

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

DISSERTATION

Anaphylaxie-

Ein retrospektiver Vergleich der Daten zweier Netzwerke 2010 - 2017.

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Juliane Henriette Goldmann, geb. Schulz

aus Berlin [geb. Altdöbern]

Datum der Promotion: 25.11.2022

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1 Abstract	10
2 Einleitung	14
2.1 Epidemiologie der Anaphylaxie	14
2.2 Symptome der Anaphylaxie	15
2.3 Pathophysiologische Grundlagen von Überempfindlichkeitsreaktionen	17
2.4 Diagnostik der Anaphylaxie	18
2.4.1 Prick-Test und Prick-to-Prick-Test	19
2.4.2 Intrakutantest	20
2.4.3 IgE-Bestimmungen/ in-vitro-Testungen	20
2.4.4 Tryptase	21
2.4.5 Basophilenaktivierungstest (BAT)	22
2.4.6 Provokation	23
2.5 Therapie der Anaphylaxie	24
2.5.1 Prophylaxe	24
2.5.2 Karenz und Schulung	24
2.5.3 Akuttherapie	27
2.6 Nutzen von Patientenregistern	29
2.6.1 Das französische und deutsche Anaphylaxieregister	29
2.6.2 RAV	29
2.6.3 NORA	30
2.6.4 Grenzen von Registern	30
2.6.5 Ziel der Arbeit	31
3 Methodik	32
3.1 Datenquellen	32
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	32

3.3	Aufbau der Fragebögen	33
3.3.1	Fragebogen RAV	33
3.3.2	Fragebogen NORA	34
3.4	Statistische Auswertung der Daten	36
3.5	Evaluation der eingegebenen Daten	37
4	Ergebnisse	38
4.1	Reaktionszeiträume und Verteilung	38
4.2	Beschreibung der Patientengruppen	39
4.2.1	Alter	39
4.2.2	Geschlechtsverteilung	42
4.3	Reaktionsdaten	45
4.3.1	Auslöser	45
4.3.2	Symptome und Schweregrad der Reaktion	52
4.3.3	Ort der Reaktion	55
4.3.4	Zeit bis zur Reaktion und Korrelation zum Schweregrad	57
4.3.5	Wiederholungsreaktionen und biphasische Reaktionen	59
4.3.6	Kofaktoren und Nebendiagnosen	61
4.3.7	Diagnostik	64
4.3.8	Akuttherapie	68
4.3.9	Nachsorge/ Versorgung mit Notfallmedikamenten	73
5	Diskussion/ Auswertung	76
5.1	Reaktionszeiträume und Verteilung, Prävalenz	76
5.2	Beschreibung der Patientengruppen	77
5.2.1	Alter	77
5.2.2	Geschlechterverteilung	78
5.3	Reaktionsdaten	79
5.3.1	Auslöser	79
5.3.2	Schweregrad und Symptome der Reaktion	81
5.3.3	Ort der Reaktion	83

5.3.4	Zeitraum bis zur Reaktion und Schweregrad.....	83
5.3.5	Wiederholungsreaktionen und biphasische Reaktionen.....	84
5.3.6	Kofaktoren und Nebendiagnosen	85
5.3.7	Diagnostik	87
5.3.8	Akuttherapie.....	89
5.3.9	Nachsorge/ Versorgung mit Notfallmedikamenten	92
6	Zusammenfassung.....	94
7	Literaturverzeichnis	96
8	Eidesstattliche Versicherung	107
9	Lebenslauf.....	109
10	Danksagungen	111

Abbildungsverzeichnis

Diagramm 1: Altersgruppen der gemeldeten Patienten von RAV und NORA im Vergleich. * $p \leq 0,05$	39
Diagramm 2: Altersgruppen gemeldeter Patienten aus RAV und NORA im Vergleich. * $p \leq 0,05$	41
Diagramm 3: Altersverteilung (Boxplot) der gemeldeten Patienten von RAV und NORA. * $p \leq 0,05$	42
Diagramm 4: Geschlechterverteilung der gemeldeten Patienten von RAV und NORA im Vergleich. * $p \leq 0,05$	43
Diagramm 5: Altersgruppen in Bezug auf das Geschlecht der gemeldeten Patienten von RAV und NORA im Vergleich. * $p \leq 0,05$	44
Diagramm 6: Verteilung der Auslöser im RAV und NORA gemeldeter Patienten. * $p \leq 0,05$	46
Diagramm 7: Vergleich der Hauptauslösergruppen in Bezug zu den Altersgruppen von in RAV und NORA gemeldeten Patienten. * $p \leq 0,05$	47
Diagramm 8: Vergleich von Nahrungsmittelallergenen als Auslöser einer Anaphylaxie zwischen den Daten von RAV und NORA. * $p \leq 0,05$	51
Diagramm 9: Auslösergruppen auf Jahre verteilt/ Fälle pro Jahr im Vergleich (RAV – NORA)	52
Diagramm 10: Organmanifestationen der gemeldeten Fälle von RAV und NORA im Vergleich. * $p \leq 0,05$	53
Diagramm 11: Gradeinteilung von im RAV und NORA gemeldeten Reaktionen im Vergleich. * $p \leq 0,05$	55
Diagramm 12: Reaktionsorte der Anaphylaxie im Vergleich der Daten von RAV und NORA. * $p \leq 0,05$	56
Diagramm 13: Zeit zwischen Allergenkontakt und Reaktion der gemeldeten Patienten bei RAV und NORA im Vergleich. * $p \leq 0,05$	58
Diagramm 14: Wiederholungsreaktionen der gemeldeten Patienten von RAV und NORA im Vergleich. * $p \leq 0,05$	60
Diagramm 15: Verteilung der Häufigkeit biphasischer Reaktionen in RAV und NORA. * $p \leq 0,05$	61

Diagramm 16: Kofaktoren der gemeldeten Patienten von RAV und NORA im Vergleich. * $p \leq 0,05$	62
Diagramm 17: Vergleich Nebenerkrankungen der Daten im RAV und NORA gemeldeter Patienten im Vergleich . * $p \leq 0,05$	64
Diagramm 18: Angewandte diagnostische Methoden der gemeldeten Patienten von RAV und NORA im Vergleich. * $p \leq 0,05$	65
Diagramm 19: Häufigkeit der eingesetzten Diagnostik von gemeldeten Patienten von RAV und NORA im Vergleich. * $p \leq 0,05$	67
Diagramm 20: Therapiedurchführung bei gemeldeten Patienten in RAV und NORA im Vergleich. * $p \leq 0,05$	69
Diagramm 21: Eingesetzte Medikamente der Akuttherapie durch Fachpersonal (Gesamtfallzahl) von gemeldeten Patienten bei RAV und NORA im Vergleich. * $p \leq 0,05$	72
Diagramm 22: Angewendete Medikamente in der Akuttherapie durch Laien bei gemeldeten Patienten von RAV und NORA (Gesamtfallzahl). * $p \leq 0,05$	73
Diagramm 23: Nachsorge der gemeldeten Patienten in RAV und NORA im Vergleich. * $p \leq 0,05$	74
Diagramm 24: Verschriebene Notfallmedikamente in der Nachbehandlung der gemeldeten Patienten von RAV und NORA im Vergleich. * $p \leq 0,05$	75

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Schweregradeinteilung nach Ring& Meißner [5, 8].....	16
Tabelle 2: Zahl der Fälle der gemeldeten Patienten von RAV und NORA nach Jahren	38
Tabelle 3: Geschlechter und Altersgruppen RAV und NORA im Vergleich.....	43
Tabelle 4: Nahrungsmittelgruppen als Auslöser einer Anaphylaxie vergleichend zwischen den Daten von RAV und NORA.....	49
Tabelle 5: Zeit bis zum Reaktionseintritt in Bezug zum Schweregrad der Reaktion der gemeldeten Patienten in RAV und NORA.....	59
Tabelle 6: Aufschlüsselung Fachkräfte.....	69
Tabelle 7: Aufschlüsselung Laienhelfer*in.....	70
Tabelle 8: Verteilung Notfallmedikamente in der Behandlung durch Fachpersonal (Gesamtfallzahl)	71

Abkürzungsverzeichnis

NORA	-	Network for Online-Registration of Anaphylaxis
RAV	-	Réseau d'Allergo-Vigilance
e.g.	-	exempli gratia
bzw.	-	beziehungsweise
bspw.	-	beispielsweise
z.B.	-	zum Beispiel
IgG	-	Immunglobulin G
IgM	-	Immunglobulin M
IgE	-	Immunglobulin E
BAT	-	Basophilenaktivierungstest
PAF	-	plättchenaktivierender Faktor
sIgE	-	spezifisches Immunglobulin E
etc.	-	et cetera
SCIT	-	subkutane Immuntherapie
SLIT	-	sublinguale Immuntherapie
mg	-	Milligramm
kg	-	Kilogramm
Mio.	-	Millionen
IBM	-	International Business Machines Corporation
GIT	-	Gastrointestinaltrakt
RT	-	Respirationstrakt

KVS	-	Kardiovaskuläres System
KHK	-	Koronare Herzkrankheit
COPD	-	chronic obstructive pulmonary disease
IDR	-	intradermaler Hauttest
atop. Dermat.	-	atopische Dermatitis
HK-Erkrankungen	-	Herz-Kreislauf-Erkrankungen
Nahrungsmitt.-All.	-	Nahrungsmittelallergien
SD-Erkrankungen	-	Schilddrüsen-Erkrankungen
chron.	-	chronische
inhal.	-	inhalativ
i.v.	-	intravenös
et al.	-	et alii

1 Abstract

Einleitung: Als Anaphylaxie bezeichnet man eine „akute systemische Reaktion mit den Symptomen einer allergischen Sofortreaktion, die den gesamten Organismus erfassen kann und potenziell lebensbedrohlich ist“ [1]. Für Europa können Inzidenzraten von 1,5 bis 7,9 Personen pro 100.000 Einwohner angegeben werden. Die Symptomvarianz der Anaphylaxie ist je nach Schweregrad sehr breit und kann die Haut, den Gastrointestinaltrakt, das Kardiovaskulärsystem und den Respirationstrakt betreffen und sogar tödlich verlaufen.

