

Aus dem  
CharitéCentrum für Innere Medizin und Dermatologie  
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
Direktor Prof. Dr. Kamran Ghoreschi

## **Habilitationsschrift**

# **Anaphylaxie: Verlauf und Sekundärprävention**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Experimentelle Dermatologie, Venerologie und Allergologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Magdalena Kraft**

**Eingereicht:** Juni/2021

**Dekan:** Prof. Dr. med. Axel R. Pries

**1. Gutachter/in:** Prof. Dr. med. Claudia Traidl-Hoffmann

**2. Gutachter/in:** Prof. Dr. med. Thilo Jakob

## Vorwort

Kürzlich berichteten britische ÄrztInnen (Foong et al. 2020) von einem ungewöhnlichen Anaphylaxie Fall, bei dem ein stark von verschiedenen allergischen Krankheiten betroffener Junge, mit Käse beworfen wurde und nach dieser ausschließlich kutanen Exposition – bei gestörter Hautbarriere – innerhalb von Minuten eine tödliche Anaphylaxie entwickelte. Da es sich hierbei um eine absichtliche Tat (Bullying) handelte, wurde diese als Totschlag eingestuft. Der Täter war, wie das Opfer, ein Kind. Diese unfassbare Tragödie demonstriert, welches Potenzial die Anaphylaxie hat: Sie kann unerwartet durch winzige Allergenmengen ausgelöst werden und einen Menschen innerhalb von wenigen Augenblicken aus dem Leben reißen. Dieses Schicksal ist zwar sehr selten, nichtdestotrotz kann diese Vorstellung und/oder die Erinnerung an das traumatische Ereignis bei (Eltern von) Anaphylaxie-PatientInnen Angst verursachen und die Lebensqualität beeinträchtigen (Shaker et al. 2017).

Trotz der Seltenheit der schweren Anaphylaxie reicht es aus, über einen längeren Zeitraum und an verschiedenen Orten die Einzelschicksale zu erfassen, um festzustellen, dass es keine Schicksale sind. Der Anaphylaxie liegen biologische Reaktionen des Körpers auf ein Allergen zugrunde, die den Naturgesetzen unterliegen und als solche verstanden und verhindert werden können. Diese Arbeit analysiert die Daten des Anaphylaxie Registers – eine der größten Datenbanken zur Anaphylaxie – um zum Verständnis verschiedener Verlaufsformen der Anaphylaxie beizutragen und die Umsetzung von Sekundärpräventionsmaßnahmen dieses Krankheitsbildes zu diskutieren.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Teil I: Einleitung</b>	<b>1</b>
Epidemiologie der Anaphylaxie . . . . .	1
Auslöser und Pathologie der Anaphylaxie . . . . .	2
Verlauf und Symptome der Anaphylaxie . . . . .	4
Besondere Verlaufsformen der Anaphylaxie . . . . .	6
Schwere der Anaphylaxie . . . . .	7
Therapie der Anaphylaxie . . . . .	8
Prävention der Anaphylaxie . . . . .	9
Das Anaphylaxie Register . . . . .	10
Fragestellung . . . . .	12
<b>Teil II: Eigene Arbeiten im wissenschaftlichen Kontext</b>	<b>13</b>
Das Alter bestimmt das Auftreten der Anaphylaxie und ihren Verlauf maßgeblich . . . . .	13
Die biphasische Anaphylaxie ist eine seltene, zum Großteil unvorher- sehbare Verlaufsform der anaphylaktischen Reaktion . . . . .	24
Weizen ist ein besonderer Auslöser der Anaphylaxie . . . . .	40
Anaphylaktische Reaktionen auf Impfstoffe und Polyethylenglykol sind selten . . . . .	56
Das Messen der Schwere der Anaphylaxie stellt eine Herausforderung dar, welche die Entwicklung neuer methodischer Herangehenswei- sen benötigt . . . . .	61
Die Sekundärprävention der Anaphylaxie ist weitgehend standardisiert, manche Maßnahmen bleiben jedoch umstritten . . . . .	66
<b>Teil III: Diskussion</b>	<b>87</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>94</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>95</b>
<b>Danksagung</b>	<b>112</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ACE</b>	angiotensin-converting enzyme
<b>COVID-19</b>	coronavirus disease 2019
<b>EAACI</b>	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
<b>FAAN</b>	Food Allergy and Anaphylaxis Network
<b>Fc<math>\epsilon</math>RI</b>	Fc $\epsilon$ -Rezeptor I
<b>FDEIA</b>	food-dependent exercise-induced anaphylaxis
<b>ICD</b>	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
<b>IgE</b>	Immunglobulin E
<b>IgG</b>	Immunglobulin G
<b>i.m.</b>	intramuskulär
<b>i.v.</b>	intravenös
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>LTP</b>	Lipidtransferproteine
<b>mRNA</b>	messenger ribonucleic acid
<b>MRGPRX2</b>	Mas-related G-protein coupled receptor member X2
<b>NIAID</b>	National Institute of Allergy and Infectious Disease
<b>NORA</b>	Network For Online-Registration Of Anaphylaxis
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PEG</b>	Polyethylenglykol
<b>PR-10</b>	pathogenesis-related class 10
<b>RCA</b>	Rhinoconjunctivitis allergica
<b>ROC</b>	receiver operating characteristic
<b>sIgE</b>	spezifisches Immunglobulin E
<b>SIT</b>	spezifische Immuntherapie
<b>WDEIA</b>	wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis

# Teil I: Einleitung

## Epidemiologie der Anaphylaxie

Die genaue Inzidenz und Prävalenz der Anaphylaxie sind unbekannt und die Angaben in der Literatur basieren auf Schätzungen (Panesar et al. 2013). Verschiedene Forschungsdesigns werden eingesetzt, um sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz zu schätzen: Dort, wo die Daten in Bezug auf Vorstellungen in der Notaufnahme beziehungsweise Hospitalisationen zentral und systematisch erfasst werden, können diese Daten ausgewertet werden (Gupta et al. 2003, Turner et al. 2015, Yang et al. 2017, Lee, Hess et al. 2017, Liu et al. 2017). Ein anderer Ansatz ist die mono- oder multizentrische retrospektive Auswertung beziehungsweise prospektive Erfassung von Daten aus den Notaufnahmen/Ambulanzen und die Hochrechnung auf die Population des Einzugsgebietes (Vetander et al. 2012, Calvani et al. 2008, Helbling et al. 2004, Tejedor-Alonso et al. 2012, Oropeza et al. 2017). Des Weiteren werden populationsbasierte Studien mit Ziehung einer repräsentativen Stichprobe aus der definierten Grundgesamtheit (zum Beispiel aller Schulkinder eines Landes) und Durchführung von Surveys eingesetzt (Kim et al. 2017). All diese Methoden haben Grenzen, die zur Unter- oder Überschätzung der Inzidenz/Prävalenz führen können. Für die Nutzung von amtlichen Statistiken und eine retrospektive Datenauswertung ist das Fehlen einer eindeutigen ICD-10-Kodierung einschränkend (Worm, Eckermann et al. 2014). Die Diagnosestellung durch NichtallergologInnen (bzw. in manchen Studien durch die PatientInnen selbst) kann die Ergebnisse verfälschen. Schließlich führt die Anwendung von verschiedenen Definitionen der Anaphylaxie in unterschiedlichen Studien zu Heterogenität und erschwert vergleichende Analysen (Wang et al. 2019).

In den letzten Jahren wurden mehrere umfangreiche Studien und Metaanalysen mit dem Ziel die Inzidenz/Prävalenz der Anaphylaxie zu eruieren durchgeführt: Panesar et al. berichteten für Europa altersunabhängig von 1,5 bis 7,9 anaphylaktischen Reaktionen pro 100 000 Personenjahre und errechneten eine Lebenszeitprävalenz von 0,3 % (Panesar et al. 2013). Das systemische Review von Wang et al., der die Inzidenz der Anaphylaxie unter Kindern weltweit analysierte, zeigte eine sehr starke Heterogenität unter den 44 analysierten Studien, die eine Inzidenz zwischen 1 und 156 pro 100 000 Personenjahre berichteten (Wang et al. 2019) (mit einem Ausreißer, wo die Inzidenz 761 pro 100 000 Personenjahre betrug (Vetander et al. 2016)). In Deutschland konnte für Berlin eine Inzidenz von 1,6 bis 4,5 pro 100 000 Personenjahre berechnet werden, wobei nur diejenigen Fälle berücksichtigt wurden, die durch eine Notärztin/einen Notarzt behandelt wurden,

sodass von einer signifikanten Unterschätzung ausgegangen werden kann (Beyer et al. 2012). Aus dieser Vielfalt der Daten können nur wenige eher unumstrittene Schlussfolgerungen gezogen werden: Die Inzidenz vor allem der Nahrungsmittelanaphylaxie scheint - parallel zur Prävalenz der Nahrungsmittelallergien - in den letzten Jahrzehnten zugenommen zu haben (Tejedor-Alonso et al. 2015). Die Anaphylaxie bleibt aber insgesamt ein seltenes und die tödliche Anaphylaxie ein extrem seltenes Ereignis (Turner et al. 2017).

### **Auslöser und Pathologie der Anaphylaxie**

Medikamente, Nahrungsmittel sowie Insektengift sind die häufigsten Auslöser der Anaphylaxie (Worm, Moneret-Vautrin et al. 2014, Turner et al. 2015, Oropeza et al. 2017). Die anaphylaktische Reaktion basiert immer auf einer plötzlichen Mastzelldegranulation. Die Pathomechanismen, die zu diesen Reaktionen führen, unterscheiden sich jedoch zum Teil je nach Auslöser (Gaudenzio et al. 2016) und haben verschiedene Relevanz in unterschiedlichen Patientengruppen.

**Die Mastzelle** spielt die zentrale Rolle für die Anaphylaxie (Reber et al. 2012). Mastzellen enthalten präformierte Granula, die verschiedene Mediatoren (einschließlich biogener Amine und Proteasen) enthalten und innerhalb von wenigen Minuten freigesetzt werden können (Wernersson und Pejler 2014, Gaudenzio et al. 2016). Die Degranulation der Mastzelle wird durch eine Signalkaskade, die zum Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration führt, verursacht. Diese Kaskade kann einerseits durch die antigenabhängige Aggregation des Immunglobulins E (IgE) und seinen hochaffinen Fcε-Rezeptor vom Typ I (FcεRI) verursacht werden (Halova et al. 2018). Andererseits gibt es zahlreiche IgE-unabhängige Mechanismen. Darunter ist die Aktivierung des Mas-verwandten G-Protein-gekoppelten Rezeptormitgliedes X2 (MRGPRX2; McNeil et al. 2015, Meixiong et al. 2019) von klinischer Relevanz, da dieser Mechanismus eine bedeutsame Rolle in der Anaphylaxie auf bestimmte Medikamente spielt. Beispielsweise können Fluorchinolone, Vancomycin, Muskelrelaxantien, Icatibant sowie manche Opiate und Hormonanaloga in prädisponierten Individuen die Anaphylaxie direkt über diesen Rezeptor ohne spezifisches IgE (sIgE) hervorrufen (Porebski et al. 2018).

Der Zusammenhang zwischen Mastzellen und der Anaphylaxie ist klinisch vor allem bei Mastozytose-PatientInnen besonders sichtbar. Die Betroffenen neigen zu starken und wiederholten anaphylaktischen Reaktionen, hauptsächlich auf Insektengifte und Medikamente (Ruëff et al. 2006). Der Zusammenhang zwischen Mastzellaktivierbarkeit/Anzahl und Anaphylaxie ist jedoch auch bei PatientInnen

ohne eine definierte Mastzellerkrankung zu sehen. Beispielsweise neigen auch Personen mit höheren Tryptase-Werten (Tryptase ist eine der wichtigsten Mastzellproteasen und ein etablierter Mastzellmarker) zu (schweren) anaphylaktischen Reaktionen, vor allem auf Insektengifte (Francuzik, Ruëff et al. 2021). Da mit dem Alter die Anzahl der Mastzellen im Körper sowie die Anzahl der somatischen Mutationen in den Mastzellen steigt (Gunin et al. 2011, Pilkington et al. 2019), kann dies einer der Gründe dafür sein, warum die Zahl der schweren Reaktionen auf Insektengifte (und ggf. auch andere Auslöser) mit dem Alter zunimmt.

Ein weiteres Schlüsselement der Anaphylaxie ist neben der Mastzelle das **sIgE**. Auch wenn es einen Teil nicht-IgE-abhängiger Reaktionen gibt, wird die Mehrzahl der anaphylaktischen Reaktionen durch das sIgE verursacht. Das IgE wird von Plasmazellen ausgereiften B-Zellen-Abkömmlingen, die sich vor allem im Knochenmark befinden, produziert (Lemke, Kraft et al. 2016). Es ist mit einer Konzentration von  $\sim 0,1 \mu\text{g/mL}$  deutlich geringer als andere Immunglobuline (zum Vergleich: das IgG hat eine Konzentration von  $\sim 10 \text{ mg/mL}$ ) im Serum vorhanden und hat eine relativ kurze Plasmahalbwertszeit von einigen Tagen (Achatz-Straussberger et al. 2009). Die besondere Eigenschaft dieser Immunglobulinklasse ist die sehr hohe Affinität zum  $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ , was in einer Halbwertszeit von Wochen für das gebundene IgE resultiert; somit kann das IgE an der Mastzellenoberfläche auf das Antigen „warten“ und im Falle des Kontakts mit dem Antigen die sofortige Degranulation vermitteln (Balbino et al. 2018). Dabei spielt die Affinität des IgEs zum Antigen eine entscheidende Rolle (Suzuki et al. 2014, Gowthaman et al. 2019). Die Produktion des hochaffinen sIgEs hängt von der Reifung der B-Zelle in den sekundären lymphatischen Organen ab (Asrat et al. 2020). Es kann nur durch Zellen produziert werden, die eine somatische Hypermutation – einen unabdingbar T-Zell-abhängigen Prozess – durchliefen (Gowthaman et al. 2020). Die Neigung des Immunsystems, diesen Weg für das IgE zu gehen und große Mengen vom hochaffinen IgE auch gegen harmlose Proteine (enthalten zum Beispiel in Nahrungsmitteln oder Pollen) zu produzieren (Atopie), ist in den letzten Jahrzehnten bei Kindern und jungen Erwachsenen in Ländern mit einem hohen Bruttoinlandsprodukt gestiegen (Asher et al. 2006), so dass in diesen Altersgruppen die Reaktionen auf Nahrungsmittel die häufigste Form der Anaphylaxie sind (Grabenhenrich et al. 2016, Francuzik, Kraft et al. 2021).

Neben der Mastzellreaktivität und dem sIgE spielt **das Allergen** das Allergen selbst eine entscheidende Rolle für das Zustandekommen der Anaphylaxie. Nur ein Bruchteil von Proteinen hat das Potenzial die T- und B-Zellen so zu stimulieren, dass hochaffines IgE gebildet wird (Kleine-Tebbe et al. 2015). Allergene, die eine

Anaphylaxie auslösen, werden meist oral (Nahrungsmittel und Medikamente), intravenös (Medikamente) oder intradermal (Insektengifte) aufgenommen, im Prinzip kann aber die Reaktion durch jede Art der Exposition hervorgerufen werden. Das Potenzial des Allergens, eine Anaphylaxie auszulösen, hängt davon ab, inwieweit dieses mit intakten B-Zell-Epitopen die Mastzellen erreichen kann. Dies ist vor allem bei oral aufgenommenen Allergenen entscheidend. Beispielsweise haben die besonders stabilen Speicherproteine ein größeres Potenzial, eine schwere Reaktion hervorzurufen, als zum Beispiel die Proteine der PR-10-Familie (Kleine-Tebbe et al. 2018).

Die Exposition gegenüber Allergenen ist ein Faktor, der bei der Auswertung der epidemiologischen Daten berücksichtigt werden muss; zum Beispiel treten Reaktionen auf Medikamente deutlich häufiger in der älteren Bevölkerung auf, unter anderem dadurch, dass diese häufiger Medikamente zu sich nimmt (Knecht et al. 2019). Auch die Latex-Sensibilisierung findet sich vor allem bei Personen mit medizinischen Berufen, da diese einer hohen beruflichen Exposition unterliegen (Raulf 2020). Eine kutane Exposition (zum Beispiel über im Hausstaub enthaltene Spuren von Nahrungsmittelproteinen) bei gestörter Hautbarriere und fehlender oraler/mukosaler Exposition im Fall von Nahrungsmitteln sowie eine unregelmäßige Exposition gegenüber kleinen Antigenmengen (zum Beispiel Insektengifte bei Hobbyimkern, aber nicht Berufsimkern, die regelmäßig hohen Allergenmengen ausgesetzt sind) gelten als besonderes Sensibilisierungs- und konsekutiv anaphylaxiefördernde Konstellationen (Trendelenburg et al. 2013, Tordesillas et al. 2014).

