

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

DISSERTATION

Notfalldiagnostik und Akutversorgung der Anaphylaxie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Oliver Eckermann
aus Berlin

Datum der Promotion : 14.09.2018

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung der Publikationspromotion.....	2
1.1	Titel.....	2
1.2	Autor.....	2
1.3	Abstrakt.....	2
1.3.1	Abstrakt deutsch.....	2
1.3.2	Abstrakt englisch.....	3
1.4	Einführung.....	4
1.5	Methodik.....	4
1.5.1	Anaphylaxie in der Notfallversorgung.....	4
1.5.1.1.	Daten aus dem Berliner Notarztwesen.....	4
1.5.1.2	Daten der ADAC Luftrettung.....	5
1.5.2	Anaphylaxieregister.....	5
1.5.3	Mediatoren der Anaphylaxie.....	6
1.6.	Ergebnisse.....	7
1.6.1.	Epidemiologie und stadienabhängige Therapie der Anaphylaxie.....	7
1.6.1.1.	Notärztliche Versorgung in der Bodenrettung.....	7
1.6.1.1.1	Epidemiologische Basisdaten.....	7
1.6.1.1.2	Auslöser und Schweregrad.....	7
1.6.1.1.3	Therapie und Schweregrad.....	8
1.6.1.2	Notärztliche Versorgung in der Luftrettung.....	8
1.6.1.2.1	Epidemiologische Basisdaten.....	8
1.6.1.2.2	Therapie und Schweregrad.....	9
1.6.1.3	Vergleichskohorte aus dem Anaphylaxieregister.....	9
1.6.1.3.1	Epidemiologische Basisdaten.....	9
1.6.1.3.2	Auslöser und Schweregrad.....	9
1.6.1.3.3	Therapie und Schweregrad.....	10
1.6.2	Potentielle diagnostische Marker der Anaphylaxie.....	11
1.7	Diskussion.....	11
1.8	Literaturverzeichnis.....	16
1.9	Anlagen.....	20
2	Eidesstattliche Versicherung.....	21
3	Anteilerklärung.....	22
4	Druckexemplare der ausgewählten Publikationen.....	24
5	Lebenslauf.....	53
6	Komplette Publikationsliste.....	54
7	Danksagung.....	55

1. Zusammenfassung der Publikationspromotion

1.1 Titel

Notfalldiagnostik und Akutversorgung der Anaphylaxie

1.2 Autor

Oliver Eckermann – Facharzt für Chirurgie ZB Notfallmedizin

1.3 Abstrakt

1.3.1 Abstrakt – deutsch

Die Anaphylaxie ist ein potentiell lebensbedrohliches Krankheitsbild mit wachsender epidemiologischer und medizinischer Bedeutung. Die notfallmedizinische Beachtung der Anaphylaxie ist daher relevant.

Ziel der Arbeit war die Erfassung der Anaphylaxiebehandlung in unterschiedlichen Strukturen der Notfallversorgung in Deutschland und die Bestimmung möglicher diagnostischer Marker zur Erfassung einer schweren allergischen Reaktion bei unspezifischer klinischer Manifestation.

Hierzu wurden die notärztlich behandelten Anaphylaxiefälle in Berlin für den Zeitraum 2010 bis 2011 prospektiv anhand eines Fragebogens ermittelt. Vergleichend wurden retrospektiv für den Zeitraum 2010-2011 Daten der ADAC Luftrettung zur Behandlung der Anaphylaxie ausgewertet. Ergänzend wurden Angaben aus dem Anaphylaxieregister, die die Notfallbehandlungen in den Arztpraxen und Kliniken vornehmlich widerspiegeln, untersucht. Zusätzlich konnten in ausgewählten Notaufnahmen Berlins neben der Erfassung der Behandlungsfälle Blutabnahmen im Akutstadium erfolgen. Es wurden verschiedene Biomarker (Tryptase, Histamin, Leukotriene, Prostaglandin) bestimmt und im Rahmen einer zweiten Blutabnahme bei den Patienten in einem symptomfreien Intervall kontrolliert. Die epidemiologischen Basisdaten waren in den unterschiedlichen Gruppen vergleichbar. Medikamente stellten bei den notärztlich erfassten und behandelten Fällen über alle Schweregrade betrachtet den häufigsten Auslöser dar. Die alleinige Betrachtung der höheren Schweregrade zeigt ein inhomogenes Auslöserprofil geführt von den Nahrungsmitteln. Bezüglich der Daten zur Therapie zeigte sich, dass Adrenalin durch Notfallmediziner häufiger angewendet wird als bei den Akutbehandlungen in den Ambulanzen. Insgesamt wird Adrenalin noch nicht gemäß den Empfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinien eingesetzt.

Hinsichtlich der untersuchten Mediatoren im Blut zeigte Prostaglandin D2 die höchste Sensitivität und Spezifität. Zur Etablierung von Prostaglandin D2 als diagnostischer Marker sind weitere Untersuchungen mit größeren Kohorten notwendig.

Die Untersuchungen zeigen, dass die Akutversorgung der Anaphylaxie in Deutschland noch nicht gemäß den Leitlinien erfolgt und ein Verbesserungsbedarf insbesondere im Hinblick auf die intramuskuläre Anwendung von Adrenalin besteht. Mittels sicherer und einfach anzuwendender diagnostischer Hilfsmittel, z.B. point of care test mit Prostaglandin D2, könnte die Umsetzung einer leitliniengerechten Therapie anaphylaktischer Notfälle verbessert werden.

1.3.2 Abstrakt – englisch

Anaphylaxis is a potentially life-threatening condition with increasing epidemiological and medical significance. This makes anaphylaxis relevant for emergency medicine.

The objective of this study was to examine the treatment of anaphylaxis in various structures of emergency care in Germany and to determine possible diagnostic markers for detecting a severe allergic reaction with an unspecific clinical manifestation.

The anaphylaxis cases treated by emergency physicians in Berlin between 2010 and 2011 were determined prospectively based on a survey. As a comparison, data from the ADAC air rescue service about the treatment of anaphylaxis in the period of 2010-2011 were analyzed. In addition, data from the anaphylaxis register, which primarily includes emergency treatment in practices and clinics, were examined. Aside from the registration of cases treated, in some emergency care centers in Berlin, blood samples were taken during the acute phase. Different biomarkers (tryptase, histamine, leukotrienes, and prostaglandin) were measured and checked in a second blood sample of the patients during a symptom-free interval. The basic epidemiological data were comparable in the different groups. Drugs were found to be the most common triggers of the cases registered and treated by emergency physicians for all levels of severity. When only the higher levels of severity were viewed, the triggers were inhomogeneous, with food being the leading cause. With respect to treatment data, it was found that adrenalin was used by emergency physicians more often than for acute treatment in outpatient clinics. Overall, adrenalin is not yet administered according to the recommendations of the national and international guidelines.

Of the mediators in blood that were examined, prostaglandin D2 had the highest sensitivity and specificity. Further studies with larger cohorts are needed to establish prostaglandin D2 as a diagnostic marker.

The studies showed that the acute treatment of anaphylaxis in Germany still does not follow the guidelines and there is need for improvement, especially regarding the intramuscular administration of adrenalin. Using safe and easily administered diagnostic tools such as point-of-care testing with prostaglandin D2, the implementation of guideline-based treatment of anaphylactic emergencies could be improved.

1.4 Einführung

Ziel der vorliegenden Dissertation war es, Daten zur Akutversorgung von Patienten mit Anaphylaxie zu erheben und neue Biomarker der anaphylaktischen Reaktion zu identifizieren, die eine rasche und sichere Diagnostik ermöglichen.

Bei der Untersuchung der Akutbehandlung stellte die Analyse der stadienabhängigen Gabe von Adrenalin durch den Rettungsdienst einen besonderen Schwerpunkt dar. Um die Aussagekraft repräsentativer zu gestalten und ein überregionales Bild der Versorgungssituation zu erhalten, war eine vergleichende Analyse mit den Behandlungsstrategien in der Luftrettung geplant.