Bisher gibt es nur begrenzte länderübergreifende Daten, welche Aufschluss über länderspezifische Unterschiede oder länderübergreifende Gemeinsamkeiten geben. Anaphylaxieregister spielen in der Erfassung solcher Daten eine wichtige Rolle.

Methode: In dieser Arbeit erfolgte eine vergleichende Auswertung der Daten von 2010 bis 2017 des NORA (Register für den deutschsprachigen Raum) und des RAV (Register für den französischsprachigen Raum) unter anderem bezüglich Auslöser, Behandlung, Symptomen sowie der Alters- und Geschlechterverteilung.

Ergebnisse: Zwischen 2010 und 2017 konnten im RAV 1.086 Fälle und in NORA 6.466 Fälle von anaphylaktischen Reaktionen registriert werden, wobei der Anteil von Reaktionen bei Kindern und Jugendlichen bei 24,7 % (NORA) bzw. 41,8 % (RAV) lag. Als Hauptauslöser wurden Nahrungsmittel mit 69,8% im RAV und Insekten mit 42,5% bei NORA genannt. In beiden Populationen war das häusliche Umfeld der am häufigsten angegebene Reaktionsort, bei gleichzeitig deutlich höherem Anteil im RAV (RAV 41,3%, NORA 21,5%). Die meisten Reaktionen fanden zudem innerhalb von 10 Minuten nach Allergenexposition statt (RAV 54,1%, NORA 45,85%). Eine Behandlung der Reaktion war in 90,7% (RAV) bzw. 86,1% (NORA) der Fälle notwendig, wobei diese vor allem durch medizinisches Personal (RAV 61,5%, NORA 70,3%) durchgeführt wurde. Verabreicht wurden dabei Antihistaminika (RAV 37,4%, NORA 45,6%), Kortikosteroide (RAV 46,2%, NORA 45,5%) und/ oder Adrenalin (RAV 26%, NORA 10,5%). Eine Nachsorge mittels Notfallmedikamenten, Beratung bezüglich Allergenkarenz und/ oder Immuntherapie erfolgte in 96,6% (RAV), bzw. 87,5% (NORA).

Die statistische Analyse der Daten je nach Parameter mittels t-Test für unabhängige Stichproben und dem Chi-Quadrat-Test zeigte signifikante Unterschiede. So fanden

sich beispielsweise für Nahrungsmittel als Anaphylaxieauslöser vergleichbare Verteilungen für Hülsenfrüchte, Getreide und Gemüse, jedoch signifikante Unterschiede für tierische Produkte und Nüsse.

Schlussfolgerung: Daten aus unterschiedlichen europäischen Ländern in Registern wie dem RAV und NORA sind in Hinblick auf das länderübergreifende Verständnis der Anaphylaxie wichtig und sollten ausgebaut werden. Allerdings sind hierbei organisatorische und auch datenschutzrechtliche Barrieren zu berücksichtigen.

Background: An anaphylaxis is the „acute systemic reaction with symptoms of an allergic immediate reaction, that could include the whole body and is potentially life-threatening” [1]. In Europe the incidence rate is about 1,5 to 7,9 persons per 100.000 inhabitants. Symptoms vary a lot depending on the degree of severity and could affect the skin, the gastrointestinal tract, the cardiovascular system and the respiratory system and could be fatal.

So far there is little data that could give any information about country-specific differences or transnational similarities. Anaphylaxis registries are an important tool to get these information and to gain knowledge.

Methods: These thesis gives a comparison between the dates of NORA (anaphylaxis registry of the German speaking countries) and RAV (French speaking anaphylaxis registry) from 2010 to 2017 concerning differences and similarities of triggers, treatment, symptoms, age and gender distribution and other items.

Results: Between 2010 and 2017 there were 1.086 registered cases by RAV and 6.466 registered cases of anaphylaxis by NORA, whereby most reactions were registered in patients younger than 18 years (RAV 41,8%, NORA 24,7%). Most common triggers were food with 69,8% in RAV and insects with 42,5% in NORA. The majority of the reactions were home-related, although there was a higher percentage in RAV (RAV 41,3%, NORA 21,5%). Most reactions happened within 10 minutes after exposure to the allergen (RAV 54,1%, NORA 45,85%).

Treatment was necessary in 90,7% (RAV) and 86,1% (NORA) of the cases, provided that most were performed by medical staff (RAV 61,5%, NORA 70,3%). Most administered drugs were antihistamines (RAV 37,4%, NORA 45,6%), corticosteroides (RAV 46,2%, NORA 45,5%) and/ or adrenalin (RAV 26%, NORA 10,5%). Follow-up care in the form of emergency drugs, counselling of avoidance of the trigger and/ or immunotherapy was prescribed in 96,6% (RAV) and 87,5% (NORA).

Statistically there were some significant differences in some parts. An analysis was realized by unpaired t-test and Chi-Quadrat-Test. There were comparable results for food as trigger of anaphylaxis within the dates for legumes, cereals and vegetables, therefor there were significant differences in animal products and nuts.

Conclusion: Data from different European countries collected in anaphylaxis registries like RAV and NOVA is important to understand cross-border anaphylaxis better, hence they need to be developed further in the future. This however is related with a high amount of organizational and data-security-related work.

2 Einleitung

2.1 Epidemiologie der Anaphylaxie

In der heutigen westlichen Gesellschaft ist ein großer Teil der Bevölkerung von Allergien und damit verbundenen anaphylaktischen Reaktionen betroffen. Die Anaphylaxie wird als eine „akute systemische Reaktion mit den Symptomen einer allergischen Sofortreaktion, die den gesamten Organismus erfassen kann und potenziell lebensbedrohlich ist“ definiert [1]. Da hierbei multiple mögliche Symptome auftreten, ist eine einheitliche Definition nicht möglich [2]. Auslöser für eine Anaphylaxie ist der Kontakt mit bestimmten Stoffen (bspw. Nahrungsmittel, Medikamente, Insektengifte), durch die eine Immunantwort mit der Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen erfolgt [3].

Da es keine weltweit einheitlichen Daten zur Häufigkeit von anaphylaktischen Reaktionen gibt, können nur Wertebereiche für die Inzidenz angegeben werden. Für Europa werden Inzidenzraten zwischen 1,5 bis hin zu 7,9 Personen pro 100.000 Einwohnern pro Jahr angegeben [4]. Erschwerend kommt hinzu, dass es in der ICD-10-Kodierung keinen eigenen Code für die Anaphylaxie gibt. Somit werden oftmals die einzelnen Symptome und Symptomkomplexe verschlüsselt und eine Erfassung der genauen Fallzahl ist nicht möglich [5].

Studien zeigen, dass die Häufigkeit der Auslöser einer Anaphylaxie zwischen den Altersgruppen unterschiedlich sein ist. Im deutschsprachigen Raum sind Nahrungsmittel bei Kindern und Jugendlichen die häufigsten auslösenden Allergene, Erwachsene reagieren zumindest in Deutschland häufiger auf Insektenstiche und Medikamente [2]. In Bezug auf Allergene, Geschlechter- und Altersverteilung ergeben sich regionale Unterschiede [5].

Allergische Reaktionen können durch unterschiedliche Umstände begünstigt oder auch verstärkt werden. In einigen Fällen tritt eine Reaktion erst in Kombination des Allergens mit einem Kofaktor auf. Zu solchen Kofaktoren gehört die Einnahme bestimmter Medikamente (bspw. ASS, Beta-Blocker, ACE-Hemmer), psychologische oder auch körperliche Anstrengung, Infektionen, Alkohol- und Drogenkonsum [5, 6, 7].

Durch Register, die standardisiert Daten über anaphylaktische Reaktionen erfassen, hat sich die Datenlage (z.B. zu Auslösern und Kofaktoren) erweitert, mit dem Ziel die Therapie und Prävention der Anaphylaxie zu verbessern. Hierbei spielen in Europa besonders das RAV für den französischsprachigen Raum und das NORA für den deutschsprachigen Raum eine große Rolle.

Diese Arbeit untersucht vergleichend die Daten des französischen und deutschen Anaphylaxie-Registers retrospektiv in Bezug auf Auslöser, Umstände, Koerkrankungen, Symptome und Versorgung anaphylaktischer Reaktionen für die betreffenden demographischen Regionen.

