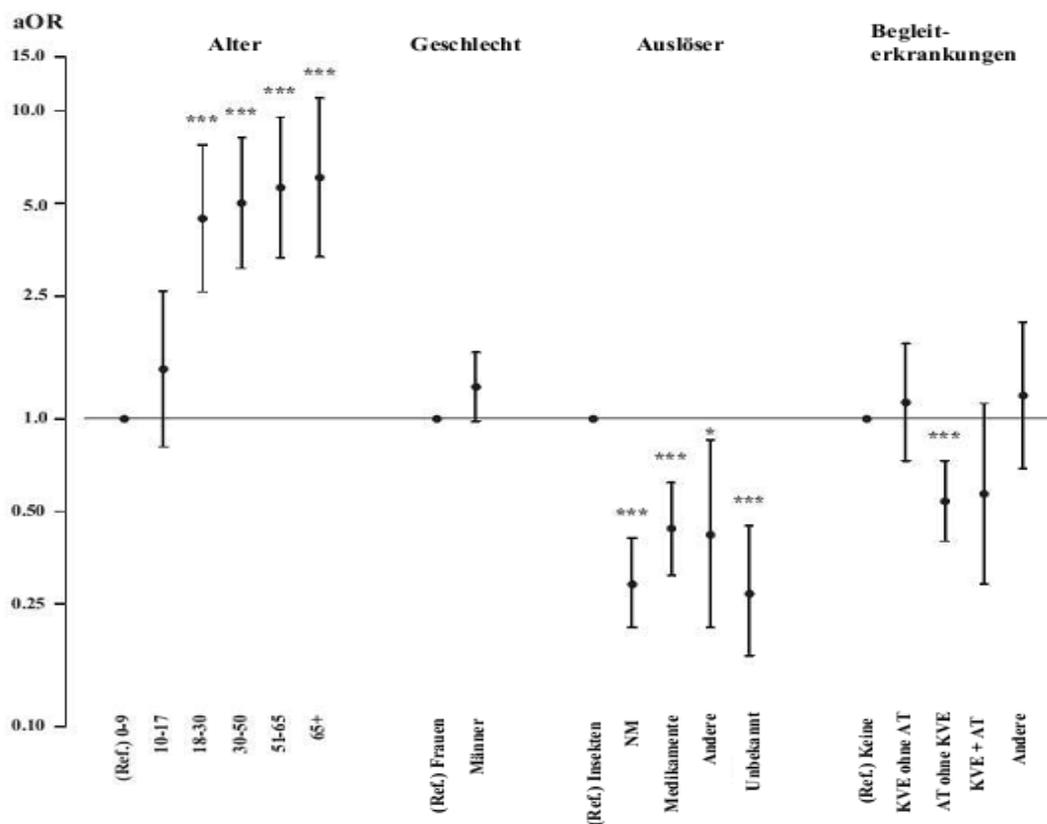


Abb. 1: Risikofaktor-Profil der Entwicklung respiratorischer gegenüber kardiovaskulärer Symptome bei Anaphylaxie, log₁₀-Skala, aOR > 1: erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Symptome, aOR < 1: erhöhtes Risiko respiratorischer Symptome. *P-Wert < 0,05, **P-Wert < 0,01, *P-Wert < 0,001. Ref. = Referenzgruppe, KVE = kardiovaskuläre Erkrankung, AT = Atopie (Abb. gemäß Referenz [17])**

1.7.4 Auslöser der Anaphylaxie

Seit Beginn unserer Erhebungen stellten die Insektenstiche (50,4%) den häufigsten Auslöser einer Anaphylaxie dar, gefolgt von den NM (24,3%) und Medikamenten (16,7%) [19,17]. Weitere aber deutlich seltenere Auslöser waren die spezifische Immuntherapie (SIT) (1,8%) und Latex (0,5%) [22].

Bei der Differenzierung nach dem Alter wurde ein Unterschied hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung deutlich [23]. Bei Kindern und Jugendlichen waren die NM (54%) mit Abstand die häufigsten Auslöser von Anaphylaxien. Innerhalb der Gruppe der NM sind vor

allem Hülsenfrüchte, vorrangig die Erdnuss, zu nennen [22]. Als weitere NM-Gruppe, die häufig Reaktionen auslöste, wurden tierische Produkte, vor allem Kuhmilch und Hühnerei, registriert. Nach den NM folgte als zweithäufigste Auslösergruppe Insektenstiche (28%), insbesondere Wespenstiche. Als dritthäufigste Auslösergruppe wurden Medikamente (6%) angegeben, bei denen Schmerzmittel führend waren.

Bei den Erwachsenen wurden Insektenstiche (56%) am häufigsten als Auslöser einer Anaphylaxie berichtet. Hier überwogen, wie bei den Kindern, die Wespenstiche. Medikamente führten bei 20% und NM bei 16% der Fälle zur Anaphylaxie. Unter den Medikamenten waren es, wie bei den Kindern, am häufigsten die Schmerzmittel gefolgt von Antibiotika. Bei den NM zeigte sich im Vergleich zu den Kindern und Jugendlichen ein anderes Auslöserspektrum, das Hülsenfrüchte (vor allem Soja), Obst, Gemüse, Getreide, Baumnüsse und Krustaceen einschloss [24,22].

Im Notarztprojekt waren interessanterweise die NM (32%) die häufigsten Anaphylaxie-Auslöser, obwohl hier der Anteil der Erwachsenen 91% beträgt. In der Gruppe der Kinder und Jugendlichen stellte die SIT (27%) den zweithäufigsten Auslöser nach den NM (46%) dar [18]. Bei der Befragung niedergelassener Ärzte im Berliner Raum wurde die SIT (23%) sogar als die häufigste Ursache anaphylaktischer Reaktionen insgesamt gemeldet [25].