### **Verlauf und Symptome der Anaphylaxie**

Die Anaphylaxie manifestiert sich klassischerweise an einem/mehreren der vier Organsysteme: Haut und Schleimhäute im Kopf-/Halsbereich, Magen-Darm-Trakt, respiratorisches und/oder kardiovaskuläres System (Ring et al. 2014). Des Weiteren können andere Symptome, zum Beispiel neurologische Beschwerden, auftreten. Die Symptome der Anaphylaxie sind eine Folge der Wirkung der von den Mastzellen freigesetzten Mediatoren, die einerseits lokal wirken (und zum Beispiel lokal Juckreiz, Schwellung und Rötung verursachen) und gleichzeitig über die Blutbahn alle Zellen des Körpers erreichen und systemisch wirken können. Zu den wichtigsten Zellen, bei denen diese Mediatoren ihre Wirkung entfalten, gehören die Endothelzellen und die glatten Muskelzellen der Bronchien und der Gefäße (Reber et al. 2017). An den Gefäßen kommt es zur Vasodilatation und zu einem Permeabilitätsanstieg mit dem konsekutiven Austritt der zuvor

intravasalen Flüssigkeit in den dritten Raum oder den Lumen des Organs (Lunge/Darm) (Egawa et al. 2013). Die Folgen davon sind: Entstehung von Quaddeln und Angioödemen, Flush, Konjunktivitis, Blutdruckabfall mit konsekutiver Tachykardie und Endorgandysfunktion, die sich am schnellsten an dem Organ mit der kürzesten Toleranz für Sauerstoffmangel, dem Gehirn, in Form von Bewusstlosigkeit manifestiert. Die gesteigerte Permeabilität der Gefäße und die Zunahme der Aktivität der Becherzellen führen zur vermehrten Schleimproduktion in der Lunge (Entstehung eines Lungenödems) und im Magen-Darm-Trakt (flüssigkeitsgefüllte Darmschlingen). Die Mastzellmediatoren verursachen eine Konstriktion der glatten Muskelzellen der Bronchien (Bronchospasmus) und des Magen-Darm-Traktes (Bauchkrämpfe, vermehrte Peristaltik) (Reber et al. 2017). Gemeinsam führen diese Pathomechanismen zur Entstehung von Beschwerden wie Husten, Durchfall oder Dyspnoe.

Im Rahmen jeder Reaktion können alle der oben geschilderten Symptome auftreten, wobei das Risiko für das Auftreten von bestimmten Symptomen von den „Prädispositionen“ des Organismus (Asthma prädisponiert für Beschwerden seitens der unteren Atemwege; kardiovaskuläre Vorerkrankungen zu kardiovaskulären Beschwerden) und dem Auslöser (gastrointestinale Beschwerden sind häufiger bei Nahrungsmittelanaphylaxien zu beobachten) abhängt (Calvani et al. 2011). Besonders gefährlich und potenziell tödlich sind hauptsächlich die respiratorischen Symptome der unteren Atemwege und der hypovolämische Schock (Brown 2004).

Die Symptome der Anaphylaxie können meist von den PatientInnen genannt/-beschrieben werden. Im Gegenteil dazu werden die Vitalparameter häufig nicht (vollständig) erfasst oder nur zu einem (nicht unbedingt aussagekräftigen) Zeitpunkt erfasst. Auch Biomarker, mithilfe derer man die Stärke der Reaktion messen könnte (bis auf die Tryptase), fehlen (Wittenberg et al. 2017). So bleibt die Erfassung der Symptome der Goldstandard für die Diagnosestellung und Einschätzung der Schwere der Anaphylaxie (falls möglich ergänzt/korrigiert durch Vitalparameter) für Kliniker und Anaphylaxieforschende (Sampson et al. 2006, Arasi et al. 2021).

Ein wichtiges „Kennzeichen“ der Anaphylaxie ist der zeitliche Verlauf: Die anaphylaktischen Reaktionen verlaufen schnell. Das sIgE ist zum Großteil an die Mastzellen gebunden. Wenn das Antigen die Oberfläche der Mastzelle erreicht, führt das zu einer Degranulation und Symptomentwicklung innerhalb weniger Minuten (Egawa et al. 2013, Gaudenzio et al. 2016). Die extreme Schnelligkeit des IgE-Mastzellsystems ist eine Bedingung für die anaphylaktische Manifestation:

Die sich entwickelnde Reaktion wird sofort vom Körper wahrgenommen und dieser steuert durch Sympathikusaktivierung und Freisetzung der Katecholamine dem Abfall des Blutdruckes und der Sauerstoffsättigung entgegen (Dewachter et al. 2005). Erst wenn die körpereigenen Homöostasemechanismen durch die rapide, gleichzeitige Freisetzung von großen Mastzellmediatormengen überfordert werden, äußert sich dies in Form einer schweren anaphylaktischen Reaktion. Dabei wird der Verlauf der Anaphylaxie von einem komplexen Zusammenspiel aus Menge des Allergens, seiner Verteilungsgeschwindigkeit, der Mastzellreaktivität, der Menge und Affinität des sIgEs sowie der Effizienz der körpereigenen Homöostasemechanismen beeinflusst.

### **Besondere Verlaufsformen der Anaphylaxie**

Vom oben beschriebenen typischen Verlauf gibt es Ausnahmen, die klinisch am häufigsten/relevantesten davon sind: das Alpha-Gal-Syndrom, die food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA) und die biphasische Anaphylaxie.

Bei der biphasischen Anaphylaxie handelt sich um Reaktionen, bei denen es nach der ursprünglichen Rückbildung der Beschwerden und einem symptomfreien (bzw. oligosymptomatischen) Intervall zu einem erneuten spontanen Auftreten der Beschwerden kommt (Pourmand et al. 2018). Der Pathomechanismus der biphasischen Anaphylaxie ist unbekannt. In zahlreichen kleinen Studien zeigten sich diverse Faktoren als mögliche Prädiktoren des biphasischen Verlaufes, die Datenlage ist hierbei jedoch widersprüchlich (Kraft, Scherer Hofmeier et al. 2020) und lediglich die Schwere der Reaktion konnte in mehreren Studien als prädisponierender Faktor eruiert werden (Mehr et al. 2009, Lee et al. 2015, Alqurashi et al. 2015, Kim et al. 2018).

Beim Alpha-Gal-Syndrom handelt es sich in mehrfacher Hinsicht um eine besondere Allergie. Das Allergen Galactose- $\alpha$ -1,3-Galactose ist ein Zucker und kein Protein (Commins et al. 2009). Bei der i.v. Allergenexposition tritt die Reaktion innerhalb von wenigen Minuten auf (Chung et al. 2008). Im Gegensatz dazu kommt es bei einer oralen Aufnahme häufig erst mehrere Stunden nach dem Verspeisen von rotem Fleisch oder Innereien zu einer Anaphylaxie (Commins et al. 2009). Hierbei wird eine verzögerte Freisetzung des in Chylomikronen verpackten Antigens als Ursache für die ungewöhnliche Verzögerung vermutet (Roman-Carrasco et al. 2019).

Eine weitere Form der Anaphylaxie mit einem ungewöhnlichen Verlauf ist die FDEIA, bei der die anaphylaktische Reaktion manchmal erst Stunden nach der

Aufnahme des Antigens unter körperlicher Belastung auftritt (Wong et al. 2013). Die genauen Pathomechanismen dieses Phänomens sind nicht bekannt. Postuliert wird eine proanaphylaktische Wirkung der körperlichen Aktivität auf i) die Mastzellen, ii) den Organismus (zum Beispiel Gefäße) oder iii) eine vermehrte Antigenaufnahme (Ansley et al. 2015, Christensen, Eller, Kjaer et al. 2019, Kounis et al. 2019, Kraft, Scherer Hofmeier et al. 2020). Dabei ist Sport ein Kofaktor, der benötigt wird, um die Schwelle der für die Reaktion benötigten Allergenmenge herabzusetzen. Diese Schwelle kann ggf. durch andere Kofaktoren reduziert werden, beziehungsweise die Reaktion kann auch bei Aufnahme großer Allergenmengen ohne Kofaktor auftreten (Christensen et al. 2018). Die FDEIA wird am häufigsten durch Lipidtransferproteine (LTP; Obst und Gemüse, vor allem in Südeuropa), Shrimps (Ostasien) und Weizen induziert. Die weizenabhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxie (WDEIA) ist nicht nur eine der häufigsten Formen der kofaktorabhängigen Anaphylaxie, sondern eine der häufigsten Nahrungsmittelallergien bei Erwachsenen in Europa und in Nord-Ostasien überhaupt (Kraft, Dölle-Bierke et al. 2021, Conrado et al. 2021).

Die FDEIA demonstriert, wie wichtig die Rolle der Kofaktoren für die Pathogenese der Anaphylaxie ist. Sport ist der bekannteste und häufigste Kofaktor, aber nicht der einzige; nichtsteroidale Antirheumatika, Alkohol und akute Infekte können genauso die Auslösungsschwelle der Anaphylaxie senken (Christensen et al. 2018). Auch eine Dauermedikation mit einer vermuteten proanaphylaktischen Wirkung ( $\beta$ -Blocker, ACE-Hemmer und Protonenpumpeninhibitoren) wird von manchen Autoren zu den Kofaktoren gezählt (Worm et al. 2018).

### **Schwere der Anaphylaxie**

Die Reaktionen vom Soforttyp kann man in ausschließlich lokale (zum Beispiel Schwellung und Rötung nach einem Wespenstich) und systemische Reaktionen unterteilen. Je nach Klassifikation wird entweder jegliche systemische allergische Reaktion vom Soforttyp als Anaphylaxie bezeichnet oder aber es wird eine gewisse Schwere der Symptome vorausgesetzt, um eine Reaktion als Anaphylaxie einzustufen. So setzt die häufig verwendete NIAID/FAAN-Definition neben den Hautsymptomen die Beteiligung eines anderen Organsystems voraus (Sampson et al. 2006), während nach anderen Autoren (Ring und Messmer 1977, Ring und Behrendt 1999, Brown 2004) Reaktionen mit ausschließlich kutanen Beschwerden als milde Anaphylaxie bezeichnet werden.

Der Unterschied zwischen einer leichten Reaktion, die sich zum Beispiel in Form weniger vorübergehender, leicht juckender Quaddeln äußert und häufig gar nicht als krankhaft wahrgenommen wird, und einer schweren Anaphylaxie, die eine Nahtoderfahrung darstellt, ist erheblich. Um diese Unterschiede zu objektivieren und Behandlungsempfehlungen auszusprechen sowie für die Kategorisierung in der Forschung wurden verschiedene Schweregradskalen (Grading-Systeme) entwickelt. Dabei wird meist zwischen 3 bis 5 Schweregraden unterschieden (Eller et al. 2018). Die Zuordnung eines Falles zu einem Schweregrad erfolgt je nach Skala anhand des schwersten Symptoms oder der Kombination von Symptomen (Arasi et al. 2021). Diese Grading-Systeme reduzieren die Komplexität und sind aufgrund ihrer klaren Strukturierung praktisch, haben jedoch auch zahlreiche Nachteile, auf die näher bei der Besprechung von Publikation 5 eingegangen wird.

### **Therapie der Anaphylaxie**

Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studien (der Goldstandard zur Etablierung einer guten Therapie) sind im Fall der Anaphylaxie aufgrund der Seltenheit, des potentiell lebensbedrohlichen Verlaufs und auch der Heterogenität des Krankheitsbildes sehr schwer durchführbar. So gibt es nur wenige Behandlungsoptionen, für die eine schwache bis mittlere Evidenz besteht. Dazu gehört auch das wichtigste Medikament: Adrenalin (Muraro, Roberts et al. 2014). Adrenalin steht zur Behandlung der Anaphylaxie in Form von Autoinjektoren (in Europa in der Dosierung 150 bis 500 $\mu$ g) als Ampulle (1 mg/ml) oder vorgefertigte Spritze zur i.v. und in manchen Ländern zur i.m. Applikation zur Verfügung. Bei schweren Verläufen kann unter Monitoring Adrenalin i.v. appliziert werden (Ring et al. 2014). Im Falle eines Herzstillstandes soll parallel zur Herzdruckmassage und Defibrillation (wo indiziert) 1 mg Adrenalin i.v. alle 3 bis 5 Minuten gegeben werden (Panchal et al. 2020). Das Adrenalin entfaltet seine Wirkung über  $\alpha$ - und  $\beta$ -adrenerge Rezeptoren. Es führt zur Vasokonstriktion der peripheren Gefäße mit konsekutiver Zentralisation des Kreislaufes und Entspannung der glatten Muskulatur der Bronchien (Amrani et al. 2017). Des Weiteren wirkt das Adrenalin über die  $\beta_2$ -Rezeptoren direkt auf die Mastzellen und hebt die Degranulationsschwelle an (Kay et al. 2005, Chooniedass et al. 2017, Halova et al. 2018)

Weitere Medikamente, die häufig zur Behandlung der Anaphylaxie eingesetzt und in den Leitlinien empfohlen werden, sind Antihistaminika und Glukokortikoide. Für sie gibt es keine überzeugenden Daten zur wirksamen Behandlung einer Anaphylaxie (Muraro, Roberts et al. 2014). Ihr Einsatz (als Zusatz und nicht als Ersatz

für Adrenalin i.m.) erscheint jedoch plausibel, da diese Medikamente wirksam in der Behandlung von anaphylaxieverwandten Krankheitsbildern (Antihistaminika in der Behandlung von Urtikaria (Zuberbier et al. 2018) und Glucocorticoide in der Behandlung von Asthma (DGAUM et al. 2017)) sind.

Die Behandlung der akuten Anaphylaxie erfolgt des Weiteren mit Flüssigkeitssubstitution und Gabe von Sauerstoff. Gegebenenfalls können auch  $\beta$ -Mimetika inhalativ eingesetzt werden (Ring et al. 2014)

### **Prävention der Anaphylaxie**

Eine gezielte Primärprävention der Anaphylaxie ist aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes kein eigenständiges Konzept. Für die primäre und sekundäre Prävention von allergischen Krankheiten, an deren „Spitze“ die Anaphylaxie steht, stehen verschiedene Maßnahmen zur Verfügung, die auch de facto eine primäre Prävention der Anaphylaxie sind. Hierbei ist vor allem die primäre/sekundäre Prävention der Nahrungsmittelallergie von Relevanz. Diese bringt das Dilemma der Exposition mit sich: Die Exposition gegenüber einem Allergen kann einerseits zur Entstehung der Allergie (Sensibilisierung) und zu einer allergischen Reaktion (einschließlich einer Anaphylaxie) führen, andererseits ist das aber der einzige bekannte Weg, der zur Toleranzentwicklung führen kann. Noch zu Beginn des 21. Jahrhundert war die Expertenmeinung deutlich pro Vermeidung der Allergenexposition (was sich zum Beispiel in Empfehlungen äußerte, bestimmte Nahrungsmittel bei Atopie-Risiko-Kindern später einzuführen (Muraro et al. 2004)). Heute geht die Expertenmeinung eher in Richtung einer (kontrollierten) Exposition ohne Verzögerung beim Einführen der im Haushalt üblicherweise verzehrten Nahrungsmittel (Schäfer et al. 2014, Muraro, Halken et al. 2014). Das Konzept, die Hautbarriere mit regelmäßiger Hautpflege zu stärken und somit Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittel zu vermeiden, stellt einen interessanten Ansatz dar, dessen Wirksamkeit aber bisher nicht bestätigt wurde (Brough et al. 2020).

Eine weitere Möglichkeit der primären Prävention stellt das gezielte Eingreifen auf regulatorischer Ebene dar: Hierbei konnte das Krankheitsbild der Latex-Anaphylaxie durch Abbau der Nutzung von (gepuderten) Latex-Handschuhen fast vollständig eliminiert werden (Allmers et al. 2002).

Die schwere Anaphylaxie tritt häufig bei Personen mit bestimmten Vorerkrankungen (Asthma und kardiovaskuläre Erkrankungen), welche die Homöostasekapazitäten des Organismus einschränken, auf. Daher sind die Prävention und

die Behandlung dieser Krankheiten relevante (und von den aktuell verfügbaren vielleicht die relevantesten) Faktoren zur Verhinderung einer schweren/tödlichen Anaphylaxie (Francuzik, Kraft et al. 2021).