2.2 Symptome der Anaphylaxie

Allergische Reaktionen können ein großes Spektrum von Symptomen aufweisen. Diese erstrecken sich von leichten Hautreaktionen (z.B. Urtikaria, Erythem) über gastrointestinale Symptome mit Übelkeit und Erbrechen, respiratorische Symptome mit Asthma bis zum Herz-Kreislaufversagen beim anaphylaktischen Schock.

Nach Ring & Meßmer werden, wie in Tabelle 1 zu sehen, vier Schweregrade einer allergischen Reaktion differenziert [5, 8]. Die Symptome der betreffenden Organe werden hier jeweils einem entsprechenden Schweregrad zugeordnet.

Eine Reaktion gemäß Grad 1 ist gekennzeichnet durch Hautsymptome wie Urtikaria, Flush und Pruritus und dem Auftreten von leichten Allgemeinsymptomen, wie Schwindel und Übelkeit.

Bei einer Reaktion entsprechend Grad 2 handelt es sich um eine ausgeprägte Allgemeinreaktion. Zusätzlich zu den Symptomen einer Grad-1-Reaktion kommen hier noch Tachykardien, Hypotension, Übelkeit und Dyspnoe hinzu. Somit handelt es sich hierbei nicht nur um eine Reaktion der Haut und der Schleimhäute, sondern auch um Symptome die den Respirationstrakt, den Gastrointestinaltrakt und das kardio-vaskuläre System betreffen.

Bei Grad 3 kommt es zu einer Steigerung der Symptome mit Vorhandensein von Bronchospasmen, Schleimhautödemen und einer Schocksymptomatik.

Grad 4 zeichnet sich durch die Aggravation aller bisher genannten Symptome bis hin zum Organversagen mit Herz-Kreislauf-Stillstand, im Sinne der Maximalvariante eines anaphylaktischen Schocks aus [9].

Tabelle 1: Klinische Schweregradeinteilung nach Ring& Meßmer [5, 8]

	Haut	Respirationstrakt	Gastrointestinaltrakt	Kardio- vaskulär
Grad 1	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem	-	-	-
Grad 2	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem	Rhinorrhö, Heiserkeit, Dyspnoe	Nausea, Krämpfe, Erbrechen	Tachykardie (Anstieg > 20/min), Hypotension (Abfall > 20mmHg systolisch), Arrhythmie
Grad 3	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem	Larynxödem, Bronchospasmus, Zyanose	Erbrechen, Defäkation	Schock
Grad 4	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem	Atemstillstand	Erbrechen, Defäkation	Kreislaufstillstand

Von Allergien abzugrenzen sind allgemeine Unverträglichkeiten oder Überempfindlichkeiten. Hierbei handelt es sich um nicht immunologisch vermittelte Reaktionen des Körpers. Dies kann beispielsweise bei kompletten Fehlen oder einer zu geringen Konzentration von bestimmten Enzymen, die für den Abbau einer biologisch wirksamen Substanz benötigt werden, der Fall sein (z.B. Laktase bei Laktoseintoleranz) oder auch psychosomatische Ursachen haben [10].

2.3 Pathophysiologische Grundlagen von Überempfindlichkeitsreaktionen

Eine allergische Reaktion kann durch verschiedene immunologisch vermittelte Mechanismen hervorgerufen werden. Die bis heute häufig verwendete Klassifikation nach Coombs und Gell von 1963 kann dabei als klassische Einteilung angesehen werden und unterscheidet vier verschiedene Reaktionstypen [1, 10].

Dem allgemein hin als „typische allergische Reaktion“ geltenden Mechanismus liegt hierbei klassischerweise eine Typ-I-Reaktion (Reaktion vom Sofort-Typ) zu Grunde. Typ-II und III-Reaktionen sind in der Regel durch Immunglobuline der Klassen IgG und IgM vermittelt und zählen zu den zytotoxischen und Immunkomplexreaktionen. Reaktionen vom Typ-IV nach Coombs und Gell zählen zu den zellvermittelten Reaktionen durch T-Zellen und somit zur Gruppe der verzögerten Reaktionen (Reaktion vom Spät-Typ). Der Anaphylaxie liegt in der Regel ein IgE-abhängiger Prozess zugrunde. Nach Kontakt mit dem betreffenden Allergen kommt es zur Degranulation von IgE-tragenden Mastzellen oder basophilen Granulozyten und damit zur Freisetzung von Mediatoren. Die Degranulation wird hierbei durch eine Quervernetzung von zwei benachbarten IgE-Molekülen ausgelöst [1].

Voraussetzung für eine Reaktion vom Typ-I ist ein mindestens einmaliger, vorheriger Kontakt mit dem betreffenden Allergen. Durch T_H2-Helferzellen wird Interleukin-4 freigesetzt, welches wiederum B-Zellen aktiviert und zur Produktion von IgE-Antikörpern führt. Diese IgE-Antikörper binden an Mastzellen und basophilen Granulozyten. Bei erneutem Allergenkontakt kommt es zu einer Bindung desselben mit den IgE-Antikörpern mit anschließender Quervernetzung der Mastzellen oder basophilen Granulozyten und dadurch zur Degranulation mit Freisetzung von Mediatoren. Hierzu zählen beispielsweise Histamin, Prostaglandin, Leukotriene oder der plättchenaktivierende Faktor (PAF) [4, 11].

Beispiele für eine Typ-I-Reaktion sind Nahrungsmittelallergien (z.B. Erdnüsse, Kiwi), Pollenallergien und Tierhaarallergien.

In Weiterentwicklung auf die Einteilung nach Coombs und Gell kann im Sinne einer Klassifikation nach der zugrunde liegenden Immunreaktion ein weiterer Typ unterschieden werden. Bei der Typ-V-Reaktion handelt es sich um eine granulomatöse

Reaktion durch Makrophagen. Die Reaktion wird hierbei durch Makrophagen und unlösliche Allergene und Partikel ausgelöst. Beispielhaft können die Berylliose und die Talkose genannt werden [12].

2.4 Diagnostik der Anaphylaxie

Zur Detektion von Allergien wird eine sogenannte Stufendiagnostik angewandt. Am Anfang steht die ausführliche Anamnese. Diese bezieht sich nicht nur auf mögliche auslösende Allergene, sondern auch auf Kofaktoren wie Stress, Medikamente und körperliche Anstrengung, sowie häufig mit Anaphylaxien vergesellschafteten Vorerkrankungen. Hierzu zählen vor allem Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis (Ekzeme, Dermatitis), Asthma oder die Urtikaria. Es kann jedoch auch durch Erkrankungen des kardiovaskulären Systems (z.B. vasovagale Synkope, Herzrhythmusstörungen) oder bei endokrinologischen Erkrankungen (z.B. Phäochromozytom, thyreotoxische Krise) zu einer Augmentation der Symptome einer Anaphylaxie oder sogar zu einem Vortäuschen derselben kommen [8]. Hilfreich bei der Diagnostik kann auch ein sogenanntes Allergietagebuch sein. Dort werden alle mit einer allergischen Reaktion im Zusammenhang stehenden Besonderheiten und Vorkommnisse vermerkt. Dadurch kann man besonders im Nachhinein eine gezieltere Diagnostik durchführen.

Weiterhin können verschiedene Hauttestungen erfolgen. Je nach vermutetem auslösendem Allergen kommen hier Prick-Tests, Prick-to-Prick oder intradermale Testungen zum Einsatz. Eine weitere Stufe bildet die in-vitro-Labordiagnostik. Hierbei werden IgE-Antikörper gegen bestimmte Allergene quantitativ oder qualitativ im Serum nachgewiesen und können somit Aufschluss über mögliche Sensibilisierungen geben. Diese spielt vor allem bei der Diagnostik von Allergien auf Nahrungsmittel oder Pollen eine wichtige Rolle [12, 13].

Zusätzlich zu den bereits genannten Diagnostika kann eine Testung mittels Provokation erfolgen. Hierbei werden die Betroffenen unter ärztliche Kontrolle und unter ambulanten oder stationären Bedingungen den betreffenden Allergenen in verschiedener Dosierung ausgesetzt.

Auf Grund der umfangreichen Symptomvielfalt ist die Diagnostik der Anaphylaxie bzw. allergischer Reaktionen im Allgemeinen schwierig und für die Betroffenen meist ein langwieriger Prozess. Oft werden Symptome oder Beschwerden im Rahmen anderer Erkrankungen gesehen oder die Diagnostik zeitlich verzögert oder inkomplett durchgeführt und ist somit nicht aussagekräftig (beispielsweise nur einmalige und zu späte Bestimmung der Serumtryptase) [14].