1.7.5 Kofaktoren der Anaphylaxie

Bei 18% der Kinder und Jugendlichen wurde mindestens ein Kofaktor erhoben. Am häufigsten war dies die körperliche Anstrengung (10%), gefolgt von den Medikamenten (6%), darunter am häufigsten ASS. Seltener wurden Infektionen (3%) und psychologischer Stress (2%) gemeldet. Als häufigste Kombination wurde die Anstrengung mit dem Verzehr von Nahrungsmittelallergenen beobachtet [20].

In der Gesamtgruppe wurde bei 37% der Patienten mindestens ein Kofaktor angegeben. Dies waren zu 24% Medikamente (am häufigsten Beta-Blocker) und an zweiter Stelle wurde die körperliche Anstrengung (9%) registriert [26].

1.7.6 Behandlung im Notfall

Bei der Erstbehandlung im Notfall wurde ein Unterschied zwischen Kindern und Erwachsenen deutlich. Während Kinder in erster Linie in der Klinik (27%) behandelt wurden und zweitrangig durch den Notarzt (21%), riefen Erwachsene vor allem den Notarzt (40%) und wurden am zweithäufigsten in der Klinik versorgt [21]. Die Laienversorgung mit Hilfe von Notfallmedikamenten variierte ebenfalls in den unterschiedlichen Altersgruppen. 19% der Kinder und Jugendlichen wurden im Akutfall von Angehörigen mit Notfallmedikamenten versorgt und wendeten in 3% die Medikamente selbst an. In unserer Untersuchung speziell zu Kindern und Jugendlichen wird eine ähnliche Versorgung für Kinder deutlich [20]. Demgegenüber verwendeten Erwachsene die Notfallmedikamente in 4,5% der Fälle selbst und bei 1,5% der Fälle waren Angehörige aktiv [21].

Die medikamentöse Notfallversorgung der Anaphylaxie-Patienten erfolgte bei 50% der Fälle mit Antihistaminika, bei 51% mit Kortison und bei nur 13% mit Adrenalin. Von Patienten mit Atem- und Herzstillstand erhielten nur knapp die Hälfte (48%) Adrenalin [21]. Werden zum Vergleich die Daten aus dem Notarztprojekt herangezogen, fällt die medikamentöse Notfallversorgung höher aus. 82% der Patienten erhielten Antihistaminika, 97% Kortison und 23% Adrenalin [18].

1.8 Diskussion

Wie unsere und internationale Daten zeigen, können anaphylaktische Reaktionen in jedem Alter auftreten [3,17]. Dabei beobachteten wir, dass im Kindes- und Jugendalter häufiger das männliche und im Erwachsenenalter häufiger das weibliche Geschlecht betroffen ist. In Untersuchungen aus Australien, den USA und England, wurden vergleichbare Verteilungsmuster beobachtet [27-29].

Die Haut ist bei anaphylaktischen Reaktionen, wie auch in unseren Untersuchungen gezeigt, mit 80-90% der Fälle fast immer betroffen [30,31,17]. Die Beteiligung der Haut stellt ein wichtiges Kriterium zur Differenzierung zwischen Anaphylaxie und ähnlichen klinischen Bildern mit Beteiligung des Herz-Kreislaufsystems und des Respirationstrakts dar, wie z.B. der Herzinfarkt oder Panikattacken [32]. Wir beobachteten dass, der GIT weniger häufig betroffen ist, selbst bei Reaktionen, die durch den Verzehr von NM ausgelöst wurden [20]. Neben der Haut ist bei Kindern und Jugendlichen die Lunge das Haupteffektororgan bei Anaphylaxien [20]. Dies wurde in bereits publizierten Daten ebenfalls gezeigt [27,26,16]. Weiterhin zeigten unsere Daten, dass bei Erwachsenen neben der Haut und der Lunge häufig das Herz-Kreislauf-System beeinträchtigt ist [17]. Diese Beobachtung wird durch die Daten unserer Risikoanalyse unterstützt. Die Analyse zeigte, dass mit zunehmendem Alter das Risiko steigt, vorrangig mit kardiovaskulären und im jungen Alter mit respiratorischen Symptomen zu reagieren [17]. Ein Großteil an Untersuchungen aus der Literatur zu diesem Thema zeigen ähnliche Ergebnisse [33,31,34]. Lediglich eine Arbeit von Pumphrey kommt zu dem Schluss, dass das Alter keinen Einfluss auf das klinische Bild der Anaphylaxie habe [35]. Die multinominale Regressionsanalyse ergab weiterhin, dass die Wahrscheinlichkeit respiratorische Symptome zu entwickeln größer ist, wenn die Anaphylaxie durch NM ausgelöst wurde und eine atopische Vorerkrankung zugrunde liegt [17]. Diese Ergebnisse bestätigen vorausgegangene Untersuchungen. Auch Pumphrey publizierte, dass Patienten mit NM-induzierter Anaphylaxie vor allem respiratorische Symptome entwickelten [35]. Atopische Vorerkrankungen umfassen in unserer Untersuchung allergisches Asthma, AD und allergische Rhinokonjunktivitis. Es ist bekannt, dass Asthma ein Risikofaktor für Anaphylaxien darstellt und vor allem die Ausbildung respiratorischer Symptome unterstützt [13,35]. Aber auch die AD und die allergische Rhinokonjunktivitis sind laut einer neueren Untersuchung mit einem erhöhten Risiko für Anaphylaxien assoziiert [13].