Eine durchlebte Anaphylaxie steigert das Risiko für eine anaphylaktische Reaktion in der Zukunft (Tejedor-Alonso et al. 2015), weswegen die sekundäre Prävention bei PatientInnen mit Anaphylaxie in der Vorgeschichte sinnvoll ist. Hierbei kommen vor allem eine Patientenschulung, eine Verordnung der Notfallmedikation sowie die spezifische Immuntherapie (SIT) zum Einsatz (Ring et al. 2014). Für die insektengiftinduzierte Anaphylaxie steht eine sehr gut wirksame und sichere SIT zur Verfügung (Scarpone et al. 2020). Bei einer Nahrungsmittelallergie wird aktuell die SIT zum Großteil noch in klinischen Studien oder als individueller Heilversuch durchgeführt, inzwischen gibt es aber auch ein zugelassenes Präparat zur oralen Erdnuss-SIT (Investigators et al. 2018). Im Rahmen einer Patientenschulung sollen die Betroffenen (und ggf. die Betreuenden) über den Auslöser, den Verlauf/die Symptome der Anaphylaxie und die nötigen Handlungen (Unterbrechen der Allergenzufuhr, Hilfeholen, Alarmierung des Rettungsdienstes, Einsatz der Notfallmedikation) gründlich informiert werden. Als Notfallmedikation wird ein Adrenalin-Autoinjektor empfohlen, da dieser gut und sicher von medizinischen Laien angewendet werden kann. Des Weiteren wird die Verordnung von oralen Glukokortikoiden und Antihistaminika und ggf. inhalativen  $\beta$ -Mimetika empfohlen (Ring et al. 2014).

### **Das Anaphylaxie Register**

Ein möglicher Ansatz zur Untersuchung von seltenen Krankheiten wie der Anaphylaxie stellen Register, in denen die medizinischen Daten der Betroffenen gesammelt werden, dar. Das Anaphylaxie Register, dessen Datensatz für die Publikationen 1 bis 6 analysiert wurde, soll in diesem Kapitel vorgestellt werden.

Das Anaphylaxie Register wurde 2007 von dem gemeinnützigen Verein *Network For Online-Registration Of Anaphylaxis (NORA e. V.)* unter wissenschaftlicher Leitung von Prof. Margitta Worm von der Charité - Universitätsmedizin Berlin gegründet. In das Register können über eine Onlineplattform Anaphylaxie-Fälle eingegeben werden. Berechtigt zu der Eingabe sind kooperierende Zentren: Hierbei handelt es sich um allergologische (sowohl pädiatrische als auch Erwachsenenmedizin) Zentren von Universitätskliniken sowie von anderen Krankenhäusern und spezialisierten ärztlichen Praxen, die Anaphylaxie-PatientInnen schwerpunktmäßig betreuen. Es sollen nur moderate und schwere Reaktionen, die innerhalb

des letzten Jahres und nicht im Rahmen einer allergologischen Testung stattgefunden haben, berichtet werden. Die Eingaben sind freiwillig und unentgeltlich. Die PatientInnen/Eltern willigen schriftlich nach Aufklärung der Aufnahme in das Register ein. Die Fälle werden nach Abschluss der diagnostischen Abklärung anhand aller in der Patientenakte vorhandenen medizinischen Unterlagen durch geschultes medizinisches Personal online eingegeben (Kraft, Dölle-Bierke et al. 2021).

2007 enthielt der Fragebogen initial Fragen zu Symptomen, Auslösern, Kofaktoren, Vorerkrankungen, Behandlungen und Sekundärpräventionen der Anaphylaxie. Über die Jahre wurde der Fragebogen weiterentwickelt und neue Fragen hinzugekommen bzw. ursprüngliche Fragen wurden mit mehr Details versehen. Aktuell ist Version 8.0 des Fragebogens im Einsatz (Kraft, Scherer Hofmeier et al. 2020).

Initial waren nur deutschsprachige Zentren aus Deutschland, Österreich und der Schweiz an dem Register beteiligt. Seit dem Jahr 2011 sind auch Zentren aus weiteren europäischen Ländern am Register beteiligt, und ab dem Jahr 2016 ist ein außereuropäisches Zentrum (São Paulo, Brasilien) aktiv. Aktuell tragen zu dem Register 149 Zentren Anaphylaxie-Fälle aus 13 Ländern (Deutschland, Österreich, Schweiz, Spanien, Italien, Polen, Irland, Frankreich, Belgien, Luxemburg, Griechenland, Bulgarien und Brasilien) bei (Kraft, Dölle-Bierke et al. 2021).

Der aktuelle Datensatz enthält 14.563 Anaphylaxie-Fälle. Für jede Analyse wird der Datensatz nach vordefinierten Kriterien bereinigt. Die Kriterien hierfür unterscheiden sich je nach Fragestellung (zum Beispiel wurden für Publikation 2 über die biphasische Anaphylaxie nur die Fälle ab Version 4 des Fragebogens berücksichtigt, da erst ab dieser Version Fragen zu dem biphasischen Verlauf gestellt wurden). Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Analysen werden bei jeder Publikation im Methodenkapitel und im Anhang detailliert dargestellt.

Für das Anaphylaxie Register existieren sowohl ein Datenschutz- als auch ein Ethikvorum der Charité – Universitätsmedizin Berlin (zuerst 2006, zuletzt erneuert im Jahr 2020), das je nach lokalen Vorschriften von den anderen Zentren anerkannt oder in den zuständigen Ethikkommissionen der teilnehmenden Zentren bestätigt wurde (Kraft, Knop et al. 2020).

## **Fragestellung**

Das Ziel dieser kumulativen Habilitation war es bestimmte Verlaufsformen der Anaphylaxie zu untersuchen und die Umsetzung von Maßnahmen der Sekundärprävention zu analysieren.

Die wichtigsten Fragen, die wir dabei beantworten wollten und auf die wir bei unseren Arbeiten eingegangen sind, waren:

- Wie ändert sich der Verlauf der Anaphylaxie während des Erwachsenenlebens?
- Welche Faktoren prädisponieren zu einem biphasischen Verlauf der Anaphylaxie?
- Welche unterschiedlichen Charakteristika zeigen Reaktionen auf Weizen (und betroffene PatientInnen) im Vergleich zu Reaktionen auf andere Nahrungsmittel?
- Was charakterisiert seltene Reaktionen auf Polyethylenglykol (PEG) und Impfstoffe?
- Wie kann die Schwere der Anaphylaxie anders (und besser) als mit den üblichen Grading-Systemen operationalisiert werden?
- Welche Sekundärpräventionsmaßnahmen werden den PatientInnen nach einer Anaphylaxie angeboten? Wie ist die Leitlinienadhärenz diesbezüglich?
- Ist bei der Insektengift-SIT die Umstellung von einem lyophilisierten auf ein Depotpräparat sicher auch wenn zwischen den Gaben mehrere Tage vergehen und die Präparate von verschiedenen Herstellern verwendet werden?
- Wie sind die Einstellungen von den auf Anaphylaxie spezialisierten AllergologInnen bezüglich der Anzahl der Adrenalin-Autoinjektoren, die einem Patienten/einer Patientin verordnet werden?

## Teil II: Eigene Arbeiten im wissenschaftlichen Kontext

### Das Alter bestimmt das Auftreten der Anaphylaxie und ihren Verlauf maßgeblich.

Das Alter ist einer der wichtigsten biosozialen Faktoren, der das Leben der Menschen beeinflusst. Mit dem Alter variiert die Exposition gegen potenzielle Auslöser der Anaphylaxie (vor allem die Medikamenteneinnahme steigt mit dem Alter). Auch das Spektrum von Komorbiditäten ändert sich altersabhängig: Die Schädigung der Gefäßwände und die damit verbundene Zahl kardiovaskulärer Erkrankungen steigt mit dem Alter. Somatische Mutationen (die häufigste davon ist die KIT-Mutation V816D) der Mastzellen sowie die Mastzellen an sich akkumulieren (Gunin et al. 2011, Valent et al. 2017, Pilkington et al. 2019, Coulson et al. 2019). Andererseits ist die Atopie (definiert als überschießende Produktion von hochaffinem IgE gegen harmlose Substanzen) vor allem in jüngeren Generationen vorzufinden, demzufolge kommen auch die allergischen Atemwegserkrankungen wie Rhinoconjunctivitis allergica (RCA) und allergisches Asthma bronchiale bei Jüngeren häufiger vor (Asher et al. 2006).

In der Arbeit „*Anaphylaxie im mittleren Lebensalter*“ (Publikation 1: Francuzik, Kraft et al. 2021) haben wir in einer großen Kohorte von 8.465 erwachsenen PatientInnen aus dem Anaphylaxie Register gezeigt, wie diese altersabhängigen Unterschiede zu verschiedenen Anaphylaxie-Verläufen führen. Den Fokus der Analyse stellten dabei die PatientInnen im mittleren Lebensalter dar (definiert als der Abschnitt zwischen dem 35. und 65. Lebensjahr). In dem Datensatz befanden sich 1.948 (23 %) Fälle von jungen Erwachsenen (jünger als 35 Jahre), 5.263 Fälle von Erwachsenen im mittleren Lebensalter (62,2 %) und 1.254 PatientInnen, die älter als 65 Jahre waren (14,7 %). Der häufigste Auslöser der Anaphylaxie bei PatientInnen im mittleren Lebensalter waren Insektenstiche (52,1 %) gefolgt von Medikamenten (22,8 %) und Nahrungsmitteln (18,8 %). Eine ähnliche Verteilung zeigte sich bei den über 65-Jährigen. Bei den jungen Erwachsenen dominierten dagegen die Nahrungsmittel als Auslöser der Anaphylaxie (34,1 %), gefolgt von Insektenstichen (33,5 %) und Medikamenten (19,2 %). Die Häufigkeit der atopischen Komorbiditäten fiel mit dem Alter ab, die der kardiovaskulären Erkrankungen stieg mit dem Alter an. Auch die Anzahl der von Mastozytose betroffenen PatientInnen und die basalen Serum-Tryptase-Werte stiegen mit dem Alter an.

Symptome seitens verschiedener Organsysteme traten unterschiedlich häufig in den Altersgruppen auf. Von respiratorischen Symptomen waren 76,6 % der unter 35-Jährigen und 61,8 % der über 65-Jährigen betroffen. Umgekehrt waren 66,5 % der unter 35-Jährigen und 80,4 % der über 65-Jährigen von kardiovaskulären Symptomen betroffen. Die Reaktionen bei den Älteren waren schwerer: 27,6 % der jungen Erwachsenen, 40,1 % der 35- bis 65-Jährigen und 55,6 % der älteren PatientInnen erlebten Reaktionen III. oder IV. Grades nach Ring und Messmer.

Der Anteil der verschiedenen Altersgruppen der Deutschen aus dem Register wurde mit der Altersverteilung der Gesamtpopulation der deutschen Erwachsenen verglichen. Die Zahlen für die jungen Erwachsenen (23 % in unserem Datensatz und der 22%ige Anteil dieser Altersgruppe an der erwachsenen Gesamtbevölkerung) waren sehr ähnlich. Die Personen im mittleren Lebensalter waren überrepräsentiert (62,2 % der Fälle in dem Datensatz versus ca. 52 % in der erwachsenen Gesamtbevölkerung) und die über 65-Jährigen unterrepräsentiert (14,8 % der Fälle in dem Datensatz versus ca. 25 % in der erwachsenen Gesamtbevölkerung).

Francuzik W, **Kraft M**, Scherer Hofmeier K, Ruëff F, Pföhler C, Treudler R, Lang R, Hawranek T, Wagner N, Worm M.

***Anaphylaxie im mittleren Lebensalter***

*Allergologie*. 2021;44(4): 297–305. doi: <https://doi.org/10.5414/ALX02216>

## **Die biphasische Anaphylaxie ist eine seltene, zum Großteil unvorhersehbare Verlaufsform der anaphylaktischen Reaktion.**

Die biphasische Anaphylaxie ist charakterisiert durch das erneute Auftreten der allergischen Beschwerden, nachdem die Reaktion erstmalig abgeklungen war, ohne einen erneuten Kontakt zum Auslöser (Pourmand et al. 2018). Dieser Verlauf ist eher selten: Je nach Publikation verlaufen 2 bis 20 % der Reaktionen biphasisch (Stark und Sullivan 1986, Ellis et al. 2007, Lee et al. 2015, Lee, Peterson et al. 2017). Da es sich hierbei aber um eine potenzielle Lebensgefahr handelt, bringt das Risiko eines biphasischen Verlaufes gravierende Folgen mit sich: Für die PatientInnen wird nach der überstandenen Anaphylaxie eine stationäre Nachbeobachtung (je nach Leitlinie zwischen 4 und 24 Stunden (Sampson et al. 2006 und Muraro, Roberts et al. 2014) empfohlen.

In der Publikation *Risk Factors and Characteristics of Biphasic Anaphylaxis* (Publikation 2: Kraft, Scherer Hofmeier et al. 2020) haben wir die bisher größte beschriebene Kohorte von PatientInnen mit biphasischer Anaphylaxie untersucht. Von den 9.171 analysierten Reaktionen aus dem Anaphylaxie Register hatten 435 (4,7 % [95 %-KI: 4,3 bis 5,2 %]) einen biphasischen Verlauf. Die zweite Phase der Reaktion trat erneut nach weniger als 12 Stunden in 60,5 % der Fälle (n = 225), nach 12 bis 24 Stunden in 23,9 % (n = 89) und nach mehr als 24 Stunden in 15,6 % der Fälle auf. Das Auftreten von biphasischen Reaktionen war unabhängig von Geschlecht und Alter. Die PatientInnen mit schweren Reaktionen (definiert als Grad III+IV versus Grad II nach Ring und Messmer) (OR = 1,34; [1,1–1,62]) sowie Symptomen seitens mehrerer Organsysteme (OR für 3+4 versus 1+2 Organsysteme betroffen: 1,53 [1,24–1,89]) litten häufiger unter einem biphasischen Verlauf. Keine der 3 großen Auslösergruppen der Anaphylaxie (Insekten, Medikamente oder Nahrungsmittel) löste eine biphasische Anaphylaxie häufiger als andere aus. Bestimmte Nahrungsmittel zeigten jedoch einen signifikanten Einfluss auf die Rate der biphasischen Reaktionen: Erdnuss (OR = 2,62 [1,83–3,75] und Baumnüsse in der multivariaten Analyse OR = 1,44 [1,02–2,05]) verursachten häufiger und Milch seltener (OR = 0,14 [0,03–0,56]) eine biphasische Reaktion als andere Nahrungsmittel. Weder PatientInnen mit kardiovaskulären Erkrankungen noch mit Asthma oder Mastozytose hatten ein erhöhtes Risiko für eine biphasische Reaktion. Das Risiko von PatientInnen mit chronischer spontaner Urtikaria war dagegen erhöht (OR = 2,12 [1,19–3,78]). Als weitere Risikofaktoren für einen biphasischen Verlauf konnten Sport als Reaktionsfaktor (OR = 1,44 [1,17–1,78]), ein verlängerter Zeitabstand zwischen dem Auftreten der primären Symptomatik und dem Kontakt zu einem Auslöser

(OR für mehr versus weniger als 30 Minuten = 1,38 [1,08–1,76]) und eine Behandlung mit Antihistaminika (OR = 1,52 [1,14–2,02]) identifiziert werden. Das präfinale multivariate Modell (lineare Regression mit den Variablen wie in Tabelle III, aber ohne multiple Imputation) zeigte eine Fläche unter der ROC-Kurve von 0,68 und ein Pseudo-R<sup>2</sup> von 0,05.

**Kraft M**, Scherer Hofmeier K, Ruëff F, Pföhler C, Renaudin JM, Bilò MB, Treudler R, Lang R, Cichocka-Jarosz E, Fernandez-Rivas M, Christoff G, Papadopoulos NG, Ensina LF, Hourihane JO, Maris I, Koehli A, García BE, Jappe U, Vogelberg C, Ott H, Lange L, Spindler T, Dölle-Bierke S, Worm M.

***Risk Factors and Characteristics of Biphase Anaphylaxis.***

*The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2020;8(10):3388–95.e6.  
doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.07.036>

## **Weizen ist ein besonderer Auslöser der Anaphylaxie.**

Nahrungsmittelallergien und eine Anaphylaxie auf Nahrungsmittel kommen vor allem bei Kindern vor (Umasunthar et al. 2015). Auch die meisten der im Anaphylaxie Register erfassten Reaktionen gegen Nahrungsmittel sind im Kindesalter aufgetreten (Worm, Moneret-Vautrin et al. 2014). Gleichzeitig sind Reaktionen auf Nahrungsmittel bei Erwachsenen jedoch keine Rarität, sondern vor allem - aber nicht nur - bei den jüngeren Erwachsenen ein relevantes Problem (Cianferoni und Muraro 2012, Francuzik, Kraft et al. 2021). Das Auslöserspektrum der Reaktionen auf Nahrungsmittel im Erwachsenenalter unterscheidet sich von dem der Kinder: Während im Kindesalter die primären Nahrungsmittelallergien auf Kuhmilch, Hühnerei und Speicherproteine von Nüssen am häufigsten vorkommen (Cianferoni und Muraro 2012), dominieren bei den Erwachsenen sekundäre pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien (in Zentraleuropa am häufigsten durch die Sensibilisierung gegen die Proteine der PR10-Familie (Datema et al. 2018, Lyons et al. 2019)), die auch eine Anaphylaxie hervorrufen können. Ein weiterer Auslöser, der die Anaphylaxie im Erwachsenenalter nicht selten verursacht, ist Weizen.