2.4.1 Prick-Test und Prick-to-Prick-Test

Der Prick-Test und auch der Prick-to-Prick-Test sind die am häufigsten angewendeten Hauttestungen. In jedem Fall ist während einer Pricktestung die Rufbereitschaft eines Arztes erforderlich, da schwere anaphylaktische Reaktionen auftreten können. Zudem darf der/ die jeweilige Patient*in zum Zeitpunkt der Testung keine allergischen Hauteffloreszenzen an der zu testenden Körperregion aufweisen. Zur Durchführung werden mögliche Allergene, eine Negativ-Kontrolle (NaCl 0,9%) und eine Positiv-Kontrolle (Histaminlösung- meist 1%ige oder 0,1%ige) auf die Innenseite des Unterarms aufgetragen und anschließend mit einer Lanzette eingestochen. Hierfür können gebrauchsfertige Lösungen oder auch natürliche Allergene wie Nahrungsmittel (Prick-to-Prick) eingesetzt werden. Nach 15 bis 20 Minuten erfolgt die Ablesung des Ergebnisses. Bei Reaktionen mit einer Quaddel >3mm ist eine Sensibilisierung auf das betreffende Allergen wahrscheinlich. Es sind falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse möglich. Gründe für falsch-negative Ergebnisse sind beispielsweise zu niedrige Konzentrationen des Allergens in der Testlösung, zu geringe Einstichtiefen oder die Einnahme von immunsuppressiven oder antiallergenen Medikamenten (z.B. Glukokortikoiden, Antihistaminika). Falsch-positive Testungen können durch zu geringe Abstände der Testlösungen, Hautreizungen oder auch bei bestehender Urtikaria factitia auftreten [1, 7, 12]. Mittels Prick-Testung oder Prick-to-Prick-Testung können nicht nur klinisch relevante Ergebnisse nachgewiesen, sondern auch reine Sensibilisierungen ohne symptomatische Relevanz erfasst werden [15].

2.4.2 Intrakutantest

Ein weiterer Hauttest ist der Intrakutantest. Bei diesem werden analog zum Prick-Test Allergene oberflächlich in die Haut eingebracht und die Ergebnisse nach in der Regel 15 bis 20 Minuten abgelesen. Im Unterschied zum Prick-Test werden die Lösungen hierbei jedoch mit einer Intrakutannadel in die Haut gespritzt.

Hierbei werden 20- 50 μL einer Allergenlösung injiziert, wobei darauf zu achten ist, dass die Konzentration der betreffenden Lösung nicht bereits allein durch diese zu Hautirritationen führt. Eine Ablesung der Testergebnisse erfolgt bereits nach circa 15 Minuten. Hierbei ist eine Quaddel mit einem Durchmesser $\geq 5\text{mm}$ als positiv zu werten. Weitere Ablesungen erfolgen nach 6, 12 und 24h, gegebenenfalls auch nach 2 bis 4 Tagen. Bei den folgenden Auswertungen handelt es sich jedoch um qualitative Ablesungen im Sinne eines Nachweises einer allergischen Hautreaktion (z.B. Ekzem), an Stelle einer quantitativen Bestimmung (z.B. Quaddelgröße) [16].

Da dieser Test in der Durchführung aufwändiger als die Prick-Testung ist, erfolgt die Durchführung nicht regelhaft. Am häufigsten wird sie bei nicht-aussagekräftigem Ergebnis einer Pricktestung oder zum Beispiel bei Verdacht auf eine Insektengiftallergie durchgeführt. Vorteilhaft gegenüber der Prick-Testung ist weiterhin, dass weniger hohe Konzentrationen der Allergenlösungen benötigt werden, da diese direkt in die Dermis injiziert werden. Gleichzeitig steigt dadurch jedoch auch das Risiko einer systemischen Reaktion [16]. Bei Intrakutantestungen können häufiger falsch-positive Ergebnisse auftreten, weshalb eine kritische Bewertung erfolgen muss [17, 18]. Diese können beispielsweise durch Hautirritationen durch die Injektion oder auch durch Reaktionen auf andere Bestandteile der Reaktionslösung ausgelöst werden [12].

2.4.3 IgE-Bestimmungen/ in-vitro-Testungen

Bei allergischen Reaktionen vom Typ-I können gegen das betreffende Allergen (sIgE) Antikörper im Blut nachweisbar sein und beispielsweise mittels ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) spezifisch nachgewiesen werden. Zusätzlich kann IgE auch

quantitativ als Gesamt-IgE bestimmt werden [1, 13]. Erhöhte Serum-Gesamt-IgE-Spiegel können unterschiedliche Ursachen haben und sind nicht immer Ausdruck einer Sensibilisierung. Weitere Gründe für die Erhöhung von Gesamt-IgE sind beispielsweise Mukoviszidose, nicht-parasitäre Infektionskrankheiten (z.B. Epstein-Barr-Virus, HIV-Infektionen), das nephrotische Syndrom, bei Tabak- und Alkoholkonsum oder auch genetisch-bedingte Immundefekte (z.B. Wiskott-Aldrich-Syndrom) [13]. Eine Bestimmung des Gesamt-IgE kann jedoch hilfreich sein um die Interpretation der spezifischen IgE-Werte zu verbessern [21]. Spezifische IgE haben bei Nachweis hingegen eine bis 90%ige Spezifität, weshalb bei positivem Nachweis das Vorliegen einer IgE-vermittelten Sensibilisierung sehr wahrscheinlich ist [12]. Hierbei muss aber betont werden, dass lediglich die Sensibilisierung nachgewiesen werden kann, eine Allergie ist bei positivem Testergebnis nicht bewiesen [14].

Eine gleichzeitige Einnahme von Antihistaminika und/ oder Glukokortikoiden hat keinen Einfluss auf die Ergebnisse [12]. Auf Grund der relativ hohen Kosten sollte die Indikation einer Bestimmung abgewogen werden und nur bei unklarer weiterer Diagnostik erfolgen [12, 13]. Sinnvoll ist eine Bestimmung vor allem dann, wenn Hauttestungen auf Grund von Effloreszenzen nicht durchgeführt werden können, eine antiallergene medikamentöse Therapie erfolgt oder beispielsweise die Gefahr einer systemischen Reaktion vorliegt [12, 13].

2.4.4 Tryptase

Sind Mastzellen an einer allergischen Reaktion beteiligt, schütten diese das Enzym Tryptase aus [14, 19]. Diese kann laborchemisch im Blutplasma nachgewiesen werden, die Halbwertszeit liegt bei circa einer Stunde. Ein postanaphylaktisch erhöhter Serumtryptasewert kann somit laborchemisch auf das Vorliegen einer Typ-I-Reaktion hinweisen [20]. Die Basalkonzentration sollte bei gesunden Menschen $<11,4 \mu\text{g/l}$ liegen. Im Rahmen einer anaphylaktischen Reaktion können Werte von 20 bis $200 \mu\text{g/l}$ erreicht werden [1, 19, 21]. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass bei einigen Menschen ein physiologisch erniedrigter Tryptasewert, auf Grund von Fehlen der α -Tryptase vorliegt. Diese überschreiten auch im Falle einer Tryptaseausschüttung aus Mastzellen oben genannten Referenzwert nicht [19]. Mit der einmaligen Bestimmung der Serumtryptase

kann somit keine sichere Aussage getroffen werden [14, 19, 20, 22, 23]. Vielmehr wird die mehrzeitige Bestimmung mit Blutentnahmen im Rahmen der Akutreaktion (circa 1 bis 2 Stunden nach Auftreten von Symptomen) sowie circa 4 Stunden und 24 Stunden oder länger nach Symptombeginn (Bestimmung der basalen Serumtryptase) empfohlen [1, 14, 15, 19, 20, 21].

Biochemisch unterscheidet man die α - und β -Tryptase, wobei erstere bei der Anaphylaxie und zweite bei der Mastozytose vermehrt vorliegt [14, 20].

Eine Mastozytose ist eine genetisch bedingte Erkrankung die mit einer erhöhten Anzahl von Mastzellen und einer generell erhöhten Serumtryptase einhergeht. Mittels Tryptasebestimmung kann keine Unterscheidung zwischen beiden Anomeren gemacht werden, sodass lediglich eine quantitative und keine qualitative Aussage über die Höhe getroffen werden kann. Erhöhte basale Serum-Tryptasewerte können beispielsweise auch bei chronisch myeloischer Leukämie, chronischer Niereninsuffizienz oder chronischen parasitären Erkrankungen vorliegen [20]. Eine Wertung entsprechender positiver Testergebnisse sollte deshalb immer in Zusammenschau aller Befunde (Anamnese, Klinik, Nebendiagnosen, etc.) erfolgen.

Bei Menschen mit einer Allergie auf Insektengifte kann ein erhöhter basaler Serumtryptasewert mit einem erhöhten Risiko für höhergradige Reaktionen einhergehen [20, 22, 23].

2.4.5 Basophilenaktivierungstest (BAT)

Eine weitere Möglichkeit eine Typ-I-Sensibilisierung nachzuweisen ist der Basophilenaktivierungstest, welcher bei hochgradigem Verdacht auf eine allergische Reaktion, jedoch negativer oder nicht möglicher Hauttestung und auch negativem Nachweis von IgE angewendet werden kann. Zunutze wird sich hierbei gemacht, dass es bei vorbestehender Sensibilisierung zu einer verstärkten Expression von CD63 durch die Basophilen auf ihrer Oberfläche kommt, welche durchflusszytometrisch abgelesen werden können [19, 24, 25, 26].

Hierfür werden zunächst Basophile aus dem Blut des Probanden angereichert und stimuliert [24, 26]. Technisch erfolgt dies durch die Expression eines betreffenden Allergens und Inkubation in einer entsprechenden Pufferlösung für circa 20 Minuten und die anschließend durchflusszytometrische Messung mittels CAST (cytometric allergen stimulation test) [19, 20, 24, 25, 26]. Die Auswertung der Ergebnisse sollte bis spätestens 4h nach Blutentnahme erfolgen um Sicherzustellen, dass die Funktionalität der Basophilen nicht beeinträchtigt ist [19, 25]. Eine gleichzeitige Einnahme von Antihistaminika hat keinen Einfluss auf die Ergebnisse des BAT [27].