Die Insektenstiche waren gemäß der Registerdaten für den deutschsprachigen Raum der Hauptauslöser von Anaphylaxien [21,17]. Die einzige weitere Studie aus dieser Region, die alle Altersschichten einschloss, zeigte ein vergleichbares Ergebnis [4]. In den jüngeren Altersgruppen zeigten unsere Untersuchungen nicht Insektenstiche, sondern NM als die häufigsten Auslöser von Anaphylaxien [20,23]. Die Häufigkeitsverschiebung der Anaphylaxie-Auslöser in Abhängigkeit vom Alter ist im Einklang mit den Daten aus anderen Studien [5,36,16,28].

Bei der Erfassung durch die Notärzte wurden nicht die Insektenstiche, sondern NM am häufigsten registriert, obgleich es zu 91% erwachsene Patienten waren [18]. Daraus könnte gefolgert werden, dass NM-induzierte Anaphylaxie-Patienten keine Fachkliniken zur speziellen allergologischen Diagnostik aufsuchen, möglicherweise weil keine heilende Therapie angeboten werden kann. Gleichzeitig muss aber bei den erhobenen Daten durch die Notärzte berücksichtigt werden, dass die Angaben zu den Auslösern im Gegensatz zu den Daten aus dem Register nicht mittels Hauttest, Blutuntersuchung oder NM-Provokation untersucht wurden. Folglich sind die Registerdaten bezüglich der Auslöserangaben qualitativ hochwertiger als die Daten aus dem Notarztprojekt. Insbesondere bei NM zeigte eine frühere Untersuchung aus dem Allergie-Centrum-Charité, dass der anfängliche Verdacht einer NM-Allergie bei einem Großteil der Patienten in der nachfolgenden Diagnostik nicht bestätigt werden konnte [37].

Die SIT stellte im Register eine seltene hingegen bei der Befragung der niedergelassenen Ärzte eine häufige Ursache von Anaphylaxien dar [38,22,25]. Im Notarztprojekt wurde die Immuntherapie besonders bei Kindern und Jugendlichen als häufiger Auslöser registriert [18]. Hier muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass der Anteil von Kindern und Jugendlichen im Notarztprojekt geringer ist (8,8%), was vermutlich mit der Beobachtung zusammenhängt, dass Kinder und Jugendliche in erster Linie in der Klinik und nur am zweithäufigsten durch den Notarzt behandelt werden. Allerdings zeigten auch die Registerdaten die SIT zwar als seltenen Auslöser von Anaphylaxien, aber dennoch häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen [22]. Die höhere Rate unerwünschter Reaktionen bei Kindern könnte mit einer höheren Erkrankungsrate von Asthma im Kindesalter im Vergleich zu Erwachsenen zusammenhängen. Asthma stellt einen Risikofaktor für Anaphylaxien generell und speziell für die Entwicklung schwerer allergischer Reaktionen unter der Immunapplikation dar [39,13]. Die unterschiedliche Häufigkeit von anaphylaktischen Reaktionen im Rahmen einer SIT im Register gegenüber dem Niedergelassenen-Projekt ist vermutlich auf einen Selektionsbias zurückzuführen. Am Register sind fast ausschließlich Kliniken (93%) beteiligt. Vermutlich führen niedergelassene Ärzte die SIT häufiger durch als Kliniken, wodurch höhere Zahlen im niedergelassenen Bereich zustande kommen. In einer früheren Publikation beobachteten wir ebenfalls, dass die Gruppe der meldenden Ärzte die Auslöserverteilung zu beeinflussen scheint [25]. Auch in der pädiatrischen Untersuchung von Mehl et al., wo 77% der meldenden Ärzte aus dem niedergelassenen Bereich waren, lag der Auslöseranteil bezüglich der SIT für Kinder mit 12% höher als im Register mit 2,8% [16]. Um genauere Aussagen zur Auslöserverteilung im niedergelassenen

Bereich treffen zu können, müsste die Erhebung bei niedergelassenen Ärzten intensiviert werden.

Bezüglich der Registerdaten zu den Kofaktoren ist zu berücksichtigen, dass der Großteil der meldenden Kliniken die im Verdacht stehenden Kofaktoren nicht in die Provokationen einbezieht. Die Kofaktoren werden überwiegend mittels Anamnese erhoben. Außer bei der anstrengungsinduzierten Weizenanaphylaxie (durch die Bestimmung von spezifischem IgE gegenüber Omega-5-Gliadin) gibt es derzeit neben der Provokation kein diagnostisches Mittel zur Untersuchung der möglichen Relevanz von Kofaktoren.

Die körperliche Anstrengung wurde als der häufigste Kofaktor bei Kindern und Jugendlichen und als der zweithäufigste bei Erwachsenen beobachtet [20,26]. Sie scheint einen entscheidenden Einfluß auf die Auslösung einer Anaphylaxie zu haben, wie verschiedene Publikationen belegen [40,12]. Hierbei wird diskutiert, dass es durch die körperliche Anstrengung zu einer gesteigerten Histaminfreisetzung der Mastzelle kommt [41]. Weiterhin wird angenommen, dass die Anstrengung zu einer erhöhten Permeabilität des GIT und so zu einer vermehrten Absorption von Allergenen führt [40]. Speziell bei der anstrengungsinduzierten Anaphylaxie in Kombination mit Weizen kommt vermutlich hinzu, dass Weizen besonders stabile Allergene besitzt, die durch die Enzyme des GIT größtenteils nicht angegriffen werden [42]. Folglich sollten bei der Abklärung von Anaphylaxien Kofaktoren und speziell die körperliche Anstrengung berücksichtigt werden [43].

In der Gesamtgruppe wurden als häufigste Kofaktoren die Medikamente, speziell die Beta-Blocker gemeldet [26]. Allerdings ist die Relevanz speziell von Beta-Blockern in der Funktion als Kofaktor unklar. In der Literatur finden sich hierzu widersprüchliche Aussagen [33,44,45]. Lediglich die Wirkung von dem Medikament ASS als Kofaktor scheint laut Literatur sehr wahrscheinlich [46,47].