Im Wissen um die in Einzelfällen unklare Symptomkonstellation und die oft fehlende Möglichkeit der Erhebung einer genauen Fremdanamnese ergibt sich bei Patienten mit einer schweren anaphylaktischen Reaktion, die beim Eintreffen des Notarztes vigilanzgemindert sind, häufig eine therapeutische Unsicherheit [1]. Hier besteht ein dringender Bedarf, durch verbesserte präklinische Diagnostik diese Unsicherheit zu überwinden, ein Anliegen, das für den Autor durch seine langjährige notärztliche Tätigkeit eine hohe Praxisrelevanz besaß. Die aufgebauten Verbindungen zu den Notärzten und Rettungsstellen Berlins boten in Zusammenarbeit mit der logistischen und labortechnischen Kompetenz der Charité gute Bedingungen, um Blutproben, die anaphylaktischen Notfallpatienten entnommen wurden, nach diesbezüglichen Markern zu untersuchen.

Letztendlich sollten die Ergebnisse der Untersuchungen weitere Bausteine zur Verbesserung der Versorgungssituation von Patienten, die unter potentiell schweren allergischen Reaktionen leiden, liefern [2].

1.5 Methodik

1.5.1 Anaphylaxie in der Notfallversorgung

1.5.1.1 Daten aus dem Berliner Notarztwesen

In den Jahren 2010 – 2011 erfolgte unter organisatorischer Verantwortung des Autors an den Berliner Notarztstützpunkten die Fortsetzung einer Studie zur Anaphylaxiebehandlung unter Leitung der Abteilung für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charite Campus Mitte (Prof. Dr. med. M. Worm).

Auf allen Notarzteinsatzfahrzeugen (NEF) Berlins befanden sich anonymisierte Fragebögen, die nach Behandlung eines Patienten mit einer allergischen Reaktion ab Typ II nach Ring und Messmer durch den Notarzt auszufüllen waren und dann an die Charité gefaxt wurden.

Der Fragebogen war angelehnt an die Erhebungsbögen aus dem Anaphylaxieregister [3]. Er wurde jedoch, um den spezifischen Besonderheiten eines Notarzteinsatzes gerecht zu werden und eine möglichst hohe Rücklaufquote zu erreichen, auf die wesentlichen Kenndaten von Epidemiologie, Auslöser und Therapiemaßnahmen begrenzt [Anlage 1].

Das Projekt war durch das positive Votum des Datenschutzbeauftragten der Charité und der Ethikkommission der Charité genehmigt.

In Berlin existierten zum Untersuchungszeitraum auf das gesamte Stadtgebiet verteilt 18 bodengebundene Notarztstützpunkte, die alle einem jeweiligen Krankenhaus zugeordnet sind und in der Regel von 10 – 20 ärztlichen Kollegen pro Notarzteinsatzfahrzeug besetzt werden. Die medizinische und organisatorische Verantwortung tragen die ärztlichen Stützpunktleiter.

Im Rahmen der regelmäßig stattfindenden Stützpunktleitertreffen wurde die Untersuchung vorgestellt und der Fragebogen ausführlich besprochen. Die ärztlichen Leiter fungierten als Multiplikatoren an ihren Standorten. Regelmäßige Newsletter und Besuche auf den Notarztwachen dienten zur Klärung von Fragen und Motivation der Kollegen.

1.5.1.2 Daten der ADAC Luftrettung

Die ADAC Luftrettung erfasst seit 2009 ihre Daten in Form eines digitalen Notarztprotokolls, dieses wird bei jedem Einsatz mit Hilfe eines spezielles Stiftes durch den Notarzt erstellt und anschließend mittels Datentransfer ins ADAC eigene Luftrettungs-, Informations- und Kommunikationssystem (LIKS ©) eingelesen [4].

Zur Erhebung der Daten wurden alle Protokolle der Jahre 2010 und 2011 von allen 34 ADAC Luftrettungsstationen, bei denen als Einsatzgrund „allergische Reaktion“ durch den Notarzt angekreuzt wurde, herangezogen.

Alle Parameter, die im Studienfragebogen bei den bodengebundenen tätigen Notärzten erfragt wurden, ließen sich hierbei nicht erheben. Es konnten jedoch die epidemiologischen Angaben zum Patienten (Alter und Geschlecht), die relevanten Befunde zu den Kreislaufverhältnissen, der respiratorischer Funktion und der Vigilanz, sowie die wichtigen eingeleiteten therapeutischen Maßnahmen erfasst werden.

Angaben zur Anamnese und zum Auslöser waren ebenso, wie die gegebenenfalls vorhandene kutane Symptomatik, nicht auslesbar. Auch eine detaillierte Aussage zur Gabe eines Antihistaminikums war systembedingt nicht möglich, alle anderen Angaben konnten jedoch entsprechend zum Fragebogen erhoben werden.

Der so entstandene Datensatz wurde anonymisiert durch das Qualitätsmanagement der ADAC Luftrettung unter Beachtung der entsprechenden Datenschutzvorgaben für die Auswertung zur Verfügung gestellt.

1.5.2 Anaphylaxieregister

Zum Vergleich der Daten aus der notärztlichen Behandlung und zur Interpretation der Bedeutung der Akuttherapie außerhalb allergologischer Behandlungszentren wurden Daten einer repräsentativen Vergleichskohorte benötigt.

Das 2006 von Prof. Worm aus der Charite eingerichtete Anaphylaxieregister erfasst epidemiologische Daten, sowie Aussagen zur Therapie und Versorgungssituation von Anaphylaxiepatienten in Praxen und Krankenhäusern Deutschlands, Österreichs und der Schweiz. Aktuell beteiligen sich 83 allergologische Zentren und senden die Daten mittels eines passwortgeschützten online Fragebogens an das Register in Berlin [3].

Aus dieser Erfassung wurden für die vorliegende Arbeit die entsprechenden Daten aus dem betrachteten Zeitraum ausgewählt und den Angaben der notärztlichen Tätigkeit vergleichend gegenüber gestellt. Da der Fragebogen des Registers wesentlich ausführlicher ist und die Daten sowohl im Bereich von Anamnese und Symptomatik, als auch bei der Behandlung differenziertere Teilbereiche erfassen, wurde darauf geachtet, dass nur inhaltlich vergleichbare Aspekte betrachtet wurden. So kamen insbesondere im Bereich der Akuttherapie nur ausschließlich ärztliche Maßnahmen zur Auswertung.

1.5.3 Mediatoren der Anaphylaxie

Im Bestreben die Angaben zur Epidemiologie und Versorgungssituation der Anaphylaxie um spezifische und sensitive diagnostische Marker zu erweitern, wurde ab 2010 an ausgewählten Berliner Notaufnahmen Anaphylaxiepatienten Blut abgenommen. Ziel war die Analyse von bekannten und neu in der Arbeitsgruppe identifizierten Mastzellmediatoren und diese mit dem Schweregrad der jeweiligen Reaktion zu korrelieren.

Notfallpatienten, die sich entweder selbst oder bereits anbehandelt durch den Notarzt mit der klinischen Symptomatik einer Anaphylaxie ab Stadium 2 vorstellten, wurde nach entsprechender Aufklärung und Einverständniserklärung ein Serum- und ein EDTA Röhrchen abgenommen. Auf Grund des Settings war gewährleistet, dass die Blutabnahme maximal 120 min nach Symptombeginn erfolgte, in der Regel jedoch früher.

Die Proben wurden sofort nach Abnahme gekühlt und zeitnah in das Labor der Klinik für Dermatologie und Allergologie der Charite gebracht.