Weizen ist aus immunologischer Sicht ein besonderes Nahrungsmittel: Es kann Autoimmunkrankheiten triggern, eine primäre Nahrungsmittelallergie bei Kindern und eine WDEIA auslösen (Scherf et al. 2016, Czaja-Bulsa und Bulsa 2017, Vinagre-Aragon et al. 2018, Ricci et al. 2019). In der Publikation *Wheat Anaphylaxis in Adults Differs from Reactions to Other Types of Food* (Publikation 3: Kraft, Dölle-Bierke et al. 2021) haben wir die durch Weizen hervorgerufenen Reaktionen analysiert und festgestellt, dass sowohl diese Reaktionen als auch PatientInnen, die sie erleiden, mehrere besondere Eigenschaften aufweisen.

Bis 2019 wurden 213 Reaktionen auf Weizen bei Erwachsenen im Register gemeldet. Damit war Weizen der häufigste Auslöser unter Nahrungsmitteln im Erwachsenenalter (12,9 % [95-KI: 11,3 %–14,6 %] aller Nahrungsmittelreaktionen bei Erwachsenen). Dies war auf die hohe Rate der weizeninduzierten Anaphylaxie in Deutschland (16,9 % [14,4 %–19,7 %]), Polen (19,2 % [6,6 %–39,4 %]) und den französischsprachigen Ländern (Frankreich, Belgien und Luxemburg) zurückzuführen. Im Gegenteil dazu machten die weizeninduzierten Reaktionen im südlichen Zentraleuropa (Schweiz 6,5 % [3,5 %–10,6 %], Österreich 5,3 % [1,1 %–14,6 %]) und Südeuropa (zum Beispiel Spanien 3,3 % [0,9 %–8,3 %]) nur einen kleinen Anteil der gemeldeten Fälle von Nahrungsmittelanaphylaxie unter Erwachsenen aus.

Die Reaktionen auf Weizen bei Erwachsenen waren in 82,8 % der Fälle (n = 169/204) mit dem Kofaktor Sport assoziiert und sie traten verzögert im Vergleich zu Reaktionen auf andere Nahrungsmittel auf, sodass wir annehmen, dass es sich bei der Mehrheit dieser Reaktionen um eine WDEIA handelte. Diese Reaktionen manifestieren sich besonders häufig mit kardiovaskulären (86,7 % [81,3 %–91 %]) und insbesondere schweren kardiovaskulären Symptomen (zum Beispiel Bewusstlosigkeit: 41 % [34 %–48,3 %] versus in 13,9 % [12 %–15,9 %] der Reaktionen auf andere Nahrungsmittel). Dies lag vor allem an Weizen als Auslöser und nicht am Sport als Kofaktor. Respiratorische Beschwerden waren dagegen deutlich seltener: Nur 53,6 % [46,6 %–60,6 %] der PatientInnen litten darunter (niedrigste Rate von allen Auslösern in dem Register). Insgesamt waren die Reaktionen auf Weizen schwerer als jene auf sonstige Nahrungsmittel (OR für Grad 3 versus Grad 2 nach Brown (Brown 2004)): 4,33 [3,11–6,04]), Insektengift OR = 1,58 [1,15–2,17] und Medikamente OR = 2,11 (1,52–2,95).

Atopische Komorbiditäten waren deutlich seltener bei erwachsenen WeizenallergikerInnen (36,3 % [29,7 %–43,3 %]) als bei erwachsenen PatientInnen mit anderen Nahrungsmittelallergien (63,2 % [60,6 %–65,7 %]) vorhanden. Der Anteil der Personen mit kardiovaskulären Erkrankungen sowie Mastozytose und der basale Serum-Tryptase-Wert waren dagegen in beiden Gruppen vergleichbar.

**Kraft M, Dölle-Bierke S, Renaudin JM, Ruëff F, Scherer Hofmeier K, Treudler R, Pföhler C, Hawranek T, Poziomkowska-Gęsicka I, Jappe U, Christoff G, Müller S, Fernandez-Rivas M, García BE, De Vicente Jiménez TM, Cardona V, Kleinheinz A, Kreft B, Bauer A, Wagner N, Wedi B, Wenzel M, Bilò MB, Worm M.**

***Wheat Anaphylaxis in Adults Differs from Reactions to Other Types of Food.***

*The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* [published online ahead of print, 2021 Apr 5] doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.03.037>

## **Anaphylaktische Reaktionen auf Impfstoffe und Polyethylenglykol sind selten.**

Polyethylenglykol (PEG) als Allergen rückte am Ende des Jahres 2020 in den Blickpunkt des öffentlichen Interesses, als das Leben in den meisten Ländern mit hohem Bruttonationaleinkommen pro Kopf maßgeblich von der COVID-19-Pandemie bestimmt wurde und die beginnende Impfkampagne die Hoffnung erweckte, diesen Zustand zu beenden. Bereits in den ersten Tagen der Impfungen mit den mRNA-Impfstoffen wurde von schweren anaphylaktischen Impfreaktionen berichtet (Shimabukuro et al. 2021), welche PatientInnen mit Allergien bezüglich der Sicherheit der Impfung verunsicherten. Als möglicher Auslöser dieser Reaktionen wurde das PEG postuliert, da dieser Bestandteil der mRNA-Impfstoffe früher als Allergen identifiziert wurde (Garvey und Nasser 2020, Kozma et al. 2020).

Aus diesem Anlass haben wir die bis dato gemeldeten Reaktionen auf Impfstoffe und PEG aus dem Register analysiert (Publikation 4: Kraft, Renaudin et al. 2021). Wir konnten insgesamt 14 Reaktionen auf Impfstoffe und 6 Reaktionen auf PEG (sowie eine Reaktion auf Polysorbat, eine mit dem PEG verwandte Substanz) identifizieren, was 0,6 % (14/2.350) und 0,3 % (7/2.350) aller Reaktionen auf Medikamente entsprach. Bezüglich der PEG-vermittelten Reaktionen handelte es sich um die zweitgrößte bisher beschriebene Fallserie (Bruusgaard-Mouritsen et al. 2021). Alle auf PEG reagierenden PatientInnen waren Erwachsene. Das Geschlechterverhältnis war ausgeglichen. Drei von 7 PatientInnen hatten atopische Komorbiditäten (Asthma, RCA), keine(r) litt unter kardiovaskulären Erkrankungen oder Mastozytose. Der Tryptase-Wert war in 4 Fällen, bei den die Angaben diesbezüglich gemacht wurden, niedrig normal (1–4  $\mu\text{g/l}$ ). Alle Reaktionen (6/6) traten innerhalb von 30 Minuten auf.

(Zum Zeitpunkt des Einreichens dieser Arbeit (Anfang Juni 2021) war nach wie vor trotz Tausender anaphylaktischer Reaktionen auf die mRNA-Impfstoffe und Relevanz der Thematik unbekannt, ob und zu welchem Anteil diese Reaktionen durch PEG ausgelöst werden.)

Kraft M, Renaudin JM, Ensina LF, Kleinheinz A, Bilò MB, Scherer Hofmeier K, Dölle-Bierke S, Worm M.

***Anaphylaxis to vaccination and polyethylene glycol (PEG): A perspective from the European Anaphylaxis Registry.***

*Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* [published online ahead of print, 2021 Apr 29]. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.17327>

## **Das Messen der Schwere der Anaphylaxie stellt eine Herausforderung dar, welche die Entwicklung neuer methodischer Herangehensweisen benötigt.**

Das Erfassen der Schwere der Anaphylaxie ist vor allem in der Forschung von sehr großer Bedeutung. Während sich in der Klinik eher die einfachen Algorithmen durchsetzen (jede Reaktion mit Kreislauf oder Atembeschwerden soll mit Adrenalin i.m. behandelt werden (Muraro, Roberts et al. 2014); Kreislaufstillstand wird nach dem Advance Life Support Algorithmus behandelt (Panchal et al. 2020)), brauchen die WissenschaftlerInnen differenziertere Instrumente, um die Schwere der Anaphylaxie objektiv zu messen. Hierfür wurden zahlreiche Schwereeskalen entwickelt, die meistens anhand von Symptomen (wobei ein Symptom als präsent oder nicht präsent, also nur mit Ja-/Nein-Option angegeben werden kann) einer bestimmten Reaktion einen Schweregrad zuordnen (Eller et al. 2018, Arasi et al. 2021). Diese Systeme haben mehrere Nachteile:

- Die meisten davon wurden nur für einen bestimmten Auslösertyp in einem bestimmten Setting entwickelt (zum Beispiel haben Ring und Messmer ursprünglich ihre Schwereeinteilung für die Reaktionen auf kolloiden Volumenersatz, der i.v. appliziert wird, entwickelt (Ring und Messmer 1977)).
- Die Anaphylaxie ist ein natürliches Phänomen und ihre Schwere stellt ein Kontinuum dar; die Einteilung in wenige grobe Kategorien ist keine adäquate Operationalisierung eines kontinuierlichen Phänomens.
- Die Einstufung erfolgt meist nur anhand eines einzelnen, des „schwerwiegendsten“ Symptoms. Dabei kann es sich um ein äußerst subjektives Symptom wie „Dyspnoe“ handeln, hinter dem sich die Wahrnehmung der eigenen Atmung durch eine leicht geschwollene Rachenschleimhaut, aber auch eine schwere Einschränkung des Herzzeitvolumens verbergen kann. Aus diesem Grund kann die Berücksichtigung von nur einem Symptom (mit Ja-/Nein-Ausprägung) zu einer Unter- oder Überschätzung der Anaphylaxieschwere führen.

Diese Nachteile sind für die Auswertung der Daten aus dem Anaphylaxie Register stark limitierend und haben zu Versuchen geführt, andere Methoden der Operationalisierung der Anaphylaxieschwere zu entwickeln. In dem Paper *Usefulness of an artificial neural network to assess anaphylaxis severity* (Publikation 5: Kraft, Gebauer et al. 2021) stellen wir einen dieser Versuche dar. Hierbei wurde die

Anaphylaxieschwere anhand von Informationen bezüglich aller Symptome, Alter der PatientInnen (unter oder über 12) und Auslöser der Reaktion von einer erfahrenen Raterin auf einer numerischen Analogskala (NRS, 1 – eine sehr leichte Reaktion; 10 – schwerste Reaktion) geschätzt. Da das Schätzen von allen Reaktionen (zu dem Zeitpunkt 9.719 Reaktionen) nicht möglich gewesen wäre, wurde hierbei ein neuronales Netz eingesetzt, um die Arbeit des Menschen zu reduzieren. Das Netz (*feed-forward neural network*) setzte sich aus zwei dicht vernetzten verdeckten Neuronenschichten, die jeweils aus 33 Neuronen bestanden, zusammen. Die Größe der Eingabeschicht orientierte sich an der Anzahl der Eingabevariablen, was 24 Neuronen entsprach (22 Symptome, der Auslöser und das Alter des/der PatientIn). Im ersten Schritt wurde das Netz anhand von 2.059 durch den Menschen geschätzte Fälle trainiert; hierbei zeigten sich sehr gute Trainingserfolge mit einer Genauigkeit von 90,9 % und einer Genauigkeit mit Abweichung +/- 1 (ein Punkt Abweichung erlaubt) von 98,7 %, was bedeutet, dass das neuronale Netz die menschliche Einstufung zuverlässig reproduzieren konnte. Im nächsten Schritt wurde die Schwere der im Datensatz verbleibenden 7.760 Fälle durch das Netz eingestuft. Die so erstellte NRS wurde mit den etablierten Schwereinteilungen nach Brown (Brown 2004), Mueller (Mueller 1959) und Sampson (Sampson 2003) verglichen. Hierbei zeigten sich Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizienten von 0,74 (NRS und Brown), 0,68 (NRS und Mueller) und 0,69 (NRS und Sampson), wobei der Wert zum Beispiel für den Vergleich zwischen Brown und Mueller bei 0,55 und zwischen Brown und Sampson bei 0,46 lag. Diese niedrige Übereinstimmung zwischen den etablierten Instrumenten zeigt, dass sie nur teilweise das Gleiche messen. Ob sich das von uns entwickelte NRS in der Praxis (Analyse der Registerdaten) besser als die etablierten Schwereeskalen bewehrt, ist abzuwarten.

Kraft M, Gebauer J, Dölle-Bierke S, Worm M.

*Usefulness of an artificial neural network to assess anaphylaxis severity*

*Allergy*. 2021;76(4):1244–6. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14560>

## **Die Sekundärprävention der Anaphylaxie ist weitgehend standardisiert, manche Maßnahmen bleiben jedoch umstritten.**

Eine anaphylaktische Reaktion in der Vorgeschichte steigert enorm das Risiko für eine weitere Anaphylaxie (Tejedor-Alonso et al. 2015). Deswegen sind die Maßnahmen der Sekundärprävention sinnvoll und in allen Leitlinien empfohlen (Ring et al. 2014, Muraro, Roberts et al. 2014, Simons et al. 2011, Cardona et al. 2020). Der Frage, wie diese empfohlenen Maßnahmen in der Praxis den PatientInnen durch die behandelnden ÄrztInnen angeboten werden, sind wir in der Publikation *Secondary prevention measures in anaphylaxis patients: Data from the anaphylaxis registry* (Publikation 6: Kraft, Knop et al. 2020) nachgegangen. Die Maßnahmen wurden getrennt für die drei häufigsten Auslöser der Anaphylaxie analysiert. Des Weiteren wurde unterschieden, ob die Maßnahmen erst in dem spezialisierten Allergie-Zentrum oder schon zuvor eingeleitet wurden. Fast alle PatientInnen wurden bezüglich der Vermeidung des Auslösers aufgeklärt und fast allen Insektengift- und Nahrungsmittel-AllergikerInnen wurde eine Notfallmedikation verschrieben und das Vorgehen in einem Notfall erklärt. Das Notfallset für Insektengift-AllergikerInnen enthielt fast immer (95 %) einen Adrenalin-Autoinjektor, während von den NahrungsmittelallergikerInnen nur 85 % einen Autoinjektor verschrieben bekommen haben. In dieser Gruppe war die Verschreibungsrate von Antihistaminika mit 93 % höher. Diesen Zahlen standen die niedrige Raten an PatientInnen, denen die Präventionsmaßnahmen vor der Vorstellung in einem spezialisierten Zentrum angeboten wurden, entgegen: Nur ca. ein Drittel wurde bezüglich der Meidung des Auslösers beraten; Notfallmedikation einschließlich eines Autoinjektors haben nur 48 % der gegen Insektengift und 27 % der gegen Nahrungsmittel allergischen PatientInnen bekommen. Die Wahrscheinlichkeit (sowohl in einem Zentrum als auch noch vor der Vorstellung in einem Zentrum), einen Adrenalin-Autoinjektor verschrieben zu bekommen, war höher für: Kinder (OR = 2,46 [1,73–3,51]), InsektengiftallergikerInnen (verglichen mit Personen, die allergisch gegen Nahrungsmittel waren (OR = 0,36 [0,2–0,66]) oder mit idiopathischer Anaphylaxie (OR = 0,18 [0,1–0,34])), PatientInnen mit Mastozytose (OR = 3,03 [1,26–7,28], mit schwerer Anaphylaxie (OR für Ring und Messmer Grad III+IV versus II: 1,54 [1,27–1,87]) und aus europäischen Ländern mit hohem Bruttoinlandsprodukt und kostenlosen Autoinjektoren (verglichen mit ärmeren EU-Ländern und Brasilien). Diese Effekte waren voneinander unabhängig (multivariate Analyse).

Die Leitlinienadhärenz wurde überprüft, indem wir analysiert haben, ob die 6 absoluten Indikationen der European Academy of Allergy and Clinical Immunolo-

gy (EAACI) für die Verschreibung eines Autoinjektors beachtet wurden (Muraro, Roberts et al. 2014). Dies war bei 84 % der PatientInnen nach dem Besuch eines spezialisierten allergologischen Zentrums der Fall, zuvor wurden aber nur 37 % der PatientInnen leitliniengerecht mit einer Autoinjektorverschreibung durch die Einrichtungen der medizinischen Grundversorgung (Notaufnahme, Hausarzt/Hausärztin) ausgestattet.