Bei der medikamentösen Notfallversorgung wird eine leichte Unterrepräsentation der Registerdaten im Vergleich zu den Notarzt Daten deutlich [18,21]. Im Register werden im Notfall weniger Patienten medikamentös versorgt als bei der Erhebung durch die Notärzte. Im Notarztprojekt stammen die Daten zur Notfallversorgung direkt von den versorgenden Notärzten und sind somit qualitativ hochwertiger als die Registerdaten. Im Register werden diese Daten durch die Patienten-Anamnese erhoben und wenn vorhanden durch Informationen aus dem Notarztbericht ergänzt. Jedoch selbst bei der Betrachtung der Notarzt Daten alleine, sind die Adrenalingaben angesichts des Vorliegens von schweren allergischen Reaktionen zu niedrig. Die Diskrepanz zwischen den Empfehlungen der Leitlinien und der realen Umsetzung wird deutlich [48,49]. Die unzureichende Versorgung mit Adrenalin im Notfall wurde bereits in vorhergehenden Untersuchungen dargestellt [15,16]. Folglich sollte die Behandlung von Anaphylaxie-Patienten verbessert werden, indem Ärzte der unterschiedlichsten Disziplinen für

die Notfallbehandlung von Anaphylaxie-Patienten geschult und zur besseren Umsetzung der Leitlinien angehalten werden.

Die Auswertung der Daten zur Laienbehandlung ergeben, dass vor allem erwachsene Patienten, aber auch Angehörige von Kindern die Notfallmedikamente zu selten einsetzen [21]. Dies zeigt die Notwendigkeit der kürzlich angelaufenen Anaphylaxie-Schulungen für Patienten und Angehörige [50]. Diese sollten flächendeckend in Deutschland angeboten werden.

Zu den registrierten Todesfällen im Register muss angemerkt werden, dass diese mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit unterrepräsentiert sind, was durch die Art der Erfassung (fast ausschließlich Kliniken) bedingt ist. Zudem ist die Erfassung im Register nicht repräsentativ, da nicht alle Patienten mit einer anaphylaktischen Reaktion eine Fachklinik aufsuchen. Außerdem sind nicht alle Kliniken aus Deutschland, Österreich und der Schweiz beteiligt, da die Mitarbeit freiwillig ist.

Zusammenfassend zeigt die vorgelegte Arbeit, dass der Aufbau und die Etablierung des Anaphylaxie-Registers erfolgreich war. Es konnten erstmals Daten zur Anaphylaxie für den gesamten deutschsprachigen Raum erhoben und analysiert werden. Die Daten zeigen, dass die Häufigkeitsverteilung der Anaphylaxie-Auslöser je nach Erhebung meldender Ärztesgruppe und Alter der untersuchten Patienten variieren kann. Dennoch wird deutlich, dass im deutschsprachigen Raum bei Erwachsenen die Insektenstiche, insbesondere die Wespenstiche, und bei Kindern und Jugendlichen die NM, vorrangig die Erdnüsse am häufigsten zur Anaphylaxie führten. Als möglicher Kofaktor kommt bei Kindern und Jugendlichen vor allem die körperliche Anstrengung in Frage. Bei Erwachsenen wurden am häufigsten die Medikamente, speziell die Beta-Blocker, genannt, wobei deren tatsächliche Relevanz noch unklar ist. Die Regressionsanalyse ergab, dass mit zunehmendem Alter das Risiko ansteigt bei einer Anaphylaxie verstärkt mit kardiovaskulären Symptomen zu reagieren. Die Entwicklung respiratorischer Symptome wird begünstigt, wenn die Anaphylaxie durch NM ausgelöst wurde und atopische Erkrankungen vorliegen. Weiterhin zeigte sich eine unzureichende Versorgung mit Adrenalin im Notfall, was die Notwendigkeit von Schulungsmaßnahmen der behandelnden Ärzte deutlich macht. Auch Patienten und Angehörige sollten intensiver geschult werden, da sie die Notfallmedikamente in der Akutsituation zu selten einsetzen.

Die Erhebungen zur Anaphylaxie sollten neben der Erfassung durch das Register weiterhin auf verschiedenen Ebenen (wie durch Notärzte und niedergelassene Ärzte) durchgeführt werden, um breit angelegte Daten zu erhalten, die es ermöglichen die Versorgung von Patienten und eingeleitete Maßnahmen zu analysieren.

1.9 Literaturverzeichnis

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, and Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(5): 832-6.
2. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, Bernstein JA, Burks AW, Feldweg AM, Fink JN, Greenberger PA, Golden DB, James JM, Ledford DK, Sheffer AL, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, Lang D, Portnoy JM, Randolph C, Schuller DE, Spector SL, Tilles S, and Wallace D. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(3): 477-80 e1-42.
3. Koplin JJ, Martin PE and Allen KJ. An update on epidemiology of anaphylaxis in children and adults. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011.
4. Helbling A, Hurni T, Mueller UR and Pichler WJ. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(2): 285-90.
5. Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, Luke A, St Sauver JL, Weaver A, Bellolio MF, Bergstralh EJ, Stead LG, and Li JT. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(6): 1161-5.
6. Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res* 1966; 3(4): 331-3.
7. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halcken S, Lack G, Moneret-Vautrin A, Niggemann B, and Rance F. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007; 62(8): 857-71.
8. Ring J and Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 1(8009): 466-9.
9. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A, Brown SG, Camargo CA, Jr., Cydulka R, Galli SJ, Gidudu J, Gruchalla RS, Harlor AD, Jr., Hepner DL, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, O'Connor R, Muraro A, Rudman A, Schmitt C, Scherrer D, Simons FE, Thomas S, Wood JP, and Decker WW. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med* 2006; 47(4): 373-80.
10. Ben-Shoshan M and Clarke AE. Anaphylaxis: past, present and future. *Allergy* 2011; 66(1): 1-14.
11. Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, Sanchez-Borges M, Senna GE, Sheikh A, and Thong BY. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(3): 587-93 e1-22.
12. Romano A, Di Fonso M, Giuffreda F, Papa G, Artesani MC, Viola M, Venuti A, Palmieri V, and Zeppilli P. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: clinical and laboratory findings in 54 subjects. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 125(3): 264-72.