Von einem Teil der Patienten konnte zur Bestimmung der basalen Mediatorwerte zu einem späteren Zeitpunkt erneut Blut abgenommen werden. Bei dieser Abnahme waren die Patienten klinisch unauffällig und symptomfrei.

Es wurden 2 Kontrollgruppen rekrutiert. Einmal konnten Blutproben von Patienten gewonnen werden, die zum Zeitpunkt der Abnahme beschwerdefrei waren, aber in ihrer Anamnese bereits eine oder mehrere anaphylaktische Reaktionen hatten. Zum anderen wurde als Kontrollgruppe eine Kohorte von Patienten rekrutiert, die in die Notaufnahmen eingewiesen wurden wegen einer kardialen Synkope oder mit Fieber im Rahmen eines vermuteten septischen Geschehens [5].

Die Mastzellmediatoren, die bekanntermaßen bei einer Aktivierung in relevanter Menge freigesetzt werden, wurden mittels ELISA bestimmt [6].

Die Assays für Histamin (LDN, Nordhorn, Deutschland) Leukotriene und Prostaglandin F₂

(Caymann Chemical , Ann Arbor , Mich) wurden entsprechend der Laborvorgaben analysiert. Die Tryptasebestimmung (Thermo Fisher Scientific , Freiburg Deutschland) erfolgte mittels Uni CAP -fluoroimmunoassay Technik.

Zur Auswertung der Daten wurde Graph Pad Prism 5,0 als Statistiksoftware genutzt. Die Signifikanzanalyse erfolgte durch die einfaktoriellen ANOVA und Dunn Teste. Die paarweisen Vergleiche wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test durchgeführt. Die Untersuchung der Korrelationen erfolgte mit dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman.

Die prädiktive Bedeutung einzelner Mediatoren oder ihrer Kombination wurde mit der Grenzwertoptimierungskurve („Receiver-Operating-Characteristic“ - ROC Kurve) und der Berechnung der area under the curve (AUC) ermittelt.

1.6 Ergebnisse

1.6.1 Epidemiologie und stadienabhängige Therapie der Anaphylaxie

1.6.1.1. Notärztliche Versorgung in der Bodenrettung

1.6.1.1.1 Epidemiologische Basisdaten

In den Jahren 2010 und 2011 konnten insgesamt 120 anaphylaktische Reaktionen erfasst werden, die eine präklinische Behandlung von Berliner Notärzten erhielten. Meldungen, die nicht den Einschlusskriterien entsprachen (z.B. allergische Reaktionen Grad 1 nach Ring und Messmer), wurden nicht berücksichtigt.

55 % der Patienten waren weiblich, dieser überwiegende Frauenanteil fand sich auch bei der differenzierten Altersbeurteilung, nur bei den unter 18 jährigen Patienten (n = 15) waren 13 männlich. Hinsichtlich der Inzidenz in den Altersstufen konnten wir im benannten Zeitraum keine Häufungen in bestimmten Lebensdekaden feststellen.

Die saisonale Verteilung zeigte ein gehäuftes Auftreten in den Sommermonaten, wobei im Jahr 2011 auch zahlreiche Meldungen im Winter zu verzeichnen waren (27 im Sommer vs. 26 im Winter). Zum Frühling und Herbst konnten in den 2 betrachteten Jahren keine Besonderheiten beobachtet werden.

1.6.1.1.2 Auslöser und Schweregrad

In 57 % der Fälle (n = 68) konnte der Auslöser benannt werden. Bei 34% der Patienten (n=41) bestand ein begründeter Verdacht.

Die Medikamente stellten wie in den Vorjahren den häufigsten Auslöser (n=47), gefolgt von den Nahrungsmittelallergenen. Betrachtet man die Auslöser im Zusammenhang mit dem Schweregrad der Reaktion, ändert sich das Auslöserprofil. Bei alleiniger Analyse der Grad III

Reaktionen (n = 47) sind die Nahrungsmittel als Auslöser signifikant häufiger vertreten (43%) als die Medikamente (36 %).

Erwähnenswert sind die Auslöser der 3 dokumentierten Grad IV Reaktionen. Hier bestimmen, abweichend vom vorbeschriebenen Trend, Kontrastmittel und interessanterweise unbekannte Allergene das Auslöserprofil.

1.6.1.1.3 Therapie und Schweregrad

Die intravenöse Gabe von Kortikosteroiden, Antihistaminika und kristalloiden Infusionslösungen sind in der aktuellen Notarztbehandlung noch immer die Grundpfeiler der Therapie [7,8].

91% (n = 109) der gemeldeten Patienten erhielten o.g. medikamentöse Therapie. Dabei erfolgte die Gabe bezogen auf den Schweregrad in vergleichbarer Häufigkeit. Dagegen zeigten sich deutliche Unterschiede bei der Verwendung von Adrenalin. Als erstes konnte ein deutlich vermehrte Anwendung im Jahr 2011 gegenüber dem Jahr 2010 (26 % vs. 19 %) verzeichnet werden. Bezogen auf die höheren Schweregrade wurde dies noch deutlicher. Im Jahr 2010 erfolgte bei 33 % der Patienten, die ein Stadium 3 erlitten, die Gabe von Adrenalin. 2011 erhielten bereits 58 % des Stadiums 3 Patienten Adrenalin.

Im Stadium 4 wurde erwartungsgemäß Adrenalin zu 100 % angewendet.

Hinsichtlich der Applikationsform von Adrenalin zeigte sich die intravenöse Gabe noch immer als die durch die Notärzte bevorzugteste Form (58 % 2010; 50 % 2011). Darauf folgte die inhalative Gabe. Die intramuskulären Applikationen bildeten die Ausnahme.

1.6.1.2 Notärztliche Versorgung in der Luftrettung

1.6.1.2.1. Epidemiologische Basisdaten

Die retrospektive Analyse der digitalen Notarztprotokolle der ADAC Luftrettungsstationen Deutschlands (34 Stationen im beobachteten Zeitraum) ergab in 994 Fällen eine anaphylaktische Reaktion als Alarmierungsgrund.

Der überwiegende Anteil der behandelten Patienten war hier männlich (540 vs. 454). Altersbezogen zeigte sich auch bei diesen Daten eine breite Streuung, wobei die meisten Fälle in der 4. – 6. Lebensdekade zu beobachten waren. Hinsichtlich des saisonalen Auftretens waren die Sommermonate überpräsentiert. Beachtenswert waren Schwankungen zwischen den Jahren (18 % der Einsätze im August 2010; 27 % der Einsätze im August 2011).

Eine Auswertung der Auslöser der anaphylaktischen Reaktionen war retrospektiv nicht möglich, da die Erfassung nicht im Rahmen eines Fragebogens erfolgte. Die Notarztprotokolle sowohl in Boden- als auch in Luftrettung lassen in ihrem Format keine Rückschlüsse auf das Allergen zu.

1.6.1.2.2 Therapie und Schweregrad

Hinsichtlich der bereits oben erwähnten Basismedikamente zeigte sich eine differenzierte Anwendung der systemischen Gabe von Kortikosteroiden (43 % aller Fälle). Die Häufigkeit der Gabe von Antihistaminika konnte nicht ausgelesen werden, da diese Medikation nicht gesondert kodiert wird. Adrenalin wurde über alle Schweregrade in 9 % der Fälle appliziert. Unter Hinzuziehung der Gabe von Bronchodilatoren kam es insgesamt zur Anwendung von Sympathomimetika bei 14 % der Patienten. Betrachtet man die höheren Schweregrade zeigte sich insgesamt wieder eine deutlich häufigere Anwendung von Adrenalin. Im Stadium 3 ist dies bei 19 % der Notfälle dokumentiert, im Stadium 4 bei knapp 80 %. Ein signifikanter Unterschied in der Anwendung zwischen den Jahren ließ sich hier nicht feststellen.