2.4.6 Provokation

Bei der Provokation kommt es zum direkten Kontakt des Patienten mit dem vermuteten auslösenden Allergen. Dies kann sowohl durch eine orale Applikation (z.B. bei Nahrungsmittelallergien), nasal oder bronchial (z.B. bei Inhalationsallergien) oder auch als Stichprovokation (z.B. Bienengiftallergie) erfolgen [15, 16, 20, 28]. Diese Art der Testung sollte ausschließlich unter klinischen Bedingungen und Aufsicht einer Ärztin/ eines Arztes erfolgen, da hierbei auch ein anaphylaktischer Schock ausgelöst werden könnte. Eine Provokationstestung kann mehrere Tage dauern, da die betreffenden Allergene in verschiedenen Dosierungen und mit ausreichend zeitlichem Abstand getestet werden müssen. Dies ist notwendig, um ein möglichst zweifelsfreies Ergebnis zu erzielen. Bei Testungen dieser Art ist nicht nur die Identifizierung des auslösenden Allergens möglich, sondern auch die Feststellung von möglichen alternativen Stoffen (z.B. bei Medikamenten, insbesondere Schmerzmittel und Antibiotika) [12, 28, 29].

Auf Grund des hohen Aufwands der Provokation im Gegensatz zu anderer Diagnostik erfolgt diese nur vergleichbar wenig. Da es im Rahmen der Diagnostik von Nahrungsmittel- und Pollenallergien gute laborchemische Marker gibt, werden diese bevorzugt ermittelt. Für die Testung von Allergien auf Medikamente stehen diese Marker jedoch nicht zur Verfügung, sodass die Provokation oft als einziges sicheres diagnostisches Mittel zur Verfügung steht. Da die Durchführung jedoch wie bereits erwähnt ressourcen- und zeitintensiv ist wird häufig auf diese verzichtet und eine Empfehlung zur Vermeidung des vermuteten Medikaments gegeben [28, 29].

2.5 Therapie der Anaphylaxie

Zu Behandlung von Allergien kann man verschiedene Ansätze unterscheiden. Zum einen stellt die Prophylaxe, also das Vorbeugen einer Reaktion, eine wichtige Maßnahme dar. Hierzu gehören die Schulung der Patienten zur Vermeidung des betreffenden Allergens, die Schulung im Umgang mit Notfallmedikamenten und Hinweise zu spezifischen Verhaltensweisen bei Auftreten einer Reaktion (z.B. Absetzen des Notrufes). Zum anderen unterscheidet man die Akuttherapie und das Verhalten bei Auftreten einer allergischen Reaktion [19, 30].

2.5.1 Prophylaxe

Unter einer Prophylaxe versteht man alle Maßnahmen, die zur Vermeidung einer Reaktion gehören. Je nach Art des Auslösers kann man hierbei wiederum vorbeugende Verhaltensweisen sowie medikamentöse Therapieansätze unterscheiden [31, 32, 33].

2.5.2 Karenz und Schulung

Die sicherste und gleichzeitig am wenigsten invasivste Form der Prophylaxe ist die Schulung zur Kontaktvermeidung zum betreffenden Allergen [8, 12, 30, 31, 32, 33]. Dies bedeutet besonders bei Allergien auf Nahrungsmittel eine ausreichende Aufklärung der betreffenden Person und des Umfeldes. Bei Kindern, welche öffentliche Einrichtungen (z.B. Schulen, Kindergärten, etc.) besuchen, sollten betreuende Personen (z.B. Lehrer) und auch Mitschüler und deren Eltern informiert werden. Bei Speisungen in Kantinen sollte zudem auf die Auszeichnung allergieauslösender Stoffe geachtet werden. Auch bei Erwachsenen sollte die Aufklärung des Umfeldes erfolgen, so dass beispielsweise Arbeitskollegen im Falle einer allergischen Reaktion Notfallmaßnahmen durchführen können, im Notfall zeitnah medizinische Hilfe gerufen oder der Kontakt mit auslösenden Stoffen vermieden werden kann (z.B. Verbot von bestimmten Nahrungsmitteln am Arbeitsplatz) [8, 12, 31, 32, 33].

Bei Unverträglichkeiten von Medikamenten sollte auf die strikte Vermeidung einer Einnahme des Wirkstoffes oder verwandter Stoffe geachtet werden. Hierzu zählen beispielsweise Penicilline und Cephalosporine. Hierfür ist es auch wichtig, dass Patienten im Falle einer stattgehabten Reaktion einen Notfall-Pass ausgestellt bekommen und diesen stets bei sich führen [8, 31, 33].

2.5.2.1 Notfallausrüstung

Ist eine Allergie bekannt oder besteht der begründete Verdacht, kann ein Notfallset verordnet werden. Dieses besteht in den meisten Fällen aus einem oralen Antihistaminikum und einem oralen Glukokortikoid. Je nach Intensität der stattgehabten oder zu erwartenden Reaktion und dem betreffenden Allergen muss dies durch einen Adrenalinautoinjektor und ein inhalatives Beta-2-Mimetikum ergänzt werden [5, 8, 12, 30, 31, 32, 33, 34, 35]. Im Vorfeld sollte eine ausführliche Aufklärung in Bezug auf den Umgang mit den Medikamenten erfolgen. Hierbei sollte die genaue Handhabung des Autoinjektors und die Anwendung der Inhalation erklärt werden und die Angst vor der Anwendung vermindert werden. Wichtig hier ist wiederum, dass nicht nur die betreffende Person, sondern auch Personen im nahen Umfeld (z.B. Eltern, Geschwister, Arbeitskollegen) geschult werden [8, 12, 31, 32, 33, 35, 36].

Im Rahmen der prophylaktischen Maßnahmen ist hierbei natürlich nicht das Notfallset an sich, sondern das Training im Umgang mit diesen zu sehen. Dadurch werden Ängste abgebaut und Anwendungsfehler vermieden, woraus wiederum eine bessere Wirksamkeit der Medikamente resultiert [8, 31, 33, 35].

2.5.2.2 Spezifische Immuntherapie

Bei Allergien vom Typ-I kann zur Behandlung eine spezifische Immuntherapie durchgeführt werden. Dabei wird der Körper in bestimmten Abständen mit dem betreffenden Auslöser konfrontiert. Dies kann hierbei beispielsweise als subkutane (SCIT), epikutane oder als sublinguale Immuntherapie (SLIT) erfolgen [12, 20, 37, 38,

39]. Ziel der Therapiearten ist es den Organismus durch wiederkehrenden Allergenkontakt mit steigenden Dosierungen und eine dadurch hervorgerufene Modulation der Immunantwort im Sinne einer Toleranz an dieses zu gewöhnen [12, 20, 37, 38, 39, 40].

Im Rahmen der SCIT bei Wespen- oder Bienengiftallergie unterscheidet man beispielsweise eine Einleitungs- und eine Erhaltungstherapie. Bei der Einleitungstherapie kann man wiederum ein ambulantes Standardschema und ein stationäres Rush-Schema unterscheiden. Bei ersterem erfolgt die Applikation einer Injektion mit einer Dosis von 0,01 – 0,02 µg pro Tag mit Abstand von 1 bis 2 Wochen über einen Gesamtzeitraum von 3 bis 4 Monaten mit anschließender Steigerung der Intervalle auf bis zu 6 Wochen. Beim Rush-Schema erfolgen 2 bis 3 Injektionen mit einer Dosis von 0,1 µg über einen Zeitraum von 3 bis 5 Tagen und folgender Injektionen eines Semidepot-Präparates (entspricht 100µg) und anschließender ambulanter Steigerung der Injektionsintervalle bis auf maximal 8 Wochen. Anschließend erfolgt bei beiden Therapiekonzepten die Fortführung mittels Erhaltungstherapie. Diese erfolgt wiederum mittels Injektion eines Semidepot-Präparates (100µg) alle 6 Wochen über 3 bis 5 Jahre mit anschließender Verlängerung der Intervalle auf bis zu 12 Wochen [20, 41].

Anwendung finden die Immuntherapien in fast allen Bereichen der Anaphylaxie. Die SCIT wird erfolgreich im Feld der Insektengiftallergien angewendet, SLIT und epikutane Immuntherapie bei Nahrungsmittel- und Pollenallergien, sowie für letztere im Bereich des allergischen Asthmas [12, 20, 37, 38, 39, 40].

Für jeden Patienten und jedes Allergen gibt es hierbei eine entsprechende individuelle Höchstdosis [12, 20, 37, 38]. Durch die Modulation des Immunsystems ist die spezifische Immuntherapie bis heute die einzige Therapie mit einem kausalen Therapieansatz [20, 24, 41].