13. Gonzalez-Perez A, Aponte Z, Vidaurre CF and Rodriguez LA. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(5): 1098-1104 e1.
14. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK and Eisner MD. Asthma and the prospective risk of anaphylactic shock and other allergy diagnoses in a large integrated health care delivery system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104(5): 371-7.
15. Gaeta TJ, Clark S, Pelletier AJ and Camargo CA. National study of US emergency department visits for acute allergic reactions, 1993 to 2004. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98(4): 360-5.
16. Mehl A, Wahn U and Niggemann B. Anaphylactic reactions in children--a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy* 2005; 60(11): 1440-5.
17. Worm M, Edenharter G, Rueff F, Scherer K, Pfohler C, Mahler V, Treudler R, Lang R, Nemat K, Koehli A, Niggemann B, and **Hompes S**. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy* 2012; 67(5): 691-8.
18. Beyer K, Eckermann O, **Hompes S**, Grabenhenrich L and Worm M. Anaphylaxis in an emergency setting - elicitors, therapy and incidence of severe allergic reactions. *Allergy* 2012.
19. **Hompes S**, Kirschbaum J, Scherer K, Treudler R, Przybilla B, Henzgen M, and Worm M. Erste Daten der Pilotphase des Anaphylaxie-Registers im deutschsprachigen Raum. *Allergo Journal* 2008; 17550-5.
20. **Hompes S**, Kohli A, Nemat K, Scherer K, Lange L, Rueff F, Rietschel E, Reese T, Szepefalusi Z, Schwerk N, Beyer K, Hawranek T, Niggemann B, and Worm M. Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents--data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22(6): 568-74.
21. Grabenhenrich L, **Hompes S**, Gough H, Rueff F, Scherer K, Pfohler C, Treudler R, Mahler V, Hawranek T, Nemat K, Koehli A, Keil T, and Worm M. Implementation of anaphylaxis management guidelines: a register-based study. *PLoS One* 2012; 7(5): e35778.
22. Worm M and **Hompes S**. [The registry for severe allergic reactions in German-speaking countries. Recent data and perspectives]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012; 55(3): 380-4.
23. Worm M, Eckermann O, **Hompes S** and Grabenhenrich L. Klinische Epidemiologie der Anaphylaxie. *Allergologie* 2012; 35(3/2012): 115-120.
24. **Hompes S**, Scherer K, Köhli A, Rueff F, Mahler V, Lange L, Treudler R, Rietschel E, Szepefalusi Z, Lang R, Rabe U, Reese T, Beyer K, Schwerk N, and Worm M. Nahrungsmittel-Anaphylaxie: Daten aus dem Anaphylaxie-Register. *Allergo Journal* 2010; 19234-42.
25. Worm M, **Hompes S**, Vogel N, Kirschbaum J and Zuberbier T. Care of anaphylaxis among practising doctors. *Allergy* 2008; 63(11): 1562-3.
26. **Hompes S**, Rueff F, Scherer K, Pfohler C, Mahler V, Treudler R, Lang R, Rabe U, Henzgen M, Coors E, Nemat K, and Worm M. Elicitors, augmentation factors and concomitant diseases in anaphylaxis - data from the anaphylaxis register of German-speaking countries. *Allergy* 2011; 66(Suppl. 94): 1-104. Abstract EAACI-Congress 2011

27. Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, Marcy SM, Braun MM and Thompson RS. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(3): 536-42.
28. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Mugnaini L, Caffarelli C, Cavagni G, Giovane A, and Vierucci A. Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features. *Pediatrics* 1998; 101(4): E8.
29. Poulos LM, Waters AM, Correll PK, Loblay RH and Marks GB. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(4): 878-84.
30. Brown AF, McKinnon D and Chu K. Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(5): 861-6.
31. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(2 Suppl 2): S161-81.
32. Worm M, Timmermans F, Moneret-Vautrin A, Muraro A, Malmheden Y, II, Lovik M, Hattersley S, and Crevel R. Towards a European registry of severe allergic reactions: current status of national registries and future needs. *Allergy* 2010; 65(6): 671-80.
33. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(2): 371-6.
34. Wang J and Sampson HA. Food anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2007; 37(5): 651-60.
35. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(8): 1144-50.
36. Macdougall CF, Cant AJ and Colver AF. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2002; 86(4): 236-9.
37. Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T, Roehr CC, Bergmann KE, and Niggemann B. Prevalence of adverse reactions to food in Germany - a population study. *Allergy* 2004; 59(3): 338-45.
38. Hohenadel M, Beyer K, **Hompes S** and Worm M. Auslöserprofile anaphylaktischer Reaktionen - Vom niedergelassenen Allergologen bis zum Notfalleinsatz. *Allergo Journal* 2011; 34(2): 60-67.
39. Vital signs: asthma prevalence, disease characteristics, and self-management education: United States, 2001--2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 60(17): 547-52.
40. Du Toit G. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(5): 455-63.
41. Kivity S, Sneh E, Greif J, Topilsky M and Mekori YA. The effect of food and exercise on the skin response to compound 48/80 in patients with food-associated exercise-induced urticaria-angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81(6): 1155-8.
42. Mittag D, Niggemann B, Sander I, Reese I, Fiedler EM, Worm M, Vieths S, and Reese G. Immunoglobulin E-reactivity of wheat-allergic subjects (baker's asthma, food allergy, wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis) to wheat protein fractions with different solubility and digestibility. *Mol Nutr Food Res* 2004; 48(5): 380-9.