1.6.1.3 Vergleichskohorte aus dem Anaphylaxieregister

1.6.1.3.1. Epidemiologische Basisdaten

Im Anaphylaxieregister gingen in den betrachteten 2 Jahren 563 Meldungen zu anaphylaktischen Reaktionen ein. Frauen und Männer waren nahezu gleich häufig betroffen (w 278 ; m 285).

Hinsichtlich der Altersverteilung zeigte sich eine auffallende Häufung bei Kindern und Jugendlichen (n = 201). Die unter 12 jährigen waren hier mit einem Anteil von n = 155 deutlich überpräsentiert. Ein Sachverhalt, der sicher mit der Versorgungsstruktur der meldenden Zentren zu erklären ist.

Bei den Erwachsenen war über alle Lebensdekaden eine nahezu homogene Verteilung zu verzeichnen.

1.6.1.3.2 Auslöser und Schweregrad

Bei der Betrachtung der unterschiedlichen Allergene zeigte sich im Register interessanterweise ein signifikant anderes Bild der Verteilung. Den größten Anteil nahmen die Insekten ein (40,3 %), gefolgt von den Nahrungsmitteln (36,6 %). Medikamente, die im Rahmen der notärztlichen Behandlung die führende Rolle unter den Allergenen einnahmen, sind hier mit 14,9 % deutlich weniger präsent.

Auch in Bezug auf die Schweregrade ändert sich dieses Auslöserprofil nicht. Betrachtet man nur die Schweregrade III und IV (n = 284) so sind auch hier die Nahrungsmittel (44,2 %) und Insekten (38,7 %) die am häufigsten dokumentierten Auslöser.

Nur bei alleiniger Betrachtung der anaphylaktischen Reaktionen vom Schweregrad IV (n = 15) sind die Medikamente als Auslöser mit einem relevanten Anteil von 26,6 % vertreten.

1.6.1.3.3 Therapie und Schweregrad

Zur Analyse der therapeutischen Maßnahmen wurden nur die Patienten herangezogen, die eine ausschließlich ärztliche Therapie erhielten. Dies waren im betrachteten Zeitraum 407. Die applizierten Medikamente waren jedoch nur bei 323 Betroffenen erfasst.

Auch hier zeigte sich, dass die Gabe von Kortikoiden und Antihistaminika noch immer ein Grundpfeiler der Akutbehandlung bei der Anaphylaxie darstellt und eine großzügige Verabreichung erfolgt (Kortikosteroide bei 91,7 % und Antihistaminika bei 86,2 % der Patienten).

Die Gabe von Adrenalin erfolgte über alle Schweregrade in 18,6 % der Fälle. Erstaunlich war der nicht signifikante Unterschied bei alleiniger Betrachtung des Stadium III. Auch hier waren nur in 16,9 % der Fälle Adrenalingaben dokumentiert.

Die Applikation erfolgte überwiegend intravenös (57,6 %), jedoch erhielten auch ein Drittel der Patienten (29,3 %) das Adrenalin intramuskulär.

Behandlungsstruktur	Geschlechtsverteilung (n)	Häufigster Auslöser	Adrenalingabe bei Schweregrad III und IV (%)
Bodengebundener Notarzt	Männlich 54 Weiblich 66	Medikamente	73
Luftrettung	Männlich 540 Weiblich 454	nicht erfasst	49
Anaphylaxieregister	Männlich 285 Weiblich 278	Insekten	18

Tab. 1 Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Fragebögen

1.6.2 Potentielle diagnostische Marker der Anaphylaxie

Die unter 2.3. beschriebenen Blutproben wurden in 3 Gruppen unterteilt.

Gruppe 1 (after ANA) waren Patienten, bei denen die Blutabnahme innerhalb von maximal 2 Stunden nach einer anaphylaktischen Reaktion erfolgte (n = 18). In Gruppe 2 (ANA prone) befanden sich Patienten, die im Moment der Probengewinnung völlig symptomfrei waren, in der Anamnese jedoch eine bekannte ausgeprägte allergische Disposition bestand (n = 27). Zur Kontrolle erfolgte in Gruppe 3 (other diseases) die Blutabnahme bei Patienten im Rahmen einer synkopalen oder hochfebrilen Kreislaufreaktion (n = 12).

Ausgehend von den bekannten und bereits mehrfach publizierten Mediatoren im Rahmen der Mastzellaktivierung und schlussfolgernd nach eigenen Untersuchungen erfolgte in allen Gruppen die Bestimmung von Histamin, Tryptase, sowie der stabileren cysteinylhaltigen Leukotriene LT C₄, LT D₄, LT E₄ und 9 α ,11 β - Prostaglandin F₂.

Bezüglich des viel diskutierten Histamins gab es 2 entscheidende Ergebnisse unserer Untersuchungen. Erstens fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Patienten, die eine akute Reaktion erlitten hatten, im Vergleich zu der Gruppe, bei der die Anaphylaxie nur aus der Anamnese bekannt war. Zweitens zeigte sich hinsichtlich der Basiswerte der Patienten aus der after ANA Gruppe keine relevante Erhöhung des Histaminspiegels nach stattgehabter Reaktion.

Demgegenüber zeigte Tryptase bei den o.g. Vergleichen eine deutliche Tendenz der Erhöhung nach stattgehabter akuter Reaktion, jedoch ohne Signifikanz [9].

Eindeutigere Interpretationen ließen die Untersuchungen von Leukotrienen und PGF₂ zu. Hier zeigten sich signifikant erhöhte Werte in der after ANA Gruppe. Gleichartige Veränderungen dieser Parameter im Rahmen anderer akuter systemischer Erkrankungen fanden sich nicht.

Auch hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen Mediatoranstieg und Schwere der anaphylaktischen Reaktion konnten bei den Leukotrienen und PGF₂ signifikante Korrelationen aufgezeigt werden.

Untersuchungen zur Korrelationen der Parameter untereinander ergaben keine Signifikanz.

1.7 Diskussion

Auf die Grenzen der exakten Bestimmung der Prävalenz der Anaphylaxie ist in vielen Studien eingegangen worden [10]. Als führende Ursachen werden einmal die differierenden Klassifikationen und Nomenklaturen auf internationaler Ebene benannt, andererseits führt die nicht exakte Abbildung dieses Krankheitsbildes im Bereich der ICD-10-Kodierung zu unterschiedlichen Aussagen [11].

Ein weiterer entscheidender Einflussfaktor, der auch im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen von Bedeutung war, ist die in unseren Regionen breit gefächerte ärztliche Zuständigkeit für allergische Erkrankungen. So finden sich im niedergelassenen Bereich neben den Dermatologen und HNO Ärzten auch Allgemeinmediziner, hausärztliche

Internisten, Kinderärzte sowie Arbeits- und Umweltmediziner, die im Rahmen der Akut – und Dauerbehandlung von Anaphylaxiepatienten in unterschiedlichem Ausmaß mitwirken. Eine klare Vorstellung für den betroffenen Patienten, an wen er sich mit seinem Anliegen nach einer qualifizierten Behandlung richten kann, ist oft nicht gegeben. Auch die Notfallbehandlung der Anaphylaxie im Krankenhaus richtet sich häufig nach strukturellen Gegebenheiten, wie den vorgehaltenen Fachabteilungen und im Bedarfsfall nach freien ärztlichen Vakanzen ohne zwingende fachspezifische Zuordnung [12,13].

Vor diesem Hintergrund und dem Wissen, dass die Akuttherapie in unseren Breiten in nahezu der Hälfte der Fälle durch den Notarzt erfolgt, ist der Ansatz, Untersuchungen zur Anaphylaxie in diesem Versorgungssektor durchzuführen, naheliegend. Es bietet sich die Möglichkeit, valide Angaben zur Primärversorgung der betroffenen Patienten zu erhalten. Allerdings sind die nicht unerheblichen Barrieren der Datenerhebung im Bereich der präklinischen Notfallmedizin zu berücksichtigen. Probleme wie Einverständniserklärungen in Notfallsituationen, kontinuierliches Monitoring und eine hohe Anzahl von Beteiligten sollen hier nur stellvertretend genannt sein [14].