2.5.3 Akuttherapie

2.5.3.1 Notfallausrüstung

Notfallsets spielen nicht nur wie in Punkt 2.5.2.1 beschrieben zur Prophylaxe von Allergien eine Rolle, sondern auch vielmehr noch im Rahmen der Therapie akuter allergischer Reaktionen. Wie bereits beschrieben bestehen die Notfallsets aus einem oralen Antihistaminikum, einem oralen Glukokortikoid, sowie gegebenenfalls einem Adrenalin-Autoinjektor und einem inhalativen Beta-2-Mimetikum [5, 8, 12, 22, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 42, 44]. Ist es zu einem Kontakt mit einem Allergen gekommen, sollte bei Vorhandensein einer Notfallmedikation diese auch verwendet werden. Ziel ist es die Reaktion in ihrem Ausmaß einzuschränken sowie die Vermeidung eines anaphylaktischen Schocks mit Herzkreislaufversagen oder eines generalisierten Angioödems mit einer Verlegung der Atemwege zu verhindern. Die frühzeitige Applikation eines Adrenalin-Autoinjektors stellt hierbei den größten Benefit im therapeutischen Outcome mit einer signifikanten Senkung der Mortalität dar [36, 42, 44, 45, 47].

2.5.3.2 Akutmanagement der schweren anaphylaktischen Reaktion

Bei schweren anaphylaktischen Reaktionen richtet sich die Art der Akuttherapie nach dem Schweregrad, beziehungsweise der führenden Symptomatik der Reaktion. In jedem Fall ist jedoch zu prüfen, ob eine weitere Allergenexposition verhindert werden kann (z.B. Infusion stoppen, Nahrungsmittel entfernen) [8, 12, 31, 32, 33].

Liegt ein Herzkreislaufstillstand vor, steht die kardiopulmonale Reanimation im Zentrum der Behandlung [8, 12, 22, 31, 32, 35, 44, 45, 46, 47]. Unterstützend hierzu werden zudem Medikamente über einen intravenösen oder intraossären Zugang appliziert. Hierbei ist vor allem die zeitnahe Gabe von Adrenalin von großer therapeutischer Bedeutung. Falls zu Beginn der Behandlung kein intravenöser Zugang vorliegt, sollte die schnellstmögliche Gabe von Adrenalin intramuskulär (0,3 - 0,5mg ab 30 - 50 kg Körpergewicht) erfolgen und wenn notwendig wiederholt werden [8, 12, 22, 35, 42, 44].

Nach Etablierung eines intravenösen Zuganges und bei Persistenz der Symptomatik sollte die kontinuierliche Gabe von verdünntem Adrenalin (1mg Adrenalin auf 10ml Natriumchlorid) unter laufender Kontrolle der Vitalparameter erfolgen. Adrenalin wirkt den Symptomen der Anaphylaxie funktionell entgegen. Durch die Aktivierung von α - und β -Adrenozeptoren kommt es zu einer Vasokonstriktion, Herabsetzen der Gefäßpermeabilität, Bronchodilatation und Reduktion des Ödems [8, 30, 31, 32, 33, 35, 44, 46, 48].

Auch die hochdosierte Gabe von Glukokortikoiden und Antihistaminika (H1- und H2-Blocker) nimmt einen wichtigen Stellenwert bei der Akutbehandlung der Anaphylaxie ein. Unterstützend wirken zudem die Gabe von Sauerstoff (über Maske, Nasensonde, gegebenenfalls Intubation) und ein bilanziertes Volumenmanagement [8, 31, 44, 47]. Hierbei können je nach Kreislaufsituation kristalloide oder auch kolloidale Infusionslösungen angewandt werden. Nach Stabilisierung des Patienten ist eine Überwachung für mindestens 6 bis 8 Stunden notwendig, wobei diese je nach Schwere der Reaktion gegebenenfalls auf einer Intensivstation oder einer Intermediate Care Station erfolgen sollte [8, 30, 31, 33, 44, 45, 47, 80].

Bei stabilen Kreislaufverhältnissen richtet sich die Art der Behandlung meist nach dem Leitsymptom. Bei führender Herz-Kreislauf-Symptomatik mit beispielsweise Tachykardie und Hypotension empfiehlt sich die zeitnahe Applikation von Adrenalin [8, 12, 22, 33, 35, 42, 44]. Zur Minimierung von Zeitverlusten kann diese intramuskulär mit einem Adrenalin-Autoinjektor erfolgen. Die weitere Therapie beinhaltet wiederum die intravenöse Applikation von Glukokortikoiden, Antihistaminika und eine Volumentherapie [8, 12, 22, 31, 32, 35, 44, 45, 46, 47].

Bei führender respiratorischer Symptomatik ist neben der bereits erwähnten Therapie auch die Gabe von Beta-2-Mimetika möglich, wobei diese sowohl inhalativ oder auch, zur Intensivierung der Therapie, intravenös genutzt werden können, wobei hierbei eine Augmentation der Tachykardie möglich ist [8, 12, 22, 31, 32, 35, 44, 45, 46, 47].

2.6 Nutzen von Patientenregistern

2.6.1 Das französische und deutsche Anaphylaxieregister

Das Wissen über die epidemiologischen Grundzüge allergischer Reaktionen ist auch in der heutigen Zeit noch sehr unvollständig. Gründe hierfür sind zum einen, dass viele Reaktionen unerkannt bleiben oder bei bekannter Allergie eine Therapie in der Häuslichkeit (z.B. durch Notfallsets) erfolgt. Zudem gibt es keine zentralen Registrierungsstellen innerhalb welcher Daten zu stattgehabten Reaktionen systematisch erhoben werden.

Einen Ansatz zur standardisierten Datensammlung bilden Register auf freiwilliger Basis. Hier können registrierte Nutzer (z.B. spezialisierte Arztpraxen, Kliniken, etc.) Meldungen zu Reaktionen von Patienten machen. Zu den für Europa bekanntesten zählen hierbei das französische „Réseau d'Allergo-Vigilance“ (RAV) sowie das deutsche Register „Network for Online-Registration of Anaphylaxis“ (NORA). [4, 49]

2.6.2 RAV

Das Réseau d'Allergo-Vigilance (RAV) wurde 2001 gegründet. Die Anzahl der meldenden Organisationen variiert je nach Jahr der Meldung, wobei durchschnittlich rund 300 verschiedene Strukturen aus 68 französischen Departements und Belgien beteiligt sind. Die Meldungen erfolgen hierbei von Allergologen, Notärzten, speziellen Kliniken, Internisten Pulmologen, Biologen und Pädiatern sowie nicht näher spezifizierten Institutionen [49, 50]. Im RAV werden Daten zu Reaktionen auf Nahrungsmittel, Insektengifte und Medikamente gesammelt, wobei erstere den Hauptanteil ausmachen [49, 50].

2.6.3 NORA

Das „Network for Online-Registration of Anaphylaxis“ befasst sich seit 2006 mit der „Forschung, Fortbildung und Aufklärung von schweren allergischen und nicht-allergischen Überempfindlichkeitsreaktionen“ [21]. Dazu werden auf www.anaphylaxie.net durch registrierte Mitglieder Meldungen über anaphylaktische Reaktionen mit kardiovaskulärer und/ oder pulmonaler Beteiligung in einem Fragebogen erfasst. Hierbei liegt der Fokus vor allem auf Reaktionen mit schwerer Symptomatik (ab Grad 2 nach Ring und Messmer), jedoch werden auch weniger fulminante Verläufe registriert.

Derzeit beteiligen sich 101 allergologische Zentren und Arztpraxen an diesen Meldungen, wobei der gesamte deutschsprachige Raum (Deutschland, Österreich, Schweiz) vertreten ist (Stand 04.07.2019) [49, 51].

2.6.4 Grenzen von Registern

Register, die nach den oben genannten Strukturen aufgebaut sind, haben neben allen Möglichkeiten die sie bieten, auch ihre Grenzen. Ein bedeutsamer Faktor ist, dass die Meldung nur freiwillig erfolgt. Das heißt, dass Daten aus nicht teilnehmenden Kliniken, Zentren oder Praxen nicht in das System aufgenommen werden. Hinzu kommt, dass nicht alle Allergenkontakte die zu einer Reaktion führen, durch ärztliches Personal behandelt, beziehungsweise nicht immer korrekt als Allergie erkannt werden.

Des Weiteren werden nur Reaktionen registriert, welche zuvor schon eine spezielle Selektion erfahren haben. Dies liegt daran, dass sich an der Dokumentation vor allem Ambulanzen, Kliniken und Organisationen beteiligen, welche ihren Schwerpunkt in der Versorgung und Behandlung allergischer Reaktionen und Allergien haben. In diesen Einrichtungen wird jedoch nur ein geringer Prozentsatz der jährlich stattfindenden Reaktionen versorgt. Aus kleineren Praxen oder weniger spezialisierten Kliniken erfolgt in der Regel keine Weiterleitung der betreffenden Daten. Dadurch gehen jedoch Informationen, welche zur Entwicklung einer repräsentativen Stichprobe notwendig sind, verloren.

2.6.5 Ziel der Arbeit

Seit 2006 werden im NORA (<http://www.anaphylaxie.net>) im deutschsprachigen Raum (Deutschland, Österreich und Schweiz) Daten zu allergischen Reaktionen gesammelt und verglichen. Im RAV geschieht selbiges seit 2001 für französischsprachige Länder. Diese Arbeit hat den retrospektiven Vergleich der in den Jahren 2010 bis 2017 (Stand der Daten 03/2018) gemeldeten Reaktionen in den oben genannten Registern zum Ziel. Bei NORA wurden für diesen Zeitraum 6466 Reaktionen registriert, in der französischen Vergleichsgruppe aus dem RAV 1086 Reaktionen.