43. **Hompes S** and Worm M. Besonderheiten bei der Betreuung von Patienten mit Nahrungsmittel-Anaphylaxie. *Allergologie* 2011; 34(3/2011): 123-129.
44. Lang DM. Do beta-blockers really enhance the risk of anaphylaxis during immunotherapy? *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8(1): 37-44.
45. Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, Muller U, Scheipl F, Aberer W, Birnbaum J, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Bucher C, Campi P, Darsow U, Egger C, Haeberli G, Hawranek T, Korner M, Kucharewicz I, Kuchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Severino M, Sticherling M, Sturm GJ, and Wuthrich B. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase-a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(5): 1047-54.
46. Aihara M, Miyazawa M, Osuna H, Tsubaki K, Ikebe T, Aihara Y, and Ikezawa Z. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: influence of concurrent aspirin administration on skin testing and provocation. *Br J Dermatol* 2002; 146(3): 466-72.
47. Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, Kaneko S, Kusatake K, Kuroda T, Niihara H, Hide M, and Morita E. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(4): 461-6.
48. Ring J, Brockow K, Duda D, Eschenhagen T, Fuchs T, Hutteger I, Kapp A, Klimek L, Müller U, Niggemann B, Pfaar O, Przybilla B, Rebien W, Rietschel E, Rueff F, Schnadt S, Tryba M, Worm M, Sitter H, and Schultze-Werninghaus G. Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. *Allergo Journal* 2007; 16420-434.
49. Simons FE, Arduzzo LR, Bilo MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Ledford DK, Lockey RF, Ring J, Sanchez-Borges M, Senna GE, Sheikh A, Thong BY, and Worm M. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12(4): 389-399.
50. Ring J, Beyer K, Dorsch A, Biedermann T, Fischer J and Friedrichs F. Anaphylaxie-Schulung - ein neues Behandlungsprogramm zur tertiären Krankheitsprävention nach Anaphylaxie. *Allergo Journal* 2012; 21(2): 96-102.

2 Anteilserklärung der ausgewählten Publikationen

Die Promovendin Stephanie Hompes hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Hompes S, Kohli A, Nemat K, Scherer k, Lange L, Rueff F, Rietschel E, Reese T, Szepefalusi Z, Schwerk N, Beyer K, Hawranek T, Niggemann B, Worm M.

Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents--data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22(6): 568-74. Impact-Factor: 2.459

- Monitoring der automatischen Datenerfassung, Datencleaning, Plausibilitätskontrollen:	95%
- Datenauswertung, graphische Darstellung, Statistik:	90%
- Verfassen, Einreichen und Korrektur des Manuskripts:	70%
<u>Gesamtanteil:</u>	<u>85%</u>

Worm M, Edenharter G, Rueff F, Scherer K, Pföhler C, Mahler V, Treudler R, Lang R, Nemat K, Koehli A, Niggemann B, **Hompes S**.

Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy* 2012; 67(5): 691-8. Impact-Factor: 6.271

- Monitoring der automatischen Datenerfassung, Datencleaning, Plausibilitätskontrollen:	90%
- Datenauswertung, graphische Darstellung, Statistik:	60%
- Verfassen, Einreichen und Korrektur des Manuskripts:	60%
<u>Gesamtanteil:</u>	<u>70%</u>

Grabenhenrich L, **Hompes S**, Gough H, Rueff F, Scherer K, Pföhler C, Treudler R, Mahler V, Hawranek T, Nemat K, Koehli A, Keil T, Worm M.

Implementation of anaphylaxis management guidelines: a register-based study. *PLoS One* 2012; 7(5): e35778. Impact-Factor: 4.092

- Monitoring der automatischen Datenerfassung, Datencleaning, Plausibilitätskontrollen:	95%
- Datenauswertung, graphische Darstellung, Statistik:	0%
- Verfassen, Einreichen und Korrektur des Manuskripts:	15%
<u>Gesamtanteil:</u>	<u>37%</u>

Beyer K, Eckermann O, **Hompes S**, Grabenhenrich L, Worm M.

Anaphylaxis in an emergency setting-elicitors, therapy and incidence of severe allergic reactions. *Allergy* 2012. Impact-Factor: 6.271

- Datenerfassung, Datencleaning, Monitoring:	35%
- Datenauswertung, graphische Darstellung, Statistik:	10%
- Verfassen, Einreichen und Korrektur des Manuskripts:	30%
<u>Gesamtanteil:</u>	<u>25%</u>

Unterschrift Antragsstellerin

3 Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Hompes S, Kohli A, Nemat K, Scherer K, Lange L, Rueff F, Rietschel E, Reese T, Szepfalusi Z, Schwerk N, Beyer K, Hawranek T, Niggemann B, Worm M.

Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents - data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22(6): 568-74. (7 Seiten)

Worm M, Edenharter G, Rueff F, Scherer K, Pföhler C, Mahler V, Treudler R, Lang R, Nemat K, Koehli A, Niggemann B, **Hompes S**.

Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy* 2012; 67(5): 691-8. (8 Seiten)

Grabenhenrich L, **Hompes S**, Gough H, Rueff F, Scherer K, Pföhler C, Treudler R, Mahler V, Hawranek T, Nemat K, Koehli A, Keil T, Worm M.

Implementation of anaphylaxis management guidelines: a register-based study. *PLoS One* 2012; 7(5): e35778. (10 Seiten)

Beyer K, Eckermann O, **Hompes S**, Grabenhenrich L, Worm M.