Somit müssen die Zahlen aus der Notfallrettung kritisch gesehen werden und können keinen sicheren Hinweis für die Inzidenz bzw. Prävalenz der Anaphylaxie in den betrachteten Regionen geben. Jedoch zeigte sich eine signifikante Häufung der Notfallbehandlungen in den Sommer- und weniger in den Wintermonaten. Eine eindeutige geschlechtliche Präferenz war nicht zu verzeichnen. Diesbezügliche Angaben in der Literatur fallen unterschiedlich aus [15,16].

Die vergleichende Betrachtung des Auslöserprofils in den unterschiedlichen Untersuchungen zeigt, dass Medikamente, Nahrungsmittel und Insektengifte die häufigsten Auslöser anaphylaktischer Reaktionen darstellen. Diese Daten decken sich mit den Ergebnissen anderer internationaler Studien [17]. Während im Rettungsdienst die Medikamente das Auslöserprofil bestimmten, stellten im Register die Insekten den größten Anteil der Auslöser dar. Eine Beobachtung über die man letztendlich nur spekulieren kann. Sicher spielen hier sozio-geographische Faktoren ebenso eine Rolle, wie ein generell unterschiedliches Verhalten in der Inanspruchnahme des Rettungsdienstes. Insgesamt werden durch die Notfallmedizin vor allem Patienten mit Vorerkrankungen, komplexen Dauermedikationen und somit zahlreichen Kofaktoren betreut [18]. Von Bedeutung erscheint uns die Tatsache, dass bei fokussierter Betrachtung der schweren allergischen Reaktionen (Grad III und IV) sich auch bei unseren Ergebnissen die Nahrungsmittel und Insektengifte als führende Ursachen manifestierten. Hier sollte ein Schwerpunkt in der medizinischen Betreuung, Aufklärung und Vorhaltung von Notfallmedikamenten liegen.

Insgesamt ist der Anteil der Notarzteinsätze zur Behandlung einer Anaphylaxie im Vergleich zu anderen Krankheitsentitäten gering. Wenn allerdings nur die Patienten betrachtet werden, die sich bei Eintreffen des Notarztes in potentieller oder aktueller Lebensgefahr befinden, relativiert sich diese Beobachtung [19,20].

Ein Focus dieser Arbeit war die Analyse der Notfalltherapie. Folgende Grundaussagen lassen sich anhand der Ergebnisse formulieren.

Kortikosteroide und Antihistaminika werden regelmäßig und häufig zur antiallergischen Akuttherapie über alle Schweregrade hinweg im Notfallmedizinischen Setting eingesetzt.

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sollten mehrere Aspekte beachtet werden. Die Anwendung von Kortikoiden zur Immunmodulation hat eine lange und bewährte Historie [21]. Der Gebrauch erfolgt durch mehrere Fachdisziplinen und stellt eine sichere und in der Akutmedizin nebenwirkungsarme therapeutische Option dar. Auch in der Notfallmedizin existieren seit langem Indikationen zur Applikation von Kortikosteroiden bei potentiell lebensbedrohlichen Krankheitsbildern. Die akute obstruktive Atemwegserkrankung in ihrer Vielfalt und die mittlerweile verlassene Anwendung beim vermuteten spinalen Trauma seien hier beispielhaft genannt [22,23].

Die pathogenetische Bedeutung des Histamins im Rahmen der anaphylaktischen Reaktion ist ebenfalls lange bekannt [24]. Die resultierende Indikation eines Antihistaminikums mit seiner einfachen und nebenwirkungsarmen Anwendung war demzufolge eine logische Konsequenz. So erhielten 93 % der untersuchten Patienten in der Bodenrettung die genannten Medikamente. Die Ursachen für die geringere Verwendung in der Luftrettung sind fraglich, neben Dokumentationslücken könnte eine differenziertere Indikationsstellung diskutiert werden.

Die Gabe von Adrenalin erfolgt trotz bestehender Leitlinienempfehlungen zurückhaltend. Wird Adrenalin im Rettungsdienst gegeben, ist die intravenöse Gabe trotz der bekannten Nebenwirkungen die präferierte Applikationsform.

Auch hier sind in der Diskussion wirkstoffspezifische Anwendungsmodalitäten im gesamten medizinischen Alltag zu erörtern.

Die Gabe von Adrenalin als hochpotentes Katecholamin ist präklinisch traditionell beschränkt auf Patientenzustände, die assoziiert sind mit einer bereits eingetretenen vitalen Bedrohung. Beispielhaft sollen hier die Reanimation und die lebensbedrohliche Bradykardie genannt werden. Außer der inhalativen Applikation bei schwerster Atemnot erfolgt die Gabe ausschließlich intravenös. Auf Grund des engen therapeutischen Fensters erfordert die Anwendung intensivmedizinische Erfahrung und ein entsprechendes Monitoring [25].

Die Indikationserweiterung eines solchen Medikamentes für eine Symptomatik im Rahmen eines vermuteten anaphylaktischen Geschehens, die zum Zeitpunkt der geforderten Gabe noch nicht zwingend eine sichtbare vitale Gefährdung darstellt, wird bei Beachtung der oben genannten Aspekte von vielen Notfallmedizinern kritisch eingeschätzt. Zusätzlich ist die intramuskuläre Injektion von Medikamenten in der Notfallmedizin ungebräuchlich und ist als „laienhaft“ besetzt.

Von den oben genannten Aspekten lässt sich bereits theoretisch eine zwingende Konsequenz nach Aufklärung und Schulung ableiten. Der praktische Effekt solcher Schulungsmaßnahmen konnte in dieser Arbeit belegt werden.

So konnte die Anwendung von Adrenalin in der Bodenrettung bei einer anaphylaktischen Reaktion vom Schweregrad III in 2011 auf 76% gesteigert werden. Ein Ergebnis, das primär auf die gezielten Schulungen bei den entsprechenden Notärzten zurückzuführen ist. Von ähnlichen Effekten bei anderen seltenen notfallmedizinischen Krankheitsbildern wurde bereits mehrfach berichtet [26,27]. Das Etablieren der Anaphylaxie als Tracerdiagnose äquivalent zu anderen notfallmedizinisch relevanten Krankheitsbildern sollte diskutiert werden [28].

Die Analyse anaphylaxieassoziierter Mediatoren ist schon lange Gegenstand intensiver Forschung. Bei unspezifischer klinischer Symptomatik und nicht absehbarer Dynamik sind objektive diagnostische Marker eine wertvolle Hilfe zur adäquaten Behandlung, insbesondere im Rahmen der präklinischen Notfalltherapie. Die Gewinnung möglicher Mediatoren unter Studienbedingungen im Notfall ist herausfordernd [14]. In vielen Publikationen werden Serumproben von Patienten während einer Hyposensibilisierung als Ausgangspunkt der Untersuchungen genutzt [29]. Eine Übertragung der Ergebnisse auf die Anaphylaxie im Notfall ist fraglich. Auch unterschiedliche Einteilungen des Schweregrades, die für die Korrelation von Mediatorkonzentrationen genutzt werden, erschweren die Vergleichbarkeit publizierter Daten [30].

Einfach messbare Parameter mit hoher Sensitivität und Spezifität zu identifizieren, die in ihren Konzentrationsveränderungen mit bewährten Schweregradeinteilungen korrelieren, ist aber ein wichtiges Ziel im Forschungsfeld zur Diagnostik einer akuten Anaphylaxie. In dieser Arbeit gelang es, Serumproben von Patienten unmittelbar nach einer schweren anaphylaktischen Reaktion zu gewinnen. Die Schweregradbestimmung erfolgte nach der klinisch gebräuchlichen Einteilung von Ring und Messmer. Zur validen statistischen Auswertung wurden basale Werte der untersuchten Parameter bei denselben Patienten im symptomfreien Intervall bestimmt. Vergleichswerte dieser Mediatoren wurden bei Patienten mit gravierenden kardiovaskulären Erkrankungen analysiert, um die Spezifität zu bestimmen.