Ein Schwerpunkt der Auswertung wird auf die Verteilung der Altersgruppen, die Geschlechterverteilung und die auslösenden Allergene gelegt. Besonderheiten sowie gegebenenfalls Unterschiede oder Gemeinsamkeiten in der Akuttherapie und Prophylaxe wie auch die Bedeutung von Kofaktoren wurden betrachtet.

Wie schon bei den Grenzen freiwilliger Register erwähnt, handelt es sich bei der Arbeit um den Vergleich von Stichproben. Durch die Vorfilterung der Daten und der damit verbundenen Unvollständigkeit ist eine Aussage darüber, ob diese Daten repräsentativ sind nicht möglich.

3 Methodik

3.1 Datenquellen

Als Grundlage dieser Arbeit dienen Daten aus dem RAV und dem NORA. Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Fallstudie. Die aus dem deutschsprachigen Raum stammenden Fälle (Deutschland, Österreich, Schweiz) stammen aus den bereits unter 2.6.3 beschriebenen 101 Kliniken und Schwerpunktpraxen. Die französischen Fälle wurden in Kooperation von dem RAV zur Verfügung gestellt und anschließend in das NORA-System nach Übersetzung eingepflegt. Der hierfür als Grundlage stehende Fragenkatalog, sowie der Online-Fragebogen des NORA sind im Folgenden beschrieben.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Nicht alle der an des RAV und NORA seit 2001, bzw. 2006 gemeldeten Fälle wurden in diese Analyse miteingeschlossen. Es wurden ausschließlich Fälle aus den Jahren 2010 bis 2017 berücksichtigt.

Primär sollte nur eine Berücksichtigung der Reaktionen ab Grad 2 nach Ring und Messmer erfolgen. Hierbei wurde eine Einschätzung des Schweregrades durch die meldenden Ärzte durchgeführt. Für die Fälle, in denen dies nicht durchgeführt wurde, erfolgte die Einteilung nach Schweregrad anhand der gemeldeten Symptomatik. Hierbei musste im Nachhinein festgestellt werden, dass einige der in beiden Registern erfassten Reaktionen entsprechend der gemeldeten Symptome dem Schweregrad 1 entsprechen. Auf Grund der begrenzten Gesamtfallzahl wurden diese in die Analyse einbezogen.

Fälle mit nur unzureichender Datenangabe oder Fälle bei denen Pflichtdaten gefehlt haben, wurden nicht berücksichtigt. Hierzu zählen beispielsweise fehlende Angaben zum Alter, dem Geschlecht, zum Reaktionsdatum oder auch Angaben zur Reaktion (Symptomatik, etc.).

Eine retrospektive Erfassung von Reaktionen mit Verschlüsselung einer Anaphylaxie (oder entsprechende Symptomkomplexe) gemäß ICD-Code erfolgte nicht.

3.3 Aufbau der Fragebögen

3.3.1 Fragebogen RAV

Bei dem vom RAV übermittelten Fragenkatalog handelt es sich um einen von den zugehörigen Zentren ausgefüllten Datenbogen, auf welchem die Patientendaten bereits anonymisiert in einem Freitext eingetragen werden. Zum Zeitpunkt der Meldung ist nicht mehr bekannt, um welche Patienten es sich bei dem Fall handelt, eine zweite Verschlüsselung erfolgt durch die Vergabe einer laufenden Nummer. Mit dieser Nummer wird sowohl das Jahr der Meldung an das RAV, als auch die Art der Reaktion (z.B. Nahrungsmittel – keine weitere Kennzeichnung, Insekten – Buchstabe c in der Nummer) verschlüsselt. Somit ist es im Nachhinein nicht mehr möglich, weitere Informationen über die entsprechende Reaktion zu erhalten. Der Fragenkatalog gibt Auskunft über das Alter und das Geschlecht des Patienten, die Art der Symptomatik inklusive des mutmaßlichen Auslösers, die Art der Notfalltherapie und gegebenenfalls anschließende präventive Maßnahmen (z.B. Verschreibung eines Notfallsets), vermutete Kofaktoren (Medikamente, Alkohol, etc.) und betreffende Diagnostik. Diese Daten werden unter Angabe der verschlüsselten Fallnummer in das Anaphylaxie-Register NORA übertragen und entsprechend als Fälle aus französischsprachigen Ländern gekennzeichnet.

Formulaire actualisé le septembre 2010

Déclaration d'accident grave :
Médicaments, hyménoptères et idiopathiques
reseau@allergyvigilance.org

Identification Médecin :

- Sexe, Age, 1ere visite du centre :
- Type réaction, clinique, date de la réaction:
- Prise en charge de l'urgence (+agent, dosage, mode d'application):
- Antécédents notables :
- Délai entre réaction et bilan (date de bilan) :
- Bilan allergologique :

Tests cutanés : (précisez les témoins, et les dilutions utilisées) ;
 IgE spécifiques :

Triptase:

- Facteurs associés:
- Menstruation :
- Point particulier :
- Diagnostic :
- Conduite tenue :
 - Diagnostic expliqué :
 - Explications aspirine, AINS, beta-bloqueurs
 - Carte d'allergie ou Compte-rendu remis au patient :
 - Trousse d'urgence (objet) :
 - Avec Anapen (dosage) :
 - Déclaration pharmacovigilance (si médicament)
 - Autre (Préciser) :

Abbildung 1: Fragebogen des RAV (Screenshot)

3.3.2 Fragebogen NORA

Seit 2006 werden im deutschsprachigen Anaphylaxie-Register Daten aus 101 allergologischen Fachkliniken und Schwerpunktpraxen über einen passwortgeschützten Online-Fragebogen gesammelt (Stand 07/2019). Eine Zuordnung der Fälle zu den betreffenden Zentren erfolgt über die Login-Daten, über welche diese abgespeichert werden.

Aktuell erfolgt die Erfassung über die achte Version des Fragebogens, da dieser innerhalb der letzten Jahre stetig angepasst wurde. Ziel war es hierbei mögliche Fehler oder Unstimmigkeiten bei der Eingabe in die Maske des Fragebogens zu verringern und unabhängig vom Eingebenden möglichst standardisierte Ergebnisse zu erhalten. Die letzte Anpassung des Fragebogens sowie der Internetplattform erfolgte im März 2019. Hierdurch wird eine schnellere und einfachere Erfassung der Daten gewährleistet.

Im betreffenden Fragebogen werden Informationen zu Symptomen, Auslösern, Kofaktoren, Umständen der Reaktionen sowie Therapie und Nachbehandlung erfasst. Zu Beginn der Eingabe werden der Name, bzw. ein vorher festgelegter Patientencode,

das Alter, das Geschlecht, das Reaktionsdatum sowie das Datum der ersten Vorstellung im betreffenden Zentrum abgefragt.

The screenshot shows a web form titled "Patient" with the following fields and instructions:

- Logged in: University Hospital Nancy, France | Group: Zentren
- French patient-code: * (text input)
- Age of the patient: * (text input)
- Gender: * (dropdown menu)
- Should the exact date of the reaction not be known, please insert the day as 00 (for example 00.07.2006)
- Date (of the reaction): * (DD.MM.YYYY) (text input)
- Date of first visit at the center: * (DD.MM.YYYY) (text input)
- Click here to continue ... (button)

Abbildung 2: Screenshot Eingabemaske Anaphylaxiefragebogen NORA

Mit Hilfe dieser Informationen wird ein neuer Fall angelegt, auf den man über einen Link bis zum Abschluss des Falles wieder zugreifen und Daten ändern kann.

Nach Anlage des Falles werden zunächst Symptome geordnet nach Symptomkomplexen (Haut, respiratorisches System, Gastrointestinaltrakt, kardio-vaskuläres System, Sonstige), Beginn der Reaktion nach Allergenexposition, Ort der Reaktion und Informationen zu bisherigen Reaktionen abgefragt. Des Weiteren werden die Art des Auslösers, sowie die Menge des betreffenden Allergens abgefragt. Hierbei muss durch die eingebende Person zudem eine Einschätzung erfolgen, ob es sich dabei um ein gesichertes Allergen oder nur um einen Allergenverdacht handelt. Im abschließenden Teil erfolgen Angaben zur Therapie, wobei sowohl die Notfalltherapie, als auch weitere präventive Maßnahmen einbezogen werden.

Zum Abschluss können zusätzliche Angaben in einen Freitext eingegeben werden.

3.4 Statistische Auswertung der Daten

Die statistische Auswertung der Daten sowie die Anfertigung der Diagramme und Tabellen erfolgte über das Statistikprogramm SPSS Statistics (Version 21) der Firma IBM und über Microsoft Excel 2010. Alle zuvor über NORA erfassten Informationen wurden hierzu in das Programm eingespeist und anschließend ausgewertet.

Es erfolgte zunächst jeweils die Einzelbetrachtung der Register bezüglich des Alters, des Geschlechts, des Auslösers und des Schweregrades der Reaktion, der bestehenden Kofaktoren und Nebendiagnosen, sowie der Therapie und der Nachbehandlung. Es wurden jeweils die einzelnen Jahre, als auch der Gesamtzeitraum betrachtet. Zudem erfolgte eine vergleichende Gegenüberstellung der Datensätze.