Anaphylaxis in an emergency setting - elicitors, therapy and incidence of severe allergic reactions. *Allergy* 2012. (6 Seiten)

4 Curriculum Vitae

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

5 Publikationsliste

Originalarbeiten (peer-reviewed):

Englischsprachig:

Beyer K, Eckermann O, **Hompes S**, Grabenhenrich L and Worm M.
Anaphylaxis in an emergency setting - elicitors, therapy and incidence of severe allergic reactions. *Allergy* 2012; 67(11):1451-6.

Grabenhenrich L, **Hompes S**, Gough H, Rueff F, Scherer K, Pföhler C, Treudler R, Mahler V, Hawranek T, Nemat K, Koehli A, Keil T, Worm M.
Implementation of Anaphylaxis Management Guidelines: A Register-Based Study. *PLOS One* 7 (5): e35778.

Dölle S, **Hompes S**, Grünhagen J, Worm M.
Nahrungsmittelassoziierte Anaphylaxie. Daten aus dem Anaphylaxie-Register. *Hautarzt* 2012; 63 (4): 294-298.

Worm M, **Hompes S**.
Das deutschsprachige Anaphylaxie-Register, Aktueller Stand und Perspektiven. *Bundesgesundheitsbl* 2012, 55: 380-384

M. Worm, G. Edenharter, F. Rueff, K. Scherer, C. Pföhler, V. Mahler, R. Treudler, R. Lang, K. Nemat, A. Koehli, B. Niggemann and **S. Hompes**.
Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy* 2012; 67: 691-698.

Hompes S, Köhli A, Nemat K, Scherer K, Lange L, Rueff F, Rietschel E, Reese T, Szepefalusi Z, Schwerk N, Beyer K, Hawranek T, Niggemann B, Worm M.
Elicitors and treatment of anaphylaxis in children and young adults – data from the anaphylaxis register of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011; 22: 568-574.

Worm M, **Hompes S**, Fiedler EM, Illner AK, Zuberbier T, Vieths S.
Impact of native, heat-processed and encapsulated hazelnuts on the allergic response in hazelnut-allergic patients. *Clin Exp Allergy* 2009;39(1):159-66.

Worm M, **Hompes S**, Vogel N, Kirschbaum, Zuberbier T.
Care of anaphylaxis among practising doctors. *Allergy*. 2008;63(11):1562-3.

Deutschsprachig:

Worm M, Babina M, **Hompes S**.
Auslöser und Risikofaktoren der Anaphylaxie. *JDDG*, 1610-0379/2013/1103.

Worm M, Eckermann O, **Hompes S**, Grabenhenrich L.
Klinische Epidemiologie der Anaphylaxie. *Allergologie*, Jahrgang 35, Nr. 3/2012, S. 115 – 120

Worm M, Scherer K, Köhli A, Rueff F, Mahler V, Lange L, Treudler R, Rietschel E, Szepefalusi Z, Lang R, Rabe U, Reese T, Schwerk N, Beyer K, **Hompes S**.
Nahrungsmittel-Anaphylaxie und Kofaktoren: Daten aus dem Anaphylaxie-Register. *Allergologie*, Jahrgang 34, Nr. 7/2011, S. 329 – 337

Worm M, Kostev K, **Hompes S**, Zuberbier T.
Versorgungsprofil von Patienten mit schweren allergischen Reaktionen. *Allergologie*, Jahrgang 34, Nr. 6/2011, S. 285 – 293

Hompes S, Worm M.
Besonderheiten bei der Betreuung von Patienten mit Nahrungsmittel-Anaphylaxie. *Allergologie*, Jahrgang 34, Nr. 3/2011, S. 123 – 129

Hohenadel M, Beyer K, **Hompes S**, Worm M.

Auslöserprofile anaphylaktischer Reaktionen – Vom niedergelassenen Allergologen bis zum Notfalleinsatz. Allergologie, Jahrgang 34, Nr. 2/2011, S. 60 – 67

Hompes S, Scherer K, Köhli A, Rueff F, Mahler V, Lange L, Treudler R, Rietschel E, Szepefalusi Z, Lang R, Rabe U, Reese T, Beyer K, Schwerk N, Worm M.

Nahrungsmittel-Anaphylaxie: Daten aus dem Anaphylaxie-Register. Allergo J 2010;19:234-42.

Hompes S, Beyer K, Köhli A, Nemat K, Scherer K, Lange L, Rietschel E, Reese T, Worm M.

Anaphylaxie im Kindes- und Jugendalter, Symptome, Auslöser und Therapie. Kinder- und Jugendmedizin 2009;9:393-399.

Worm M, **Hompes S**.

Anaphylaxie-Register: Erfahrungen nach 2 Jahren. Allergologie, Jahrgang 32, Nr. 8/2009, S. 298-302.

Worm M, **Hompes S**.

Anaphylaxie: Grundlagen und Meldesystem. Allergologie, Jahrgang 31, Nr. 5/ 2008; S. 176-181

Hompes S, Kirschbaum J, Scherer K, Treudler R, Przybilla B, Henzgen M, Worm M.

Erste Daten der Pilotphase des Anaphylaxie-Registers im deutschsprachigen Raum. Allergo J 2008; 7:550-555.

Buchkapitel

Worm M, **Hompes S**.

Anaphylaxie-Register: Erfahrungen nach 2 Jahren. Allergie-Kongreß 2008, Autoren: Jung K, Fuchs Th. Dustri Verlag.

Hompes S, Worm M.

Besonderheiten bei der Betreuung von Patienten mit Nahrungsmittel-Anaphylaxie. Ernährungstherapie in der Allergologie 2011, Autoren: Reese I, Schäfer C. Dustri Verlag.