Tryptase und Histamin gehören zu den in der Literatur am häufigsten beschriebenen anaphylaxieassozierten Mediatoren. Die publizierten Ergebnisse zum Auftreten und Verlauf nach einer Anaphylaxie sind je nach Zielgruppe und Auslöser unterschiedlich. So zeigen sich im Rahmen von Immuntherapien oder unter studienbasierten Provokationsuntersuchungen signifikante Anstiege beider Mediatoren [31,32]. Dagegen werden mitunter bei unterschiedlichen Auslösern und oft nicht definiertem Abnahmezeitpunkt wenig differenzierte Serumspiegel beschrieben [33].

Auch unsere Ergebnisse zeigen, dass Histamin bei den Anaphylaxiepatienten zu den gemessenen Zeitpunkten nicht signifikant anstieg. Dies ist am ehesten durch die kurze Halbwertszeit des Histamins bedingt [34]. Tryptase ist demgegenüber stabiler und zeigte eine Tendenz zur anaphylaxieassozierten Erhöhung, allerdings ohne Signifikanz. Unsere Untersuchungen unterstützen publizierte Ergebnisse, die beschreiben, dass die Interpretation der Tryptasewerte das Vorhandensein von Basalwerten im symptomfreien Intervall voraussetzt [35]. Beide Parameter sind daher als sogenannte „Notfallmarker“ nicht oder nur begrenzt geeignet.

Dagegen waren die Ergebnisse der Untersuchungen von LTC₄ und PGD₂ vielversprechend. Beide Mediatoren zeigten nach der anaphylaktischen Reaktion einen signifikanten Konzentrationsanstieg im Serum. Insbesondere PGD₂ zeichnete sich durch mehrere geeignete Aspekte aus. Erstens waren die basalen Werte bei den symptomfreien Patienten mit bekannter allergischer Disposition durchweg gering und wiesen nur geringe Differenzen auf. Zweitens kam es im Rahmen der anaphylaktischen Reaktionen bis zum 8-fachen Konzentrationsanstieg. Schließlich konnte darüber hinaus eine Korrelation mit dem Schweregrad der Symptomatik nachgewiesen werden. LTC₄ zeigte demgegenüber eine etwas geringere Sensitivität, bedingt durch deutlich stärker heterogenen Basiswerte, auch die Korrelation mit dem Schweregrad war nicht eindeutig. Die statistische Auswertung zur Optimierung der Analysestrategie (ROC) ergab, dass die Kombination von PGD₂ und LTC₄ die diagnostische Aussagekraft bezüglich Sensitivität und Spezifität deutlich erhöht. Hier sind zukünftig weitere Untersuchungen mit größeren Kohorten notwendig, um die Daten zu validieren.

Für weitere Untersuchungen zur Etablierung eines sicheren diagnostischen Markers wäre es schlussfolgernd aus den vorliegenden Befunden notwendig, einen einheitlichen Zeitpunkt der Blutabnahme nach der Anaphylaxie zu definieren. Die Bestimmungen sollten im Serum oder noch besser im Vollblut realisierbar sein. Man sollte sich auf möglichst schnell und einfach nachweisbare Mediatoren beschränken (Point-of-Care-Testing). Eine Abhängigkeit der Interpretation der Untersuchungsergebnisse von den Basiswerten sollte nicht bestehen.

Zusammenfassend betrachtet, ist eine weitere Optimierung der Notfallversorgung von Patienten, die eine anaphylaktische Reaktion erleiden nötig. Schulungen aller an der Behandlung Beteiligten (Ärzte, Patienten, Angehörige) unter der Vorgabe der Leitlinien könnten zu einer Verbesserung der Versorgungssituation beitragen. Ein sicherer und einfacher diagnostischer Marker der Anaphylaxie wäre für die rasche Therapie in Zweifelsfällen wünschenswert.

1.8 Literaturverzeichnis

1. Murad A, Katelaris CH. Anaphylaxis audit in a busy metropolitan Emergency Department: a review of real life management compared to best practice. *Asia Pac Allergy*. 2016 Jan;6(1):29-34
2. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Cardona V, Dubois AE, Dunn Galvin A, Eigenmann P, Fernandez-Rivas M, Halken S, Lack G, Niggemann B, Santos AF, Vlieg-Boerstra BJ, Zolkipli ZQ, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Group. *Allergy*. 2013 Nov;68(11):1353-61.
3. Worm M, Hompes S. The registry for severe allergic reactions in German-speaking countries. Recent data and perspectives. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012 Mar;55(3):380-4.
4. Helm M, Hauke J, Schleichriemen T, Lampl L. „Zurück in die Zukunft“ – die papiergestützte digitale Notarzt-Einsatzdokumentation mit Pen. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2009 Oct;46(7):503-9.
5. Theoharides TC, Kalogeromitros D. The critical role of mast cells in allergy and inflammation. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Nov;1088:78-99.
6. Renz H, Becker WM, Bufe A, Kleine-Tebbe J, Raulf-Heimsoth M, Saloga J, Werfel T, Worm M. In vitro allergy diagnosis. Guideline of the German Society of Asthma and Immunology in conjunction with the German Society of Dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006 Jan;4(1):72-85.
7. Fregnan GB, Glässer AH. Synergistic action of an anti-5-hydroxytryptamine, anti-histamines and cortisone in experimental anaphylaxis. *Med Pharmacol Exp Int J Exp Med*. 1965;13(3):189-98.
8. Fruhmann G. Cortisone derivatives in allergic diseases. *Internist (Berl)*. 1967 Mar;8(3):111-6.
9. Lin RY, Schwartz LB, Curry A, Pesola GR, Knight RJ, Lee HS, Bakalchuk L, Tenenbaum C, Westfal RE. Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2000 Jul;106(1 Pt 1):65-71.
10. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Cardona V, Dubois AE, Dunn Galvin A, Eigenmann P, Fernandez-Rivas M, Halken S, Lack G, Niggemann B, Santos AF, Vlieg-Boerstra BJ, Zolkipli ZQ, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Group. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*. 2013 Nov;68(11):1353-61.

11. Yang MS¹, Kim JY, Kim BK, Park HW, Cho SH, Min KU, Kang HR. True rise in anaphylaxis incidence: Epidemiologic study based on a national health insurance database. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Feb;96(5):e5750
12. Desjardins M, Clarke A, Alizadehfar R, Grenier D, Eisman H, Carr S, Vander Leek TK, Teperman L, Higgins N, Joseph L, Shand G, Ben-Shoshan M. Canadian allergists' and nonallergists' perception of epinephrine use and vaccination of persons with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013 May-Jun;1(3):289-94.
13. Schmiedhofer M, Searle J, Slagman A, Frick J, Ruhla S, Möckel M. Perception of the Emergency Department for Outpatient Care in a Rural Region in Saxony-Anhalt: A Qualitative Survey of Patients and General Practitioners. *Dtsch Med Wochenschr*. 2017 May;142(10):e61-e73.
14. Wessler I. Forschung in der Notfallmedizin: Ruf nach dem Gesetzgeber. *Dtsch Arztebl* 2002; 99(43):A-2844
15. Ruffoni S, Furgani A, Schiavetti I, Ciprandi G. Anaphylaxis: a one-year survey on Medical Emergency Service in Liguria (Italy). *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2015 May;47(3):86-90.
16. Choi IS, Ki WJ, Kim TO, Han ER, Seo IK. Seasonal factors influencing exercise-induced asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012 Jul;4(4):192-8.
17. Gonzalez-Estrada A, Silvers SK, Klein A, Zell K, Wang XF, Lang DM. Epidemiology of anaphylaxis at a tertiary care center: A report of 730 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017 Jan;118(1):80-85.
18. Dormann H, Sonst A, Müller F, Vogler R, Patapovas A, Pfistermeister B, Plank-Kiegele B, Kirchner M, Hartmann N, Bürkle T, Maas R. Unerwünschte Arzneimittelereignisse bei älteren Notaufnahmepatienten. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(13): 213-9.
19. Hüfner A, Dodt C. Definition, primary examination and differential diagnostics in acute dyspnea. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2015 Sep;110(6):465-80.
20. Singer E, Zodda D. Allergy And Anaphylaxis: Principles Of Acute Emergency Management. *Emerg Med Pract*. 2015 Aug;17(8):1-19.
21. Burns CM. The History of Cortisone Discovery and Development. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016 Feb;42(1):1-14.
22. Watnick CS, Fabbri D, Arnold DH. Single-dose oral dexamethasone is effective in preventing relapse after acute asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016 Feb;116(2):171-2.