Eine SIT wurde in 77 % der Fälle der InsektengiftallergikerInnen eingeleitet. Wir wissen leider nicht, ob die sonstigen 23 % kein Therapieangebot erhalten oder sich dagegen entschieden haben. Dies ist eine Gruppe, die besondere Aufmerksamkeit verdient, da die Reaktionen gegen Insektengifte häufig schwer verlaufen (Francuzik, Ruëff et al. 2021) und mit dem Alter schwerer werden (Francuzik, Kraft et al. 2021). Eine spezifische Immuntherapie ist hierbei eine hocheffektive und sichere Form der Sekundärprävention (Przybilla et al. 2011). In der Arbeit: *Good tolerability when switching from an aqueous ultra-rush Hymenoptera venom immunotherapy to a depot preparation* (Publikation 7: Scarpone et al. 2020) konnten wir zeigen, dass die Insektengift-SIT auch dann sicher ist, wenn von dem Standardvorgehen teilweise abgewichen wird. Bei dem Wechsel von einem lyophilisierten (verwendet für die Ultrarush-Einleitung) auf ein Depotpräparat (verwendet für die Fortsetzungsbehandlung) verschiedener Hersteller zeigte sich nur eine sehr niedrige Rate an milden systemischen Reaktionen (3/220; ~1,5 %). Dies demonstriert, dass, wenn nötig (wie zum Beispiel bei Lieferengpässen), ein Präparatwechsel im Falle der Insekten-SIT möglich und sicher ist.

Die Empfehlungen zur Sekundärprävention sind teilweise standardisiert, zum Beispiel in Bezug auf die First-Line-Therapie mit Adrenalin i.m. (Ring et al. 2014; Muraro, Roberts et al. 2014; Simons et al. 2011), teilweise widersprechen sich die Expertenmeinungen jedoch. Einer der umstrittenen Punkte ist die Anzahl der Autoinjektoren, die einem/r PatientIn verschrieben werden sollen: hier empfiehlt die Europäische Arzneimittel-Agentur, dass jede/r PatientIn 2 Autoinjektoren bekommen soll; dem zuwider definiert die europäische Leitlinie (Muraro, Roberts et al. 2014) bestimmte Konstellationen, in denen die Verschreibung des zweiten Autoinjektors indiziert sei. Diese diversen Einstellungen bezüglich der Anzahl von Autoinjektoren, die ein/e PatientIn benötigt, konnten wir in unserer kleinen Studie: *EAACI Task force Clinical epidemiology of anaphylaxis: experts' perspective on the use of adrenaline autoinjectors in Europe* (Publikation 8: Kraft, Dölle-Bierke et al. 2020) beobachten. Hierbei wurden 26 ExpertInnen bezüglich ihrer Einstellungen zum Verschreiben mehrerer Autoinjektoren befragt. 68 % (n = 17) verschrieben in der Regel nur einen Autoinjektor; 32 % (n = 9) zwei

oder mehr. Die PädiaterInnen waren diejenigen, die häufiger 2 oder mehr Autoinjektoren verordneten und die Befragten neigten eher dazu, 2 Autoinjektoren zu verschreiben, wenn der/die Betroffene ein Kind war. Dieses konnten wir auch in der Arbeit über die Sekundärpräventionsmaßnahmen (Publikation 6: Kraft, Knop et al. 2020) nachweisen: der Hälfte der Kinder, aber nur ca. 30 % der Erwachsenen 2 oder mehr Autoinjektoren verschrieben wurden. Andere Faktoren, die das Ordnungsverhalten der ExpertInnen beeinflussten, waren: die Schwere der vorherigen Reaktion, die Entfernung von dem Wohnort zur nächsten Notaufnahme, das Gewicht des/r PatientIn und Mastozytose, Asthma oder kardiovaskuläre Vorerkrankungen.

**Kraft M**, Knop MP, Renaudin JM, Scherer Hofmeier K, Pföhler C, Bilò MB, Lang R, Treudler R, Wagner N, Spindler T, Hourihane JO, Maris I, Koehli A, Bauer A, Lange L, Müller S, Papadopoulos NG, Wedi B, Moeser A, Ensina LF, Fernandez-Rivas M, Cichocka-Jarosz E, Christoff G, Garcia BE, Poziomkowska-Gęsicka I, Cardona V, Mustakov TB, Rabe U, Mahler V, Grabenhenrich L, Dölle-Bierke S, Worm M; Network for Online Registration of Anaphylaxis (NORA).

***Secondary prevention measures in anaphylaxis patients: Data from the anaphylaxis registry.***

*Allergy*. 2020;75(4):901–10. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14069>

Scarpone R, Oestmann E, **Kraft M**, Worm M.

***Good tolerability when switching from an aqueous ultra-rush Hymenoptera venom immunotherapy to a depot preparation.***

*Allergy*. 2020;75(7):1800–2. doi: <https://doi.org/10.1111/all.14227>

**Kraft M**, Dölle-Bierke S, Turner PJ, Muraro A, Fernández-Rivas M, Grabenhenrich L, Worm M.

***EAACI Task force Clinical epidemiology of anaphylaxis: experts' perspective on the use of adrenaline autoinjectors in Europe.***

*Clinical and Translational Allergy*. 2020;10:12. doi: <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00317-y>

## Teil III: Diskussion

### Stärken und Limitationen

Die wichtigsten Stärken und Limitationen der hier präsentierten Ergebnisse ergeben sich aus der gewählten Forschungsmethode: der Analyse von Registerdaten. Bei der Anaphylaxie handelt es sich um ein seltenes und potenziell lebensbedrohliches Ereignis, weswegen die Durchführung von Experimenten am Menschen und prospektiven Beobachtungs- oder Interventionsstudien kaum möglich ist. Repräsentative, prospektive Studien zur Anaphylaxie müssten aufgrund der niedrigen Inzidenz sehr groß angelegt werden, was enorme Kosten mit sich bringen würde. So bleibt ein Register einer der wenigen praktikablen Ansätze, um die Anaphylaxie zu untersuchen.

Einer der größten Vorteile dieses Vorgehens haben wir uns in den Publikationen 2 und 3 zunutze gemacht: Durch die Ansammlung vieler Fälle konnten ausreichend große Kohorten gebildet werden, um seltene Erscheinungsbilder der Anaphylaxie zu untersuchen. Die 435 biphasischen Reaktionen (Publikation 2: Kraft, Scherer Hofmeier et al. 2020) stellen die jemals größte beschriebene Kohorte dieser Reaktionen dar. Zum Vergleich die zweitgrößte Studie zur biphasischen Anaphylaxie: Eine Metaanalyse von Lee et al. konnte in 27 Studien insgesamt 192 Fälle biphasischer Anaphylaxien identifizieren (Lee et al. 2015). Der Vorteil großer Zahlen ist, dass hierbei die Zusammenhänge, die vorher nur zu ahnen waren, bewusst wahrgenommen und auf ihre statistische Signifikanz überprüft werden können. So wurden in mehreren kleinen Studien Erdnüsse/Nüsse als Auslöser der biphasischen Anaphylaxie genannt: Bei Mehr et al. wurden 4 von 12 und bei Orhan et al. wurden 3 von 11 biphasischen Reaktionen durch Erdnüsse/Nüsse verursacht (Mehr et al. 2009, Orhan et al. 2011). Wir konnten zeigen, dass dies kein Zufall war, sondern dass tatsächlich Erdnüsse (OR = 2,44 [1,75–3,4]) und Baumnüsse (OR = 1,44 [1,02–2,05]) die biphasische Anaphylaxie häufiger als andere Auslöser verursachten und dass dieser Effekt von anderen Faktoren wie dem Alter oder der Reaktionsschwere unabhängig war (Kraft, Scherer Hofmeier et al. 2020).

Eine weitere Stärke des Anaphylaxie Registers ist, dass die Fälle von allergologisch spezialisierten Zentren nach dem Abschluss der Diagnostik eingegeben werden. Dank dessen ist der Auslöser bei den meisten Fällen bekannt und die Diagnose der Anaphylaxie gesichert/hoch wahrscheinlich (Kraft, Dölle-Bierke et al. 2021). Dies ist ein Vorteil gegenüber Studien, welche die Daten aus den Rettungsstellen auswerten, in denen hauptsächlich NichtallergologInnen arbeiten. Die Daten aus

den Rettungsstellen enthalten häufiger Informationen zu den Vitalparametern, die wichtig sind, um die Schwere der Anaphylaxie einzuschätzen, und die genauen Daten bezüglich des zeitlichen Ablaufes der Behandlung. Allergologisch relevante Zusatzinformationen (zum Beispiel atopische Vorerkrankungen oder Kofaktoren der Reaktion) werden jedoch häufig nicht erfasst (Lee et al. 2014, Rohacek et al. 2014). Aus diesem Grund ergänzen diese Studien und Register-basierte Untersuchungen einander (Kraft, Dölle-Bierke et al. 2021).

Die Aussagen, die anhand der Daten aus dem Anaphylaxie Register getroffen werden können, werden hauptsächlich durch zwei Faktoren limitiert: durch die eingeschränkte Repräsentativität und durch den retrospektiven Charakter mit der damit verbundenen eingeschränkten Datenqualität (Kraft, Dölle-Bierke et al. 2021).

Das Anaphylaxie Register ist auf verschiedenen Ebenen nicht repräsentativ. Erstens, es werden nur PatientInnen, die sich in spezialisierten allergologischen Zentren vorstellen, eingeschlossen. Dies führt zur Unterrepräsentation von PatientInnen, die solche Einrichtungen nicht/selten aufsuchen, zum Beispiel multimorbide und/oder demente PatientInnen aus Pflegeheimen oder PatientInnen mit bestehender Sprachbarriere (hierzu gehören auch Fälle von tödlicher Anaphylaxie, die das Register nicht abbilden kann). Mit diesem Problem waren wir bei der Publikation 1 konfrontiert: Hier konnten wir beobachten, dass in unserem Datensatz für Deutschland der Anteil der 35- bis 65-Jährigen größer und der Anteil der über 65-Jährigen kleiner war, als es anhand der Altersstruktur der Allgemeinbevölkerung zu erwarten gewesen wäre (Francuzik, Kraft et al. 2021). Die naheliegende Interpretation wäre, dass die Personen im mittleren Lebensalter ein höheres Risiko für eine Anaphylaxie haben als Ältere. Andererseits kann hierbei aber nicht ausgeschlossen werden, dass die Älteren einfach seltener ein allergologisches Zentrum aufsuchen, da sie zum Beispiel die Abklärung ihrer Allergie als wenig relevantes medizinisches Problem sehen (Francuzik, Kraft et al. 2021).

Des Weiteren schränkt die Verteilung der kooperierenden Zentren die Repräsentativität der Daten ein: Während es fast 100 Zentren aus deutschsprachigen Ländern gibt, sind die meisten anderen Länder nur durch einige wenige Zentren repräsentiert. Manche Länder (Irland und Griechenland) werden ausschließlich durch pädiatrische Zentren repräsentiert. Dies setzt eine große Sorgfalt bei internationalen Vergleichen voraus und ermöglicht nur eingeschränkte Aussagen; aus diesem Grund wurden bei der Publikation 3 (Kraft, Dölle-Bierke et al. 2021) nur die Anteile der durch Weizen verursachten Reaktionen an Nahrungsmittel-induzierten

Reaktionen unter Erwachsenen (und nicht an allen Reaktionen unabhängig vom Alter und Auslöser) miteinander verglichen.

Die Datenqualität und nicht vorhandene Informationen sind die zweite wichtige Limitation dieser Arbeit, die für jede der Publikationen von Relevanz war. Für die Publikation 2 waren die fehlenden Daten bezüglich der Symptome der zweiten Phase der biphasischen Anaphylaxie limitierend (so können wir nicht sicher unterscheiden, ob die PatientInnen mit chronischer spontaner Urtikaria tatsächlich häufiger unter biphasischen Verläufen leiden oder der Anaphylaxie ein Schub der Urtikaria gefolgt ist). Für die Publikation 4, wäre es wünschenswert, dass nicht nur PEG als Auslöser, sondern auch das Molekulargewicht angegeben worden wäre. Fehlende und ungenaue Angaben sind ein großer Nachteil retrospektiver Studien im Vergleich zu den prospektiven Erhebungen (Weiß 1999). Um die Datenqualität des Registers zu erhöhen, sollen nur diejenigen Reaktionen, die innerhalb des letzten Jahres vor der Vorstellung im Zentrum stattgefunden haben, eingegeben werden. Des Weiteren sollen alle vorhandenen medizinischen Unterlagen (einschließlich der Berichte aus der Rettungsstelle/Notarztprotokolle) für die Eingaben genutzt werden und diese sollen nur durch geschultes medizinisches Personal erfolgen. Hierbei wäre noch eine weitere Qualitätssteigerung durch eine finanzielle Entlohnung der eingebenden Zentren (aktuell sind alle Eingaben freiwillig und unentgeltlich) und eine weitere Intensivierung der manuellen Qualitätskontrollen der Eingaben zu erwarten. Dies würde jedoch beträchtliche Kosten verursachen, die der gemeinnützige Verein NORA, bisher ohne feste Finanzierung, nicht tragen kann.

### **Kernaussagen**

Die in dieser Arbeit vorgestellten Publikationen bringen neue Erkenntnisse bezüglich untypischen Verlaufsformen der Anaphylaxie und beschreiben die Maßnahmen und Kontroversen der Sekundärprävention der Anaphylaxie in Europa.

Bezüglich der biphasischen Reaktionen konnten wir bestätigen, dass sie ca. 4,5 % der anaphylaktischen Reaktionen ausmachen, was den meisten bisher publizierten Daten entspricht (Ko et al. 2015, Lee et al. 2015, Pourmand et al. 2018). Die schwer verlaufenden Reaktionen zeigten, wie erwartet (Mehr et al. 2009, Lee et al. 2015, Alqurashi et al. 2015, Kim et al. 2018), häufiger einen biphasischen Verlauf. Dieser Effekt blieb auch in der multivariaten Analyse signifikant, war jedoch deutlich schwächer, als wir erwarteten (OR = 1,34 für Grad III/IV versus

II nach Ring und Messmer und 1,53 für Reaktionen mit 3/4 versus 1/2 Organ-systemen betroffen). Dies könnte einerseits bedeuten, dass die Reaktionsstärke von untergeordneter Bedeutung für den biphasischen Verlauf ist oder aber an den oben beschriebenen (Ergebnisteil – Publikation 5) Defiziten der Operationalisierung der Schwere der Anaphylaxie liegt (Kraft, Scherer Hofmeier et al. 2020). Alter, Geschlecht und die meisten Komorbiditäten (atopische Komorbiditäten, kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Mastozytose/basaler Serum-Tryptase-Wert) hatten keinen Einfluss auf die Rate der biphasischen Reaktionen. Eine Ausnahme stellte die chronische spontane Urtikaria dar, sodass eine Relevanz der Mastzellen, die eine zentrale Rolle in der Pathologie der Urtikaria spielen (Church et al. 2018), für den biphasischen Verlauf vermutet werden kann. Andererseits (da die Symptome der zweiten Phase nicht erfasst wurden) kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich hierbei um einen (gegeben falls Anaphylaxie-getriggerten) Schub der Urtikaria und um keinen „echten“ biphasischen Verlauf handelte.

Die initiale Behandlung der Anaphylaxie hatte in unserer Analyse entweder keinen (Adrenalin und Glucocorticoide) oder sogar einen fördernden Einfluss (Antihistaminika) auf die Rückkehr der Beschwerden. Dieser Einfluss (beziehungsweise sein Ausbleiben) wurde in der multivariaten Analyse bestätigt. Für die Antihistaminika vermuten wir, dass diese temporär vor allem die leichteren Symptome der Anaphylaxie maskieren können, die dann erneut zum Vorschein kommen, wenn das Antihistaminikum nicht mehr wirkt (Kraft, Scherer Hofmeier et al. 2020). Glucocorticoide werden häufig gegeben, um den biphasischen Verlauf zu verhindern (Ko et al. 2015). Unsere Ergebnisse zeigen, dass dies nicht der Fall ist, sie stehen im Einklang mit zahlreichen anderen Studien (Poachanukoon und Paopairochanakorn 2006, Lee et al. 2015). Auch bezüglich des Adrenalins konnten wir keine protektive Wirkung zeigen. In den bisherigen Publikationen zeigte sich jedoch vor allem die frühzeitige Gabe von Adrenalin gegenüber einer verspäteten Gabe in Bezug auf den biphasischen Verlauf wirksam (Lertnawapan und Maek-a-nantawat 2011, Liu et al. 2020). Da wir keine Daten zum genauen Zeitpunkt der Adrenalin-Behandlung im Register erfassen, konnten wir diesen Aspekt nicht analysieren (Kraft, Scherer Hofmeier et al. 2020).