Abstrakts

Worm M, Moneret-Vautrin A, Papadopoulos N, Fernandez-Rivas M, Jutel M, Guilarte M, Kowalski M, Mustakov T, **Hompes S**.

Network for Online-Registration of Anaphylaxis: Towards a European registry of severe allergic reactions - Current status and first data (EAACI-Congress 2012 in Genf)

Claus S, **Hompes S**, Grünhagen J, Huss-Marp J, Worm M.

Specific IgE profiles in patients with food-anaphylaxis (EAACI-Congress 2012 in Genf)

Grabenhenrich L, **Hompes S**, Gough H, Ruëff F, Scherer K, Pföhler C, Treudler R, Mahler V, Hawranek T, Nemat K, Köhli A, Keil T, Worm M.

Management of severe anaphylaxis: The anaphylaxis registry (EAACI-Congress 2012 in Genf)

Hompes S, Ruëff F, Scherer K, Pföhler C, Treudler R, Mahler V., Hawranek T, Rabe U, Coors E, Nemat K, Aberer W, Köhli A, Worm M.

Anaphylaxie im deutschsprachigen Raum – ein Ländervergleich (Deutscher Allergie-Kongress 2011 in Wiesbaden)

Hompes S, Ruëff F, Scherer K, Pföhler C, Mahler V, Treudler R, Lang R, Rabe U, Henzgen M, Coors E, Nemat K, Worm M.

Elicitors, augmentation factors and concomitant diseases in anaphylaxis – data from the anaphylaxis register of German-speaking countries (EAACI-Congress 2011 in Istanbul)

Grabenhenrich L, Grünhagen J, **Hompes S**, Dölle S, Keil T, Worm M.
Food-induced anaphylaxis in adults: role of challenge tests and co-factors (EAACI-Congress 2011 in Istanbul)

Hompes S, Rueff F, Scherer K, Lange L, Köhli A, Nemat K, Schwerk N, Worm M.
Food anaphylaxis and augmentation factors – data of the German-speaking anaphylaxis registry (FAAM 2011 in Venedig)

Hompes S, Ruëff F, Scherer K, Treudler R, Pföhler C, Henzgen M, Hawranek T, Mahler V, Rabe U, Nemat K, Köhli A, Coors E, Wedi B, Dickel H, Worm M.
Notfallversorgung und prophylaktische Maßnahmen bei Anaphylaxie-Patienten – Daten aus dem Anaphylaxie-Register (Deutscher Allergie-Kongress 2010 in Hannover)

Hompes S, Beyer K, Köhli A, Nemat K, Scherer K, Lange L, Rietschel E, Reese T, Szepefalusi Z, Hansen G, Hawranek T, Niggemann B, Worm M.
Anaphylaxis in children and adolescents – data from the anaphylaxis register of German-speaking countries (EAACI-Congress 2010 in London)

Hompes S, Treudler R, Scherer K, Rueff F, Köhli-Wiesner A, Nemat K, Worm M.
Nahrungsmittelanaphylaxie und Kofaktoren – Daten aus dem Anaphylaxie-Register (Deutscher Allergie-Kongress 2009 in Berlin)

Hompes S, Treudler R, Scherer K, Lang R, Henzgen M, Przybilla B, Rietschel E, Wiesner A, Kirschbaum J, Worm M.
Auslöser und Behandlung der Anaphylaxie – Daten aus dem Anaphylaxie-Register" (Deutscher Allergie-Kongress 2008 in Erfurt)

Hompes S, Treudler R, Scherer K, Lang R, Henzgen M, Przybilla B, Rietschel E, Wiesner A, Kirschbaum J, Worm M.
Data of the anaphylaxis register in Central Europe: triggers and treatment of anaphylaxis (EAACI-Congress 2008 in Barcelona)

Hompes S, Kirschbaum J, Przybilla B, Scherer K, Henzgen M, Hillen U, Mahler V, Treudler R, Rietschel E, Worm M.
Anaphylaxis register in central Europe: first results (EAACI-Congress 2007 in Göteborg)

Hompes S, Vogel N, Kirschbaum J, Worm M. Befragung niedergelassener Ärzte in Berlin zur Anaphylaxie (Allergie-Kongress 2007 in Lübeck)

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Stephanie Hompes, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Analyse der Auslöser, Risikofaktoren und Versorgungslage von Anaphylaxie-Patienten“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik und Resultaten entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der obenstehenden Erklärung angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei folgenden Personen:

Frau Prof. Dr. med. Margitta Worm für die Bereitstellung des interessanten Themas, die Möglichkeit an diesem vielseitigen und abwechslungsreichen Projekts mitzuarbeiten, für die Besuche sowie Beteiligungen an nationalen und internationalen Kongressen und natürlich für die Unterstützung und Betreuung dieser Arbeit.

Den Mitarbeitern der beteiligten Zentren, die mit ihren fortwährenden Meldungen zum Gelingen und Wachsen dieses Projektes beigetragen haben und besonders bei den Partnern, die auf den jährlichen Anaphylaxie-Konferenzen persönlich ihr Wissen und ihre Erfahrung eingebracht haben.

Dr.-Ing. Günter Edenharter für die Unterstützung bei Fragen zur Statistik.

Dr. med. Linus Grabenhenrich und Dr. med. Kristina Beyer für die gute Zusammenarbeit.

Der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. med. Margitta Worm und den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Allergie-Centrums für die stets freundliche Arbeitsatmosphäre, vor allem bei Dr. rer. medic Sabine Dölle und Josefine Grünhagen, die mir nicht nur fachlich sondern auch freundschaftlich immer zur Seite standen.

Meinen Eltern, meinen Freunden und besonders meinem Freund Ole Holm danke ich für ihre Geduld, positiven Zuspruch und ihre Hilfsbereitschaft.