23. Evaniew N, Belley-Côté EP, Fallah N, Noonan VK, Rivers CS, Dvorak MF. Methylprednisolone for the Treatment of Patients with Acute Spinal Cord Injuries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neurotrauma*. 2016 Mar 1;33(5):468-81.
24. Assanasen P, Naclerio RM. Antiallergic anti-inflammatory effects of H1-antihistamines in humans. *Clin Allergy Immunol*. 2002;17:101-39.
25. Schwertz H, Müller-Werdan U, Prondzinsky R, Werdan K, Buerke M. Catecholamine therapy in cardiogenic shock: helpful, useless or dangerous? *Dtsch Med Wochenschr*. 2004 Sep 10;129(37):1925-30.
26. Fernandez R, Shah S, Rosenman ED, Kozlowski SWJ, Parker SH, Grand JA. Developing Team Cognition: A Role for Simulation. *Simul Healthc*. 2017 Apr;12(2):96-103.
27. Murad A, Katelaris CH. Anaphylaxis audit in a busy metropolitan Emergency Department: a review of real life management compared to best practice. *Asia Pac Allergy*. 2016 Jan;6(1):29-34.
28. Trentzsch H, Fischer M, Kehrberger E, Marung H, Moecke H, Prückner S, Urban B; Fachexperten der Eckpunktepapier-Konsensus-Gruppe. Key issues paper 2016: specific recommendations for tracer diagnoses. *Unfallchirurg*. 2016 Nov;119(11):959-960.
29. Nittner-Marszalska M, Cichocka-Jarosz E, Sanak M, Wujczyk M, Dor-Wojnarowska A, Lis G, Liebhart J. $9\alpha,11\beta$ -PGF₂, a Prostaglandin D₂ Metabolite, as a Marker of Mast Cell Activation in Bee Venom-Allergic Patients. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2015 Aug;63(4):317-25.
30. Brown SG, Stone SF, Fatovich DM, Burrows SA, Holdgate A, Celenza A, Coulson A, Hartnett L, Nagree Y, Cotterell C, Isbister GK. Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Nov;132(5):1141-1149.
31. Stone SF, Cotterell C, Isbister GK, Holdgate A, Brown SG; Emergency Department Anaphylaxis Investigators. Elevated serum cytokines during human anaphylaxis: Identification of potential mediators of acute allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Oct;124(4):786-92.
32. van der Linden PW, Hack CE, Poortman J, Vivié-Kipp YC, Struyvenberg A, van der Zwan JK. Insect-sting challenge in 138 patients: relation between clinical severity of anaphylaxis and mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol*. 1992 Jul;90(1):110-8.

33. Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Jan;131(1):144-9.
34. Laroche D, Vergnaud MC, Sillard B, Soufarapis H, Bricard H. Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs. Comparison of plasma histamine and tryptase. *Anesthesiology.* 1991 Dec;75(6):945-9.
35. Schliemann S, Seyfarth F, Hipler UC, Elsner P. Impact of age and heterophilic interference on the basal serum tryptase, a risk indication for anaphylaxis, in 1,092 dermatology patients. *Acta Derm Venereol.* 2012 Sep;92(5):484-9.

1.9 Anlagenverzeichnis

Anlage 1 Fragebogen für Notärzte bei Anaphylaxie



Fragebogen bei Anaphylaxie für Notärzte

Es werden schwere allergische Reaktionen mit Beeinträchtigung des Respirationstraktes oder/und des Herz-Kreislauf-Systems erfasst. Die Daten werden pseudonymisiert gemäß den Datenschutzrichtlinien erfasst.

Folgende Patientendaten werden benötigt:

Anzahl Buchstaben des Nachnamen (bei Doppelnamen → nur 1. Name, Titel nicht mitzählen): ____
 3. Buchstabe Vorname: ____; 3. Buchstabe Nachname: ____; Alter des Patienten.: ____ Jahre; Geschlecht: ____
 Datum der Reaktion: ____-____-____

1. Angaben zur anaphylaktischen Reaktion

1.1. Welche Symptome traten auf? Bitte ankreuzen.

Haut/Schleimhaut	Atmung	Kreislauf	Gastrointestinaltrakt
Generalisiertes Erythem <input type="checkbox"/>	Stridor <input type="checkbox"/>	Schwindel <input type="checkbox"/>	Übelkeit <input type="checkbox"/>
Generalisierter Juckreiz <input type="checkbox"/>	Dyspnoe <input type="checkbox"/>	Tachykardie <input type="checkbox"/>	Bauchschmerzen <input type="checkbox"/>
Generalisierte Urtikaria <input type="checkbox"/>	Atemstillstand <input type="checkbox"/>	Blutdruckabfall <input type="checkbox"/>	Erbrechen <input type="checkbox"/>
Flush <input type="checkbox"/>		Kollaps <input type="checkbox"/>	Durchfall <input type="checkbox"/>
Angioödem <input type="checkbox"/>		Vigilanzabfall <input type="checkbox"/>	
		Kreislaufstillstand <input type="checkbox"/>	

1.2. War der Ausgang tödlich? ja nein

1.3. Wo trat die Reaktion auf?

Zu Hause <input type="checkbox"/>	Unbekannt <input type="checkbox"/>
Arztpraxis, Krankenhaus <input type="checkbox"/>	Arbeitsplatz, Schule, Kindergarten <input type="checkbox"/>
Öffentlicher Ort (Straße, Kino, etc.) <input type="checkbox"/>	Restaurant, Kantine, Imbiss <input type="checkbox"/>
Verwandten, Freunden oder Bekannten <input type="checkbox"/>	Urlaubsreise <input type="checkbox"/>
	Sonstiges: _____ <input type="checkbox"/>

1.4. Trat die Reaktion erstmalig auf? ja nein unbekannt

2. Auslöser:

Ist der Auslöser bekannt? ja nein begründeter Verdacht

Nahrungsmittel: <input type="checkbox"/>	welches: _____
Medikamente: <input type="checkbox"/>	welches: _____
Insektengifte: <input type="checkbox"/>	welches: _____
Sonstige Auslöser: _____	

3. Gab es Kofaktoren bei der Reaktion? ja nein

Körperliche Anstrengung: <input type="checkbox"/>	
Psychische Belastung: <input type="checkbox"/>	
Grunderkrankung: <input type="checkbox"/>	welche: _____
Medikamente: <input type="checkbox"/>	welche: _____
Alkohol <input type="checkbox"/>	
Menstruation: <input type="checkbox"/>	
Sonstige: _____	