Sport als Kofaktor zeigte sich als relevant für die beiden untersuchten seltenen Formen der Anaphylaxie. Die Rate an biphasischen Verläufen war höher, wenn Sport ein Kofaktor der Reaktion war. Dieser Zusammenhang blieb signifikant in der multivariaten Analyse, war also unabhängig von der Schwere der Reaktion (und auch vom Auslöser; Daten nicht gezeigt). Die besondere Rolle der körperlichen Aktivität bei der Weizen-Anaphylaxie ist sehr gut bekannt (Brockow et

al. 2015, Christensen, Eller, Mortz et al. 2019). Dementsprechend waren über 80 % der Reaktionen auf Weizen bei Erwachsenen mit Sport assoziiert. Überraschenderweise schienen aber die Besonderheiten der Weizen-Anaphylaxie (wenig atopische Komorbiditäten, weniger respiratorische Beschwerden und schwere kardiovaskuläre Symptome) nicht an Sport als Kofaktor, sondern an Weizen als Auslöser an sich zu liegen (beziehungsweise an den Eigenschaften der auf Weizen reagierenden PatientInnen). Demzufolge postulieren wir, dass Sport zwar ein häufiger Kofaktor bei der WDEIA ist, dieses Krankheitsbild aber unabhängig von diesem Kofaktor eine besondere Form der Anaphylaxie darstellt (Kraft, Dölle-Bierke et al. 2021). Bis zu 13 % der Bevölkerung gibt an, Gluten/Weizen nicht zu vertragen (Aziz et al. 2013). Dies kann einerseits als Modeerscheinung, die durch die Nahrungsmittelindustrie gefördert wird, um teure glutenfreie Produkte verkaufen zu können, gesehen werden. Andererseits hat Weizen die Kapazität, eine schwere Allergie (unter Erwachsenen ohne sonstige Atopie-Zuneigung) und eine Autoimmunkrankheit, die konsekutiv zur Entstehung von tödlichen T-Zell-Lymphomen führen kann, hervorzurufen, weswegen dieses Nahrungsmittel eine weitere intensive Betrachtung durch die ImmunologInnen verdient (Reese et al. 2018, Al-Toma et al. 2019).

Überraschend für uns waren die regionalen Unterschiede in der Häufigkeit der Reaktionen auf Weizen. Unsere Beobachtung findet eine Bestätigung in der Tatsache, dass die großen Studien zur WDEIA aus Europa in den eher nördlich liegenden Ländern durchgeführt wurden (Brockow et al. 2015, Kennard et al. 2018, Christensen et al. 2019, Farrell et al. 2019) und in Südeuropa eine niedrige Prävalenz der Weizen-Anaphylaxie beobachtet wurde (Asero et al. 2009, Kraft, Dölle-Bierke et al. 2021). Die vor Kurzem erschienene Metaanalyse von Conrado et al. bestätigte, dass Weizen ein häufiger Anaphylaxie-Auslöser in Europa (und in Nord-Ostasien) ist (Conrado et al. 2021).

Die Besonderheiten bestimmter Nahrungsmittel in Bezug auf die Anaphylaxie kamen nicht nur in der Publikation 3 (Weizen), sondern auch in der Publikation 2 (biphasische Anaphylaxie) zum Ausdruck: Obwohl es zwischen den Hauptauslösergruppen (Nahrungsmittel, Insekten und Medikamente) keine signifikanten Unterschiede gab, zeigten die durch Milch verursachten Reaktionen deutlich seltener und die durch Erdnüsse und Baumnüsse verursachten Reaktionen häufiger einen biphasischen Verlauf. Wir vermuten, dass dies an der Dauer, für die ein Allergen in intakter Form im Körper vorhanden ist, liegt: Bei Milch (einziger häufiger flüssiger oraler Auslöser der Anaphylaxie) erfolgt die Resorption und Verteilung sehr schnell (die Reaktionen auf Milch begannen fast immer direkt

nach der Aufnahme; Daten nicht gezeigt); bei den Erd- und Baumnüssen vermuten wir durch einen hohen Fettgehalt, eine feste Struktur und vor allem die Stabilität der Speicherproteine eine längere Verweildauer von intakten Antigenen im Magen-Darm-Trakt und der Blutbahn, die eine erneute Reaktion nach dem Abklingen der ersten Symptome verursachen können (Kraft, Scherer Hofmeier et al. 2020).

Bezüglich der Sekundärprävention der Anaphylaxie konnten wir zeigen, dass die spezialisierten allergologischen Zentren fast allen PatientInnen eine leitliniengerechte Sekundärprävention anboten (Publikation 6). Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass diese Zentren Mitglieder von NORA sind und Anaphylaxie-PatientInnen schwerpunktmäßig betreuen. Je nach Gegebenheiten können nicht alle Patienten in solchen Zentren behandelt werden beziehungsweise die Vorstellung dort kann mit langen Wartezeiten verbunden sein. Aus diesem Grund ist die Fortbildung der in Einrichtungen der medizinischen Grundversorgung tätigen ÄrztInnen bezüglich Sekundärpräventionsmaßnahmen der Anaphylaxie von großer Bedeutung (Kraft, Knop et al. 2020). Unsere Beobachtung (die im Einklang zu anderen Studien auf diesem Gebiet steht (Soller et al. 2011, Kilger et al. 2015)), dass nur ein Drittel der PatientInnen vor dem Erreichen des spezialisierten Zentrums mit einer der wichtigsten Grundmaßnahmen (Verschreibung eines Autoinjektors) versorgt wurde, zeigt, dass der Handlungsbedarf hierbei groß ist.

Die verschiedenen Meinungen zur Verordnung des zweiten Autoinjektors zeigen, dass diese Thematik nicht unumstritten ist (Publikation 8). Die allermeisten Autoinjektoren werden nie benutzt und so wird mit dem Erwerb des Autoinjektors weniger die Therapie der Anaphylaxie als ein Gefühl der Sicherheit/ die Risikominimierung bezahlt. Sicherheit ist eines der Grundbedürfnisse des Menschen (Maslow 1943). Das Minimieren der Risiken bedeutet aber meist finanzielle Kosten (ein Autoinjektor kostet ca. 100 Euro) und eine Einschränkung der Freiheit (dies bringt die zweifelsvolle Frage mancher PatientInnen „Muss ich den Adrenalin-Pen bis zum Ende meines Lebens immer bei mir tragen!?“ oder die Debatte um erdnussfreie Kindergärten/Schulen (Abrams und Greenhawt 2020) gut zum Ausdruck).

Mit den steigenden Zahlen von Allergikern, der hohen medialen Sichtbarkeit drastischer Fälle einer tödlichen Anaphylaxie (BBC 2018; Foong et al. 2020) und dem ausgeprägten Bedarf nach Risikominimierung im Gesundheitsbereich rückt die Anaphylaxie in die Spannungsfelder der großen gesellschaftlichen Debatten über

die steigenden Kosten des Gesundheitswesens und über das Sicherheit-Risiko-Gleichgewicht (Münkler 2010). Die Wissenschaft ist hierbei eng mit verschiedenen Stakeholdern verflochten und hat die Aufgabe, die Realität zu erfassen und zu analysieren, um Erkenntnisse über das seltene, aber gefährliche Krankheitsbild der Anaphylaxie und so die Evidenz für vernünftige Entscheidungen und Empfehlungen zu liefern.

## Zusammenfassung

Diese Arbeit befasst sich im Schwerpunkt mit zwei wichtigen Aspekten der Anaphylaxie. Erstens wurden verschiedene Verlaufsformen der Anaphylaxie untersucht: die biphasische Anaphylaxie und die weizeninduzierte Anaphylaxie. Durch den Vergleich mit anderen Formen der Anaphylaxie konnten bisher unbekannte Aspekte dieser Reaktionen beschrieben beziehungsweise auf statistische Signifikanz überprüft werden. Es konnte gezeigt werden, dass der biphasische Verlauf häufiger mit schweren Reaktionen einherging, die mehrere Organsysteme betrafen. Außerdem verliefen die Reaktionen auf Erdnüsse und Baumnüsse oder mit unbekanntem Auslöser häufiger biphasisch. Des Weiteren begünstigte Sport als Kofaktor, eine chronische spontane Urtikaria in der Vorgeschichte und Behandlung mit Antihistaminika den biphasischen Verlauf.

Weizen als Auslöser der Anaphylaxie bei Erwachsenen verursachte besonders schwere Reaktionen mit schweren kardiovaskulären und seltener mit respiratorischen Symptomen. PatientInnen, die auf Weizen reagiert haben, litten seltener unter allergischen Komorbiditäten als PatientInnen mit anderen Nahrungsmittelallergien. Weizen war der häufigste Auslöser im nördlichen Zentraleuropa; im Süden waren die weizeninduzierten Reaktionen deutlich seltener.

Des Weiteren befasste sich diese Arbeit mit der Sekundärprävention der Anaphylaxie. Hier konnten wir zeigen, dass die Standards der spezialisierten allergologischen Zentren den Empfehlungen der Leitlinien entsprachen. Die Umsetzung dieser Empfehlungen außerhalb von solchen Einrichtungen war dagegen eindeutig mangelhaft und demonstrierte Bedarf für weitere Aufklärung bezüglich des seltenen Krankheitsbildes der Anaphylaxie. Manche besonderen Aspekte des nötigen Umfangs der Sekundärprävention waren dabei auch bei den ExpertInnen nicht unumstritten. Hierbei kann die Forschung eine wichtige Rolle spielen, indem sie Daten liefert, die einerseits den Konsens bei der Leitlinienerstellung erleichtern und andererseits den Evidenzgrad der Empfehlungen und somit die Leitlinienadhärenz erhöhen.

## Literaturverzeichnis

- Abrams, E. M., & Greenhawt, M. (2020). The role of peanut-free school policies in the protection of children with peanut allergy. *J Public Health Policy*, 41(2), 206–213. doi:10.1057/s41271-019-00216-y
- Achatz-Straussberger, G., Zaborsky, N., Konigsberger, S., Feichtner, S., Lenz, S., Peckl-Schmid, D., ... Achatz, G. (2009). Limited humoral immunoglobulin E memory influences serum immunoglobulin E levels in blood. *Clin Exp Allergy*, 39(9), 1307–1313. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03278.x
- Al-Toma, A., Volta, U., Auricchio, R., Castillejo, G., Sanders, D. S., Cellier, C., ... Lundin, K. E. A. (2019). European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*, 7(5), 583–613. doi:10.1177/2050640619844125
- Allmers, H., Schmengler, J., & Skudlik, C. (2002). Primary prevention of natural rubber latex allergy in the German health care system through education and intervention. *J Allergy Clin Immunol*, 110(2), 318–323. doi:10.1067/mai.2002.126461
- Alqurashi, W., Stiell, I., Chan, K., Neto, G., Alsadoon, A., & Wells, G. (2015). Epidemiology and clinical predictors of biphasic reactions in children with anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 115(3), 217–223 e212. doi:10.1016/j.anai.2015.05.013
- Amrani, Y., & Bradding, P. (2017). beta2-Adrenoceptor Function in Asthma. *Adv Immunol*, 136, 1–28. doi:10.1016/bs.ai.2017.06.003
- Ansley, L., Bonini, M., Delgado, L., Del Giacco, S., Du Toit, G., Khaitov, M., ... Robson-Ansley, P. J. (2015). Pathophysiological mechanisms of exercise-induced anaphylaxis: an EAACI position statement. *Allergy*, 70(10), 1212–1221. doi:10.1111/all.12677
- Arasi, S., Nurmatov, U., Dunn-Galvin, A., Daher, S., Roberts, G., Turner, P. J., ... Fiocchi, A. (2021). Consensus on DEfinition of Food Allergy SEverity (DEFASE) an integrated mixed methods systematic review. *World Allergy Organ J*, 14(3), 100503. doi:10.1016/j.waojou.2020.100503
- Asero, R., Antonicelli, L., Arena, A., Bommarito, L., Caruso, B., Colombo, G., ... Senna, G. E. (2009). Causes of food-induced anaphylaxis in Italian

adults: a multi-centre study. *Int Arch Allergy Immunol*, 150(3), 271–277.  
doi:10.1159/000222679

- Asher, M. I., Montefort, S., Bjorksten, B., Lai, C. K., Strachan, D. P., Weiland, S. K., . . . Group, I. P. T. S. (2006). Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*, 368(9537), 733–743. doi:10.1016/S0140-6736(06)69283-0
- Asrat, S., Kaur, N., Liu, X., Ben, L. H., Kajimura, D., Murphy, A. J., . . . Orengo, J. M. (2020). Chronic allergen exposure drives accumulation of long-lived IgE plasma cells in the bone marrow, giving rise to serological memory. *Sci Immunol*, 5(43). doi:10.1126/sciimmunol.aav8402
- Aziz, I., Lewis, N. R., Hadjivassiliou, M., Winfield, S. N., Rugg, N., Kelsall, A., . . . Sanders, D. S. (2014) A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 26(1), 33–9. doi:10.1097/01.meg.0000435546.87251.f7
- Balbino, B., Conde, E., Marichal, T., Starkl, P., & Reber, L. L. (2018). Approaches to target IgE antibodies in allergic diseases. *Pharmacol Ther*, 191, 50–64. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.05.015
- BBC. (28 September 2018). Can lessons be learned from Pret baguette allergy death? BBC News. URL:<https://www.bbc.com/news/uk-england-45639546> (Zugriff am 18.05.2021)
- Beyer, K., Eckermann, O., Hompes, S., Grabenhenrich, L., & Worm, M. (2012). Anaphylaxis in an emergency setting - elicitors, therapy and incidence of severe allergic reactions. *Allergy*, 67(11), 1451–1456. doi:10.1111/all.12012
- Brockow, K., Kneissl, D., Valentini, L., Zelger, O., Grosber, M., Kugler, C., . . . Ring, J. (2015). Using a gluten oral food challenge protocol to improve diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 135(4), 977–984 e974. doi:10.1016/j.jaci.2014.08.024
- Brough, H. A., Nadeau, K. C., Sindher, S. B., Alkotob, S. S., Chan, S., Bahnson, H. T., . . . Lack, G. (2020). Epicutaneous sensitization in the development

of food allergy: What is the evidence and how can this be prevented? *Allergy*, 75(9), 2185–2205. doi:10.1111/all.14304

- Brown, S. G. (2004). Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 114(2), 371–376. doi:10.1016/j.jaci.2004.04.029
- Bruusgaard-Mouritsen, M. A., Johansen, J. D., & Garvey, L. H. (2021). Clinical manifestations and impact on daily life of allergy to polyethylene glycol (PEG) in ten patients. *Clin Exp Allergy*, 51(3), 463–470. doi:10.1111/cea.13822
- Calvani, M., Cardinale, F., Martelli, A., Muraro, A., Pucci, N., Savino, F., . . . Immunology Anaphylaxis' Study, G. (2011). Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. *Pediatr Allergy Immunol*, 22(8), 813–819. doi:10.1111/j.1399-3038.2011.01200.x
- Calvani, M., Di Lallo, D., Polo, A., Spinelli, A., Zappala, D., & Zicari, A. M. (2008). Hospitalizations for pediatric anaphylaxis. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 21(4), 977–983. doi:10.1177/039463200802100422
- Cardona, V., Ansotegui, I. J., Ebisawa, M., El-Gamal, Y., Fernandez Rivas, M., Fineman, S., . . . Worm, M. (2020). World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J*, 13(10), 100472. doi:10.1016/j.waojou.2020.100472
- Chooniedass, R., Temple, B., & Becker, A. (2017). Epinephrine use for anaphylaxis: Too seldom, too late: Current practices and guidelines in health care. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 119(2), 108–110. doi:10.1016/j.anai.2017.06.004
- Christensen, M. J., Eller, E., Kjaer, H. F., Broesby-Olsen, S., Mortz, C. G., & Bindslev-Jensen, C. (2019). Exercise-induced anaphylaxis: causes, consequences, and management recommendations. *Expert Rev Clin Immunol*, 15(3), 265–273. doi:10.1080/1744666X.2019.1562904
- Christensen, M. J., Eller, E., Mortz, C. G., Brockow, K., & Bindslev-Jensen, C. (2018). Exercise Lowers Threshold and Increases Severity, but Wheat-Dependent, Exercise-Induced Anaphylaxis Can Be Elicited at Rest. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 6(2), 514–520. doi:10.1016/j.jaip.2017.12.023

- Christensen, M. J., Eller, E., Mortz, C. G., Brockow, K., & Bindslev-Jensen, C. (2019). Wheat-Dependent Cofactor-Augmented Anaphylaxis: A Prospective Study of Exercise, Aspirin, and Alcohol Efficacy as Cofactors. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 7(1), 114–121. doi:10.1016/j.jaip.2018.06.018
- Chung, C. H., Mirakhur, B., Chan, E., Le, Q. T., Berlin, J., Morse, M., . . . Platts-Mills, T. A. (2008). Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med*, 358(11), 1109–1117. doi:10.1056/NEJMoa074943
- Church, M. K., Kolkhir, P., Metz, M., & Maurer, M. (2018). The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev*, 282(1), 232–247. doi:10.1111/imr.12632
- Cianferoni, A., & Muraro, A. (2012). Food-induced anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*, 32(1), 165–195. doi:10.1016/j.iac.2011.10.002
- Commins, S. P., Satinover, S. M., Hosen, J., Mozena, J., Borish, L., Lewis, B. D., . . . Platts-Mills, T. A. (2009). Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol*, 123(2), 426–433. doi:10.1016/j.jaci.2008.10.052
- Conrado, A. B., Patel, N., & Turner, P. J. (2021). Global patterns in anaphylaxis due to specific foods: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. (published online ahead of print) doi:10.1016/j.jaci.2021.03.048
- Coulson, E., Zhou, S., & Akin, C. (2019). The Role of KIT Mutations in Anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep*, 19(6), 31. doi:10.1007/s11882-019-0863-5
- Czaja-Bulsa, G., & Bulsa, M. (2017). What Do We Know Now about IgE-Mediated Wheat Allergy in Children? *Nutrients*, 9(1). doi:10.3390/nu9010035
- Datema, M. R., van Ree, R., Asero, R., Barreales, L., Belohlavkova, S., de Blay, F., . . . Ballmer-Weber, B. (2018). Component-resolved diagnosis and beyond: Multivariable regression models to predict severity of hazelnut allergy. *Allergy*, 73(3), 549–559. doi:10.1111/all.13328
- Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V., Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V., und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V., Buhl, R., Bals, R.,

- ... Zacharasiewicz, A. (2017). [Guideline for the Diagnosis and Treatment of Asthma - Guideline of the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Paediatric Respiratory Society and the Austrian Society of Pneumology]. *Pneumologie*, 71(12), 849–919. doi:10.1055/s-0043-119504
- Dewachter, P., Jouan-Hureau, V., Franck, P., Menu, P., de Talance, N., Zannad, F., ... Mertes, P. M. (2005). Anaphylactic shock: a form of distributive shock without inhibition of oxygen consumption. *Anesthesiology*, 103(1), 40–49. doi:10.1097/00000542-200507000-00010
- Egawa, G., Nakamizo, S., Natsuaki, Y., Doi, H., Miyachi, Y., & Kabashima, K. (2013). Intravital analysis of vascular permeability in mice using two-photon microscopy. *Sci Rep*, 3, 1932. doi:10.1038/srep01932
- Eller, E., Muraro, A., Dahl, R., Mortz, C. G., & Bindslev-Jensen, C. (2018). Assessing severity of anaphylaxis: a data-driven comparison of 23 instruments. *Clin Transl Allergy*, 8, 29. doi:10.1186/s13601-018-0215-x
- Ellis, A. K., & Day, J. H. (2007). Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis: a prospective evaluation of 103 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 98(1), 64–69. doi:10.1016/S1081-1206(10)60861-7
- Farrell, A., Judge, C., Redenbaugh, V., Awad, H., & Conlon, N. (2019). Food-dependent exercise-induced reactions: lessons from a 15-year retrospective study. *Ir J Med Sci*, 188(3), 815–819. doi:10.1007/s11845-019-01965-1
- Foong, R. X., Turner, P. J., & Fox, A. T. (2020). Fatal anaphylaxis due to transcutaneous allergen exposure: An exceptional case. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 8(1), 332–333. doi:10.1016/j.jaip.2019.09.023
- Francuzik, W., Kraft, M., Scherer Hofmeier, K., Rueff, F., Pfohler, C., Treudler, R., ... Worm, M. (2021). Anaphylaxis in middle-aged patients. *Allergol Select*, 5, 133–139. doi:10.5414/ALX02216E
- Francuzik, W., Rueff, F., Bauer, A., Bilo, M. B., Cardona, V., Christoff, G., ... Worm, M. (2021). Phenotype and risk factors of venom-induced anaphylaxis: A case-control study of the European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*, 147(2), 653–662 e659. doi:10.1016/j.jaci.2020.06.008

- Garvey, L. H., & Nasser, S. (2020). Anaphylaxis to the first COVID-19 vaccine: is polyethylene glycol (PEG) the culprit? *Br J Anaesth*, 126(3), e106–e108. doi:10.1016/j.bja.2020.12.020
- Gaudenzio, N., Sibilano, R., Marichal, T., Starkl, P., Reber, L. L., Cenac, N., . . . Galli, S. J. (2016). Different activation signals induce distinct mast cell degranulation strategies. *J Clin Invest*, 126(10), 3981–3998. doi:10.1172/JCI85538
- Gowthaman, U., Chen, J. S., & Eisenbarth, S. C. (2020). Regulation of IgE by T follicular helper cells. *J Leukoc Biol*, 107(3), 409–418. doi:10.1002/JLB.3RI1219–425R
- Gowthaman, U., Chen, J. S., Zhang, B., Flynn, W. F., Lu, Y., Song, W., . . . Eisenbarth, S. C. (2019). Identification of a T follicular helper cell subset that drives anaphylactic IgE. *Science*, 365(6456). doi:10.1126/science.aaw6433
- Grabenhenrich, L. B., Dölle, S., Moneret-Vautrin, A., Kohli, A., Lange, L., Spindler, T., . . . Worm, M. (2016). Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*, 137(4), 1128–1137 e1121. doi:10.1016/j.jaci.2015.11.015
- Gunin, A. G., Kornilova, N. K., Vasilieva, O. V., & Petrov, V. V. (2011). Age-related changes in proliferation, the numbers of mast cells, eosinophils, and cd45-positive cells in human dermis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 66(4), 385–392. doi:10.1093/gerona/glq205
- Gupta, R., Sheikh, A., Strachan, D., & Anderson, H. R. (2003). Increasing hospital admissions for systemic allergic disorders in England: analysis of national admissions data. *BMJ*, 327(7424), 1142–1143. doi:10.1136/bmj.327.7424.1142
- Halova, I., Ronnberg, E., Draberova, L., Vliagoftis, H., Nilsson, G. P., & Draber, P. (2018). Changing the threshold-Signals and mechanisms of mast cell priming. *Immunol Rev*, 282(1), 73–86. doi:10.1111/imr.12625
- Helbling, A., Hurni, T., Mueller, U. R., & Pichler, W. J. (2004). 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*, 34(2), 285–290. doi:10.1111/j.1365-2222.2004.01882.x

- Investigators, P. G. o. C., Vickery, B. P., Vereda, A., Casale, T. B., Beyer, K., du Toit, G., . . . Burks, A. W. (2018). AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy. *N Engl J Med*, 379(21), 1991–2001. doi:10.1056/NEJMoa1812856
- Kay, L. J., & Peachell, P. T. (2005). Mast cell beta2-adrenoceptors. *Chem Immunol Allergy*, 87, 145–153. doi:10.1159/000087641
- Kennard, L., Thomas, I., Rutkowski, K., Azzu, V., Yong, P. F. K., Kasternow, B., . . . Wagner, A. (2018). A Multicenter Evaluation of Diagnosis and Management of Omega-5 Gliadin Allergy (Also Known as Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis) in 132 Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 6(6), 1892–1897. doi:10.1016/j.jaip.2018.02.013
- Kilger, M., Range, U., & Vogelberg, C. (2015). Acute and preventive management of anaphylaxis in German primary school and kindergarten children. *BMC Pediatr*, 15, 159. doi:10.1186/s12887-015-0477-6
- Kim, M., Lee, J. Y., Jeon, H. Y., Yang, H. K., Lee, K. J., Han, Y., . . . Ahn, K. (2017). Prevalence of Immediate-Type Food Allergy in Korean Schoolchildren in 2015: A Nationwide, Population-based Study. *Allergy Asthma Immunol Res*, 9(5), 410–416. doi:10.4168/aaair.2017.9.5.410
- Kim, T. H., Yoon, S. H., Lee, S. Y., Choi, Y. H., Park, C. M., Kang, H. R., & Cho, S. H. (2018). Biphasic and protracted anaphylaxis to iodinated contrast media. *Eur Radiol*, 28(3), 1242–1252. doi:10.1007/s00330-017-5052-0
- Kleine-Tebbe, J., Jappe, U., & Brans, R. (2018). Allergene. In L. Klimek, C. Vogelberg, & T. Werfel (Eds.), *Weißbuch Allergie in Deutschland*.
- Kleine-Tebbe, J., Ollert, M., Radauer, C., & Jakob, T. (2015). Einführung in die molekulare Allergologie: Proteinfamilien, Datenbanken und potenzieller Nutzen. In J. Kleine-Tebbe & T. Jakob (Eds.), *Molekulare Allergiediagnostik*. Berlin, Heidelberg Springer.
- Knecht, B., Lohmüller, J., & Telschow, C. (2019). Ergänzende statistische Übersicht. In U. Schwabe, D. Paffrath, W. Ludwig, & J. Klauber (Eds.), *Arzneiverordnungs-Report 2019*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Ko, B. S., Kim, W. Y., Ryoo, S. M., Ahn, S., Sohn, C. H., Seo, D. W., . . . Kim, T. B. (2015). Biphasic reactions in patients with anaphylaxis treated with corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 115(4), 312–316. doi:10.1016/j.anai.2015.07.015

- Kounis, N. G., Koniari, I., Tsigkas, G., Soufras, G. D., Chourdakis, E., Davlourous, P., & Hahalis, G. (2019). Exercise-induced anaphylaxis, food-dependent exercise-induced anaphylaxis, cholinergic urticaria and Kounis syndrome. *Neth J Med*, 77(1), 38–39. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30774109>
- Kozma, G. T., Shimizu, T., Ishida, T., & Szebeni, J. (2020). Anti-PEG antibodies: Properties, formation, testing and role in adverse immune reactions to PEGylated nano-biopharmaceuticals. *Adv Drug Deliv Rev*, 154–155, 163–175. doi:10.1016/j.addr.2020.07.024
- Kraft, M., Dölle-Bierke, S., Renaudin, J. M., Rueff, F., Scherer Hofmeier, K., Treudler, R., ... Worm, M. (2021). Wheat Anaphylaxis in Adults Differs from Reactions to Other Types of Food. *J Allergy Clin Immunol Pract*. (published online ahead of print) doi:10.1016/j.jaip.2021.03.037
- Kraft, M., Dölle-Bierke, S., Turner, P. J., Muraro, A., Fernandez-Rivas, M., Grabenhenrich, L., & Worm, M. (2020). EAACI Task force Clinical epidemiology of anaphylaxis: experts' perspective on the use of adrenaline autoinjectors in Europe. *Clin Transl Allergy*, 10, 12. doi:10.1186/s13601-020-00317-y
- Kraft, M., Gebauer, J., Dölle-Bierke, S., & Worm, M. (2021). Usefulness of an artificial neural network to assess anaphylaxis severity. *Allergy*, 76(4), 1244–1246. doi:10.1111/all.14560
- Kraft, M., Knop, M. P., Renaudin, J. M., Scherer Hofmeier, K., Pfohler, C., Bilo, M. B., ... Network for Online Registration of, A. (2020). Secondary prevention measures in anaphylaxis patients: Data from the anaphylaxis registry. *Allergy*, 75(4), 901–910. doi:10.1111/all.14069
- Kraft, M., Renaudin, J. M., Ensina, L. F., Kleinheinz, A., Bilo, M. B., Hofmeier, K. S., ... Worm, M. (2021). Anaphylaxis to vaccination and polyethylene glycol (PEG): A perspective from the European Anaphylaxis Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. doi:10.1111/jdv.17327
- Kraft, M., Scherer Hofmeier, K., Rueff, F., Pfohler, C., Renaudin, J. M., Bilo, M. B., ... Worm, M. (2020). Risk Factors and Characteristics of Biphasic Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 8(10), 3388–3395.e6. doi:10.1016/j.jaip.2020.07.036

- Lee, S., Bellolio, M. F., Hess, E. P., & Campbell, R. L. (2014). Predictors of biphasic reactions in the emergency department for patients with anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2(3), 281–287. doi:10.1016/j.jaip.2014.01.012
- Lee, S., Bellolio, M. F., Hess, E. P., Erwin, P., Murad, M. H., & Campbell, R. L. (2015). Time of Onset and Predictors of Biphasic Anaphylactic Reactions: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 3(3), 408–416 e401–402. doi:10.1016/j.jaip.2014.12.010
- Lee, S., Hess, E. P., Lohse, C., Gilani, W., Chamberlain, A. M., & Campbell, R. L. (2017). Trends, characteristics, and incidence of anaphylaxis in 2001–2010: A population-based study. *J Allergy Clin Immunol*, 139(1), 182–188 e182. doi:10.1016/j.jaci.2016.04.029
- Lee, S., Peterson, A., Lohse, C. M., Hess, E. P., & Campbell, R. L. (2017). Further Evaluation of Factors That May Predict Biphasic Reactions in Emergency Department Anaphylaxis Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 5(5), 1295–1301. doi:10.1016/j.jaip.2017.07.020
- Lemke, A., Kraft, M., Roth, K., Riedel, R., Lammerding, D., & Hauser, A. E. (2016). Long-lived plasma cells are generated in mucosal immune responses and contribute to the bone marrow plasma cell pool in mice. *Mucosal Immunol*, 9(1), 83–97. doi:10.1038/mi.2015.38
- Lertnawapan, R., & Maek-a-nantawat, W. (2011). Anaphylaxis and biphasic phase in Thailand: 4-year observation. *Allergol Int*, 60(3), 283–289. doi:10.2332/allergolint.10-OA-0256
- Liu, F. C., Chiou, H. J., Kuo, C. F., Chung, T. T., & Yu, H. P. (2017). Epidemiology of Anaphylactic Shock and its Related Mortality in Hospital Patients in Taiwan: A Nationwide Population-Based Study. *Shock*, 48(5), 525–531. doi:10.1097/SHK.0000000000000899
- Liu, X., Lee, S., Lohse, C. M., Hardy, C. T., & Campbell, R. L. (2020). Biphasic Reactions in Emergency Department Anaphylaxis Patients: A Prospective Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 8(4), 1230–1238. doi:10.1016/j.jaip.2019.10.027
- Lyons, S. A., Burney, P. G. J., Ballmer-Weber, B. K., Fernandez-Rivas, M., Barreales, L., Clausen, M., . . . Le, T. M. (2019). Food Allergy in Adults: Substantial

Variation in Prevalence and Causative Foods Across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 7(6), 1920–1928.e11. doi:10.1016/j.jaip.2019.02.044

Maslow, A. (1943). A Theory of Human Motivation. . *Psychological Review*, 50(4), 370–396.

McNeil, B. D., Pundir, P., Meeker, S., Han, L., Udem, B. J., Kulka, M., & Dong, X. (2015). Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature*, 519(7542), 237–241. doi:10.1038/nature14022

Mehr, S., Liew, W. K., Tey, D., & Tang, M. L. (2009). Clinical predictors for biphasic reactions in children presenting with anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*, 39(9), 1390–1396. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03276.x

Meixiong, J., Anderson, M., Limjunyawong, N., Sabbagh, M. F., Hu, E., Mack, M. R., . . . Dong, X. (2019). Activation of Mast-Cell-Expressed Mas-Related G-Protein-Coupled Receptors Drives Non-histaminergic Itch. *Immunity*, 50(5), 1163–1171 e1165. doi:10.1016/j.immuni.2019.03.013

Mueller, H. L. (1959). Further experiences with severe allergic reactions to insect stings. *N Engl J Med*, 261, 374–377. doi:10.1056/NEJM195908202610803

Münkler, H. (2010). Strategien der Sicherung: Welten der Sicherheit und Kulturen des Risikos. Therotische Perspektiven. In H. Münkler, M. Bohlender, & S. Meurer (Eds.), *Sicherheit und Risiko: Über den Umgang mit Gefahr im 21. Jahrhundert*. Bielefeld: transcript Verlag.