4. Therapie

4.1. Welche Medikamente wurden verabreicht?

keine <input type="checkbox"/>			
Adrenalin <input type="checkbox"/>	i.v. <input type="checkbox"/>	inhalativ <input type="checkbox"/>	s.c. <input type="checkbox"/> i.m. <input type="checkbox"/>
β ₂ -Mimetika <input type="checkbox"/>	i.v. <input type="checkbox"/>	inhalativ <input type="checkbox"/>	Volumen <input type="checkbox"/>
Glukokortikoid <input type="checkbox"/>	i.v. <input type="checkbox"/>	oral <input type="checkbox"/>	O ₂ <input type="checkbox"/>
Antihistaminikum <input type="checkbox"/>	i.v. <input type="checkbox"/>	oral <input type="checkbox"/>	Calcium <input type="checkbox"/>
Theophyllin <input type="checkbox"/>	i.v. <input type="checkbox"/>	oral <input type="checkbox"/>	Dopamin <input type="checkbox"/>
Sonstige: _____			

Fax-Nr.: 030 - 450 518 931

2 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Oliver Eckermann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: [Notfalldiagnostik und Akutversorgung der Anaphylaxie] 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 (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit der Betreuerin, 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

3 Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Herr Oliver Eckermann hat an den folgenden Publikationen den nachbeschriebenen Anteil:

Publikation 1: Nassiri M*, **Eckermann O***, Babina M, Edenharter G, Worm M. , Serum levels of 9a,11b-PGF2 and cysteinyl leukotrienes are useful biomarkers of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2016 Jan;137(1):312-4. Impact-Factor: 12,485

- Selbständige Erweiterung des Studiensettings zur Ermittlung der Mediatoren nach Absprache mit Frau Professor Worm; eigenverantwortliche Auswahl der geeigneten Notaufnahmen, Koordinierungsgespräche mit den ärztlichen Leitern der Rettungsstellen, Anleitung und Aufklärung des Pflegepersonals, Abholung der Blutproben, Sequestrierung und Vorbereitung zur immunochemischen Analyse (ELISA)
- Blutabnahme bei entsprechenden Patienten im häuslichen Umfeld nach Rekrutierung und Aufklärung zur Ermittlung der Basiswerte
- Validierung und Überprüfung der Daten auf Plausibilität
- Mitwirkung an Auswahl der entsprechenden Variablen und der statistischen Aufarbeitung in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Nassiri
- Mitgestaltung von Manuskript und Publikation

Publikation 2: Worm M*, **Eckermann O***, Dölle S, Aberer W, Beyer K, Hawranek T, Hompes S, Koehli A, Mahler V, Nemat K, Niggemann B, Pföhler C, Rabe U, Reissig A, Rietschel E, Scherer K, Treudler R, Ruëff F. Auslöser und Therapie der Anaphylaxie: Auswertung von mehr als 4000 Fällen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz. Dtsch Arztebl Int. 2014 Mai 23;111(21):367-75. Impact-Factor: 3,542

- Selbständige Datenerhebung für 2010 und 2011 wie unter Publikation 3 aufgeführt
- Kontaktaufnahme zur ADAC Luftrettung, Auflistung des Datenpools in Zusammenarbeit mit dem dortigen Qualitätsmanagement, Überprüfung auf Vergleichbarkeit und Herauslesen der zu analysierenden Daten aus den kodierten Notarztprotokollen, Validierung und Plausibilitätskontrollen unter notfallmedizinischem Aspekt
- Mitwirkung an der statistischen Auswertung (SPSS) und graphischen Darstellung
- Erstellung von Zuarbeiten für Manuskript und Publikation insbesondere im Hinblick auf die notfallmedizinische Relevanz

Publikation 3: 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 Nov;67(11):1451-6. Impact-Factor: 6.271

- Eigenverantwortliche und selbständige Datengewinnung für das Jahr 2010, regelmäßige Kontaktpflege mit den Notarztstützpunkten durch Besuche und Erstellung von Newslettern
- Teilnahme an den Berliner Notarzttreffen
- Einbindung der Berliner Kinderrettungsstellen zur Erweiterung der Datenmenge , Gespräche mit den ärztlichen Verantwortlichen
- Selbständige Auswertung der Fragebögen und Überprüfung auf Plausibilität
- Mitwirkung an Erstellung von Manuskript und Publikation

* geteilte Erstautorenschaft

Im Rahmen der Dissertation wurden die Daten und Schlussfolgerungen der Studie auf mehreren Fachvorträgen von Herrn Eckermann vorgestellt, u.a. :

- Jahressymposium der AG Berliner Notärzte 2.11.2013
- Notfallmedizinische Jahresfortbildung der Notärzte der Luft- und Bodenrettung des Landkreises OSL 24.05.2014
- Notfallmedizinische Fortbildung am Klinikum Frankfurt Oder 23.09.2015
- Interdisziplinäre Fortbildungsveranstaltung Vivantes Klinikum Kaulsdorf 28.06.2017

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

4 Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Nassiri M*, **Eckermann O***, Babina M, Edenharter G, Worm M. , Serum levels of 9a,11b-PGF2 and cysteinyl leukotrienes are useful biomarkers of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2016 Jan 137;(1):312-4. 3 Seiten
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.001>

Worm M*, **Eckermann O***, Dölle S, Aberer W, Beyer K, Hawranek T, Hompes S, Koehli A, Mahler V, Nemat K, Niggemann B, Pfoehler C, Rabe U, Reissig A, Rietschel E, Scherer K, Treudler R, Ruëff F. Auslöser und Therapie der Anaphylaxie: Auswertung von mehr als 4000 Fällen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz. Dtsch Arztebl Int. 2014 May 23;111(21):367-75. 9 Seiten
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0367>

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 Nov;67(11):1451-6. 6 Seiten
<https://doi.org/10.1111/all.12012>

Lebenslauf

5 Lebenslauf

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

6 Komplette Publikationsliste

Nassiri M*, **Eckermann O***, Babina M, Edenharter G, Worm M. , Serum levels of 9a,11b-PGF2 and cysteinyl leukotrienes are useful biomarkers of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2016 Jan 137;(1):312-4.

Worm M*, **Eckermann O***, Dölle S, Aberer W, Beyer K, Hawranek T, Hompes S, Koehli A, Mahler V, Nemat K, Niggemann B, Pföhler C, Rabe U, Reissig A, Rietschel E, Scherer K, Treudler R, Ruëff F. Auslöser und Therapie der Anaphylaxie: Auswertung von mehr als 4000 Fällen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz. Dtsch Arztebl Int. 2014 May 23;111(21):367-75.

Fleck U, **Eckermann O**. Versorgung der Nabelhernie – therapeutisches Vorgehen und Komplikationen 1. Ambulante Versorgung. chir. Praxis 2014 Dez 78; 697-703.

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 Nov;67(11):1451-6.

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen denjenigen bedanken, die zum Entstehen dieser Promotionsarbeit beigetragen haben und mich bei der Fertigstellung in unterschiedlichster Art und Weise unterstützten.

Vorrangig gilt mein besonderer Dank Frau Professor Dr. med. Margitta Worm für die Bereitstellung des Themas und die immer zugewandte und hilfsbereite Zusammenarbeit. In Phasen, in denen mich berufliche Verpflichtungen und familiäre Herausforderungen sehr forderten, war sie mir immer Motivation und verständnisvoller Begleiter.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Mitgliedern der Arbeitsgruppe um Frau Professor Worm. Insbesondere gilt mein Dank Frau Dr. Nassiri und Frau Dr. Dölle, die mir bei Fragen immer zur Seite standen und mich mit ihrer wissenschaftlichen Expertise unterstützten.

Auch fühle ich mich den Mitarbeitern der Rettungsstellen und Notarztstützpunkte verbunden und danke für die kollegiale Zusammenarbeit.

Nicht zuletzt gehört ein inniger Dank meiner Familie, die mir häufig Zeit einräumen musste und mir letztendlich mit ihrem Verständnis das Erstellen dieser Arbeit erst ermöglichte. Ganz besonders gilt dies für meine Ehefrau, die mich die ganze Zeit geduldig und motivierend begleitete.