Muraro, A., Dreborg, S., Halken, S., Host, A., Niggemann, B., Aalberse, R., . . . Zeiger, R. S. (2004). Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part II. Evaluation of methods in allergy prevention studies and sensitization markers. Definitions and diagnostic criteria of allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol*, 15(3), 196-205. doi:10.1111/j.1399-3038.2004.00128.x

Muraro, A., Halken, S., Arshad, S. H., Beyer, K., Dubois, A. E., Du Toit, G., . . . Anaphylaxis Guidelines, G. (2014). EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy*, 69(5), 590-601. doi:10.1111/all.12398

Muraro, A., Roberts, G., Worm, M., Bilo, M. B., Brockow, K., Fernandez Rivas, M., . . . Anaphylaxis Guidelines, G. (2014). Anaphylaxis: guidelines from the

European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 69(8), 1026–1045. doi:10.1111/all.12437

- Orhan, F., Canitez, Y., Bakirtas, A., Yilmaz, O., Boz, A. B., Can, D., . . . Yuksel, H. (2011). Anaphylaxis in Turkish children: a multi-centre, retrospective, case study. *Clin Exp Allergy*, 41(12), 1767–1776. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03859.x
- Oropeza, A. R., Bindslev-Jensen, C., Broesby-Olsen, S., Kristensen, T., Moller, M. B., Vestergaard, H., . . . Mortz, C. G. (2017). Patterns of anaphylaxis after diagnostic workup: A follow-up study of 226 patients with suspected anaphylaxis. *Allergy*, 72(12), 1944–1952. doi:10.1111/all.13207
- Panchal, A. R., Bartos, J. A., Cabanas, J. G., Donnino, M. W., Drennan, I. R., Hirsch, K. G., . . . Advanced Life Support Writing, G. (2020). Part 3: Adult Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, 142(16\_suppl\_2), S366-S468. doi:10.1161/CIR.0000000000000916
- Panesar, S. S., Javad, S., de Silva, D., Nwaru, B. I., Hickstein, L., Muraro, A., . . . Anaphylaxis, G. (2013). The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy*, 68(11), 1353–1361. doi:10.1111/all.12272
- Pilkington, S. M., Barron, M. J., Watson, R. E. B., Griffiths, C. E. M., & Bulfone-Paus, S. (2019). Aged human skin accumulates mast cells with altered functionality that localize to macrophages and vasoactive intestinal peptide-positive nerve fibres. *Br J Dermatol*, 180(4), 849–858. doi:10.1111/bjd.17268
- Poachanukoon, O., & Paopairochanakorn, C. (2006). Incidence of anaphylaxis in the emergency department: a 1-year study in a university hospital. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 24(2–3), 111–116. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17136875>
- Porebski, G., Kwiecien, K., Pawica, M., & Kwitniewski, M. (2018). Mas-Related G Protein-Coupled Receptor-X2 (MRGPRX2) in Drug Hypersensitivity Reactions. *Front Immunol*, 9, 3027. doi:10.3389/fimmu.2018.03027
- Pourmand, A., Robinson, C., Syed, W., & Mazer-Amirshahi, M. (2018). Biphasic anaphylaxis: A review of the literature and implications for emergency

management. *Am J Emerg Med*, 36(8), 1480–1485.  
doi:10.1016/j.ajem.2018.05.009

Przybilla, B. e. a. (2011). Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) und der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI).

Raulf, M. (2020). Current state of occupational latex allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 20(2), 112–116. doi:10.1097/ACI.0000000000000611

Reber, L. L., Marichal, T., & Galli, S. J. (2012). New models for analyzing mast cell functions in vivo. *Trends Immunol*, 33(12), 613–625.  
doi:10.1016/j.it.2012.09.008

Reber, L. L., Sibilano, R., Starkl, P., Roers, A., Grimbaldston, M. A., Tsai, M., . . . Galli, S. J. (2017). Imaging protective mast cells in living mice during severe contact hypersensitivity. *JCI Insight*, 2(9).  
doi:10.1172/jci.insight.92900

Reese, I., Schafer, C., Kleine-Tebbe, J., Ahrens, B., Bachmann, O., Ballmer-Weber, B., . . . Worm, M. (2018). Non-celiac gluten/wheat sensitivity (NCGS)-a currently undefined disorder without validated diagnostic criteria and of unknown prevalence: Position statement of the task force on food allergy of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI). *Allergo J Int*, 27(5), 147–151. doi:10.1007/s40629-018-0070-2

Ricci, G., Andreozzi, L., Cipriani, F., Giannetti, A., Gallucci, M., & Caffarelli, C. (2019). Wheat Allergy in Children: A Comprehensive Update. *Medicina (Kaunas)*, 55(7). doi:10.3390/medicina55070400

Ring, J., Behrendt, H. (1999). Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. Classification and pathophysiology. *Clin Rev Allergy Immunol*, 17(4), 387–99.  
doi:10.1007/BF02737644

Ring, J., Beyer, K., Biedermann, T., Bircher, A., Duda, D., Fischer, J., . . . Brockow, K. (2014). Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis:

S2 Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Association of German Allergologists (AeDA), the Society of Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the Austrian Society for Allergology and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI), the German Society of Pharmacology (DGP), the German Society for Psychosomatic Medicine (DGPM), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE) and the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB). *Allergo J Int*, 23(3), 96–112. doi:10.1007/s40629-014-0009-1

- Ring, J., & Messmer, K. (1977). Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet*, 1(8009), 466–469. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/65572>
- Rohacek, M., Edenhofer, H., Bircher, A., & Bingisser, R. (2014). Biphasic anaphylactic reactions: occurrence and mortality. *Allergy*, 69(6), 791–797. doi:10.1111/all.12404
- Roman-Carrasco, P., Lieder, B., Somoza, V., Ponce, M., Szepefalusi, Z., Martin, D., . . . Swoboda, I. (2019). Only alpha-Gal bound to lipids, but not to proteins, is transported across enterocytes as an IgE-reactive molecule that can induce effector cell activation. *Allergy*, 74(10), 1956–1968. doi:10.1111/all.13873
- Rueff, F., Dugas-Breit, S., Bauer, C., Placzek, M., & Przybilla, B. (2006). [Mastocytosis – clinical picture and diagnosis]. *Dtsch Med Wochenschr*, 131(28–29), 1616–1621. doi:10.1055/s-2006-947809
- Rueff, F., Przybilla, B., Bilo, M. B., Muller, U., Scheipl, F., Aberer, W., . . . Wuthrich, B. (2009). 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*, 124(5), 1047–1054. doi:10.1016/j.jaci.2009.08.027

- Sampson, H. A. (2003). Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics*, 111(6 Pt 3), 1601–1608.m  
Retrieved fro<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12777599>
- Sampson, H. A., Munoz-Furlong, A., Campbell, R. L., Adkinson, N. F., Jr., Bock, S. A., Branum, A., . . . Decker, W. W. (2006). 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. *J Allergy Clin Immunol*, 117(2), 391–397. doi:10.1016/j.jaci.2005.12.1303
- Scarpone, R., Oestmann, E., Kraft, M., & Worm, M. (2020). Good tolerability when switching from an aqueous ultra-rush Hymenoptera venom immunotherapy to a depot preparation. *Allergy*, 75(7), 1800–1802. doi:10.1111/all.14227
- Schafer, T., Bauer, C. P., Beyer, K., Bufe, A., Friedrichs, F., Gieler, U., . . . Muche-Borowski, C. (2014). S3-Guideline on allergy prevention: 2014 update: Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ). *Allergo J Int*, 23(6), 186–199. doi:10.1007/s40629-014-0022-4
- Scherf, K. A., Brockow, K., Biedermann, T., Koehler, P., & Wieser, H. (2016). Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*, 46(1), 10–20. doi:10.1111/cea.12640
- Shaker, M. S., Schwartz, J., & Ferguson, M. (2017). An update on the impact of food allergy on anxiety and quality of life. *Curr Opin Pediatr*, 29(4), 497–502. doi:10.1097/MOP.0000000000000509
- Shimabukuro, T. T., Cole, M., & Su, J. R. (2021). Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021. *JAMA*, 325(11), 1101–1102. doi:10.1001/jama.2021.1967
- Simons, F. E., Arduzzo, L. R., Bilo, M. B., El-Gamal, Y. M., Ledford, D. K., Ring, J., . . . World Allergy, O. (2011). World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J*, 4(2), 13–37. doi:10.1097/WOX.0b013e318211496c

- Soller, L., Fragapane, J., Ben-Shoshan, M., Harrington, D. W., Alizadehfar, R., Joseph, L., . . . Clarke, A. E. (2011). Possession of epinephrine auto-injectors by Canadians with food allergies. *J Allergy Clin Immunol*, 128(2), 426–428. doi:10.1016/j.jaci.2011.05.015
- Stark, B. J., & Sullivan, T. J. (1986). Biphasic and protracted anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*, 78(1 Pt 1), 76–83. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3722636>
- Suzuki, R., Leach, S., Liu, W., Ralston, E., Scheffel, J., Zhang, W., . . . Rivera, J. (2014). Molecular editing of cellular responses by the high-affinity receptor for IgE. *Science*, 343(6174), 1021–1025. doi:10.1126/science.1246976
- Tejedor-Alonso, M. A., Moro-Moro, M., & Mugica-Garcia, M. V. (2015). Epidemiology of Anaphylaxis: Contributions From the Last 10 Years. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 25(3), 163–175; quiz follow 174–165. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26182682>
- Tejedor-Alonso, M. A., Moro Moro, M., Mugica Garcia, M. V., Esteban Hernandez, J., Rosado Ingelmo, A., Vila Albelda, C., . . . Hernandez Merino, A. (2012). Incidence of anaphylaxis in the city of Alcorcon (Spain): a population-based study. *Clin Exp Allergy*, 42(4), 578–589. doi:10.1111/j.1365-2222.2012.03930.x
- Tordesillas, L., Goswami, R., Benede, S., Grishina, G., Dunkin, D., Jarvinen, K. M., . . . Berin, M. C. (2014). Skin exposure promotes a Th2-dependent sensitization to peanut allergens. *J Clin Invest*, 124(11), 4965–4975. doi:10.1172/JCI75660
- Trendelenburg, V., Ahrens, B., Wehrmann, A. K., Kalb, B., Niggemann, B., & Beyer, K. (2013). Peanut allergen in house dust of eating area and bed—a risk factor for peanut sensitization? *Allergy*, 68(11), 1460–1462. doi:10.1111/all.12226
- Turner, P. J., Gowland, M. H., Sharma, V., Ierodiakonou, D., Harper, N., Garcez, T., . . . Boyle, R. J. (2015). Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J Allergy Clin Immunol*, 135(4), 956–963 e951. doi:10.1016/j.jaci.2014.10.021

- Turner, P. J., Jerschow, E., Umasunthar, T., Lin, R., Campbell, D. E., & Boyle, R. J. (2017). Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 5(5), 1169–1178. doi:10.1016/j.jaip.2017.06.031
- Umasunthar, T., Leonardi-Bee, J., Turner, P. J., Hodes, M., Gore, C., Warner, J. O., & Boyle, R. J. (2015). Incidence of food anaphylaxis in people with food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*, 45(11), 1621–1636. doi:10.1111/cea.12477
- Valent, P., Akin, C., & Metcalfe, D. D. (2017). Mastocytosis: 2016 updated WHO classification and novel emerging treatment concepts. *Blood*, 129(11), 1420–1427. doi:10.1182/blood-2016-09-731893
- Vetander, M., Helander, D., Flodstrom, C., Ostblom, E., Alfven, T., Ly, D. H., ... Wickman, M. (2012). Anaphylaxis and reactions to foods in children—a population-based case study of emergency department visits. *Clin Exp Allergy*, 42(4), 568–577. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03954.x
- Vetander, M., Protudjer, J. L., Lilja, G., Kull, I., Hedlin, G., van Hage, M., ... Wickman, M. (2016). Anaphylaxis to foods in a population of adolescents: incidence, characteristics and associated risks. *Clin Exp Allergy*, 46(12), 1575–1587. doi:10.1111/cea.12842
- Vinagre-Aragon, A., Zis, P., Grunewald, R. A., & Hadjivassiliou, M. (2018). Movement Disorders Related to Gluten Sensitivity: A Systematic Review. *Nutrients*, 10(8). doi:10.3390/nu10081034
- Wang, Y., Allen, K. J., Suaini, N. H. A., McWilliam, V., Peters, R. L., & Koplin, J. J. (2019). The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: A systematic review. *Allergy*, 74(6), 1063–1080. doi:10.1111/all.13732
- Weiß, C. (1999). Studententypen. In C. Weiß (Ed.), *Basiswissen Medizinische Statistik*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Wernersson, S., & Pejler, G. (2014). Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol*, 14(7), 478–494. doi:10.1038/nri3690
- Wittenberg, M., Nassiri, M., Francuzik, W., Lehmann, K., Babina, M., & Worm, M. (2017). Serum levels of 9alpha,11beta-PGF2 and apolipoprotein A1 achieve high predictive power as biomarkers of anaphylaxis. *Allergy*, 72(11), 1801–1805. doi:10.1111/all.13176

- Wong, G. K., & Krishna, M. T. (2013). Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: is wheat unique? *Curr Allergy Asthma Rep*, 13(6), 639–644. doi:10.1007/s11882-013-0388-2
- Worm, M., Eckermann, O., Dölle, S., Aberer, W., Beyer, K., Hawranek, T., . . . Rueff, F. (2014). Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int*, 111(21), 367–375. doi:10.3238/arztebl.2014.0367
- Worm, M., Francuzik, W., Renaudin, J. M., Bilo, M. B., Cardona, V., Scherer Hofmeier, K., . . . Dölle, S. (2018). Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy*, 73(6), 1322–1330. doi:10.1111/all.13380
- Worm, M., Moneret-Vautrin, A., Scherer, K., Lang, R., Fernandez-Rivas, M., Cardona, V., . . . Grabenhenrich, L. B. (2014). First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy*, 69(10), 1397–1404. doi:10.1111/all.12475
- Yang, M. S., Kim, J. Y., Kim, B. K., Park, H. W., Cho, S. H., Min, K. U., & Kang, H. R. (2017). True rise in anaphylaxis incidence: Epidemiologic study based on a national health insurance database. *Medicine (Baltimore)*, 96(5), e5750. doi:10.1097/MD.00000000000005750
- Zuberbier, T., Aberer, W., Asero, R., Abdul Latiff, A. H., Baker, D., Ballmer-Weber, B., . . . Wao. (2018). The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*, 73(7), 1393–1414. doi:10.1111/all.13397

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit und auf meinem Weg bis hierhin unterstützt haben, bedanken.

Insbesondere danke ich Dr. Wojciech Francuzik, Dr. Diana Willmes, Dr. Kristin Franke, Dennis Ernst, Dr. Davender Redhu, Dr. Kristijan Pažur, Josefine Grünhagen, Prof. Guido Heine, Dr. Elsbeth Oestmann, PD Dr. Linus Grabenhenrich und Dr. Magda Babina für die unzähligen Ratschläge, Hinweise und Ideen. Den Mitgliedern der Berliner Regionalgruppe des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (AeDA) und des Comprehensive Allergy Center Charité (CACCC) sowie den KollegInnen aus der Arbeitsgruppe von Prof. Maurer bin ich für den regen allergologischen und wissenschaftlichen Austausch verbunden.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Menschen, die das Anaphylaxie Register zum Leben erweckt haben und am Leben halten, bedanken. Hierbei gilt mein besonderer Dank Dr. Sabine Dölle-Bierke für ihre unermüdliche Arbeit am Register und für ihren freundlichen Rat und die persönliche Unterstützung. Bei den PatientInnen (und ihren Eltern) möchte ich mich für ihre Geschichten, aus denen wir lernen können, bedanken. Den MitarbeiterInnen der Zentren danke ich für die Mühe, diese Daten an das Anaphylaxie Register zu melden, und den KoautorInnen meiner Publikationen danke ich für die Hilfe, diese zu analysieren und zu verstehen.

Mein besonderer Dank gilt meinem liebsten Koautor, meinem Mann Johannes Gebauer, für die technische, sprachliche und persönliche Unterstützung bei meiner Arbeit.

Für die Einleitung in die exzellente klinische Dermatologie bin ich insbesondere Prof. Alexander Nast und Prof. Thomas Werfel verbunden. Prof. Kamran Ghoreschi danke ich für die Unterstützung dieser Habilitation.

Abschließend möchte ich mich bei drei besonderen Frauen bedanken, denen ich auf meinem Weg begegnet bin und denen ich auf verschiedenen Ebenen ganz viel verdanke: Prof. Bettina Wedi, die mir gezeigt hat, dass die Allergologie, trotz aller Widersprüche, logisch ist, und meine Begeisterung und Liebe für dieses Fach dadurch erweckt hat, Prof. Anja Hauser, meiner Doktormutter, für das Einführen in die Welt der Wissenschaft und die immer wieder laut artikulierte Bestätigung, dass ich in diese Welt gehöre, und Prof. Margitta Worm:

Bei Ihnen bedanke ich mich nicht nur für das Offensichtliche: dass Sie mit unglaublicher Energie das Anaphylaxie Register geschaffen und es mir zur Verfügung gestellt haben, sodass ich durch Datenauswertungen davon lernen und diese Arbeit schreiben konnte. Als ich meine Arbeit in Ihrer Arbeitsgruppe vor 5 Jahren begonnen habe, dachte ich: Mit 30 ändert man sich nicht mehr. Inzwischen wurde ich eines Besseren gelehrt. Dafür, wie Sie mich als Ärztin und Menschen geprägt haben, möchte ich Ihnen herzlich danken.

## **Erklärung**

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....  
Datum

.....  
Unterschrift