Hierbei erfolgte zunächst eine prozentuale Auswertung. Anschließend wurden verschiedene Faktoren in Abhängigkeit zueinander in Bezug auf beide Registern verglichen (bspw. Alter in Abhängigkeit vom Geschlecht in beiden Registern im Vergleich).

Auf Grund der Anzahl der Datensätze des RAV und des NORA wird von einer Normalverteilung ausgegangen – eine statistische Überprüfung dieser entfällt somit. Die statistische Untersuchung der einzelnen Faktoren erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson. Eine vorherige Überprüfung der Datensätze zu Erfüllung der entsprechenden Voraussetzungen ist erfolgt. Bei zu kleiner Datenmenge (Zellhäufigkeit <5) erfolgte die Korrektur mittels exaktem Test nach Fisher. Diese wird im Folgenden nicht angegeben, wurde jedoch für alle getesteten Parameter überprüft.

Eine Signifikanzschwelle von $p \leq 0,05$ wurde festgelegt. Bei Angabe eines $p = 0,00$ wurde für eine übersichtlichere Darstellung abgerundet.

Ziel der statistischen Untersuchung war die Darstellung signifikanter Unterschiede und Gemeinsamkeiten in beiden Registern im Vergleich (z.B. Gibt es Gemeinsamkeiten in der Verteilung der Auslöser).

Eine statistische Beratung erfolgte durch das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité.

Im Anschluss an die statistische Auswertung erfolgte die Erarbeitung von Diagrammen und Tabellen zur visuellen Darstellung. Signifikante Abweichungen wurden grafisch in den Diagrammen markiert.

3.5 Evaluation der eingegebenen Daten

Zur Evaluation der eingetragenen Fälle erfolgte eine erneute Eingabe der Daten durch eine dritte, unabhängige Person. Diese studierte zum Zeitpunkt der Eingabe (Februar 2013) Humanmedizin an der Charité Universitätsmedizin Berlin, konnte sehr gute Sprachkenntnisse im Französischen und Englischen vorweisen und hatte keinerlei professionelle Verbindung zum NORA oder RAV. Die Auswahl der Fälle erfolgte nach dem Zufallsprinzip, unter Berücksichtigung aller bis zu diesem Zeitpunkt eingegebenen Daten. Es wurden 30 Fälle ausgewählt. Anschließend erfolgte die Einweisung in den Fragebogen des NORA mit ausführlicher Erklärung zum Procedere der Dateneingabe, sowie die Übergabe der Daten. Während der Eingabe wurden die nun erneut erfassten Fälle mit dem Kürzel „*eval*“ gekennzeichnet, sodass diese nach Ziehung der Daten wieder aus der Gesamtstatistik entfernt werden konnten.

Nach Eingabe der Daten erfolgte die Erstellung einer Datei, in welcher sich ausschließlich die Informationen zu den betreffenden Fällen und der Kontrollgruppe befanden. Anschließend erfolgten der Vergleich und die Auswertung der Daten hinsichtlich vorher festgelegter Parameter. Die Datenerfassung und Auswertung erfolgte mit SPSS Statistics Version 21 der Firma IBM und Microsoft Excel 2010.

4 Ergebnisse

4.1 Reaktionszeiträume und Verteilung

Betrachtet man die Gesamtzahl der Fälle je Register, fällt auf, dass für das deutschsprachige Register mehr Fälle (gesamt 6466 Fälle) gemeldet wurden, als im RAV (gesamt 1086 Fälle). Zudem zeigen sich für beide Populationen schwankende Werte innerhalb der Jahresverteilungen.

Nach Jahren ergibt sich differenziert folgende Verteilung (siehe Tabelle 2):

Tabelle 2: Zahl der Fälle der gemeldeten Patienten von RAV und NORA nach Jahren

<i>Jahreszahl</i>	<i>RAV (Fälle total)</i>	<i>NORA (Fälle total)</i>
<i>2010</i>	121	740
<i>2011</i>	176	1014
<i>2012</i>	228	820
<i>2013</i>	137	1063
<i>2014</i>	147	810
<i>2015</i>	86	844
<i>2016</i>	116	670
<i>2017</i>	75	505

Die Durchschnittsbevölkerung des RAV betrug für die Jahre 2010 bis 2017 ungefähr 62,543 Mio. Einwohner, die des NORA für den gleichen Zeitraum 98,084 Mio. Einwohner. Somit ergibt sich für das NORA ein prozentual größeres Einzugsgebiet, welches sich auch in den Fallzahlen widerspiegelt, wobei der Anteil nicht direkt proportional zum Mehranteil ist.

Eine Angabe durch welche Nutzer (Praxen, Krankenhaus, etc.) die Fälle gemeldet wurden, ist bei dem französischen Register nicht möglich, da diese wie bereits erwähnt

doppelt anonymisiert an das NORA weitergeleitet wurden. Somit können keine Vergleiche bezüglich der Verteilung der Reaktionen innerhalb des medizinischen Systems (Meldung von Klinik, spezialisiertem Zentrum oder Praxis) getroffen werden.

4.2 Beschreibung der Patientengruppen

4.2.1 Alter

Die Altersverteilung der 1086 gemeldeten Fälle aus dem RAV zeigt einen Anteil von Kindern und Jugendlichen mit 454 Fällen (41,8 %), sowie 632 erwachsene Patienten (58,2 %). (Diagramm 1)

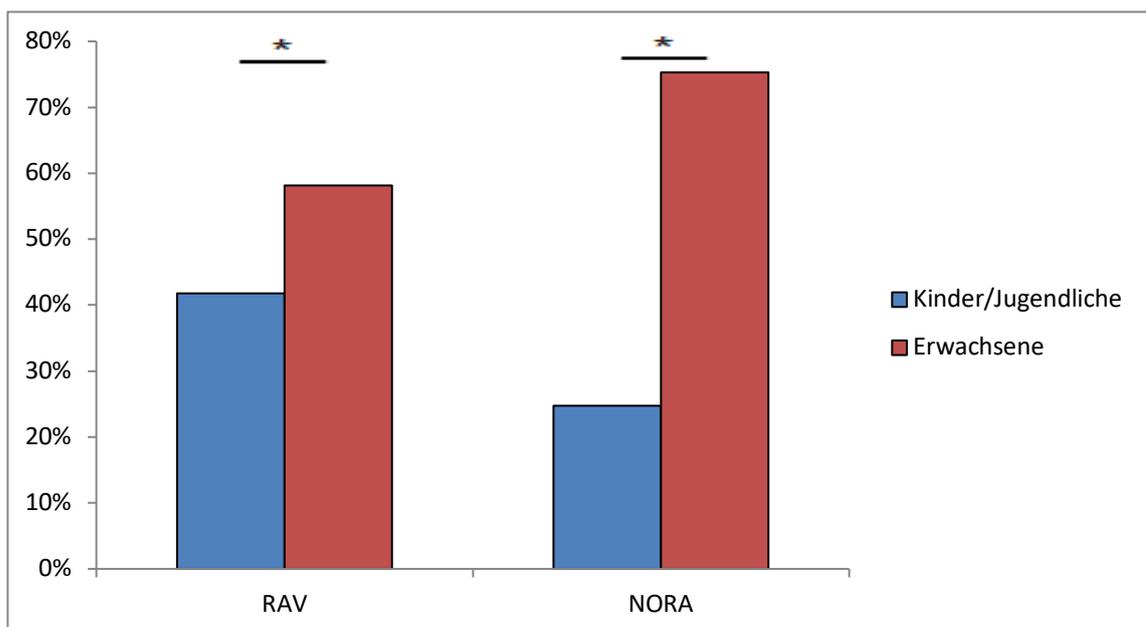


Diagramm 1: Altersgruppen der gemeldeten Patienten von RAV und NORA im Vergleich. * $p \leq 0,05$.

Im Weiteren wurden diese Altersgruppen nochmals unterteilt, sodass sich folgende Einteilung ergibt (Diagramm 2):

- Kinder (0. – 11. Lebensjahr): 343 Fälle (31,6%)
- Jugendliche (12. – 17. Lebensjahr): 111 Fälle (10,2%)
- Junge Erwachsene (18. – 44. Lebensjahr): 301 Fälle (27,7%)
- Erwachsene (45. – 64. Lebensjahr): 253 Fälle (23,3%)
- Senioren (<65. Lebensjahr): 78 Fälle (7,2%)

Der Mittelwert des Alters betrug 29,8 Jahre (Standardabweichung 22,8), das Höchstalter 93 Jahre. Das Altersminimum betrug wenige Wochen, wobei dies auf Grund der vereinfachten Eingabemaske ebenfalls als das erste Lebensjahr gewertet wurde. Somit ist eine geringe Verfälschung des Altersdurchschnitts und des Altersmittelwertes wahrscheinlich.

Bei den vom NORA gemeldeten 6466 Fällen entfallen 1600 Fälle (24,7%) auf Kinder und Jugendliche, sowie 4866 Fälle (75,3%) auf Erwachsene. Betrachtet man auch hier die Untergruppen ergibt sich folgende Aufspaltung.

- Kinder (0. – 11. Lebensjahr): 1165 Fälle (18,0%)
- Jugendliche (12. – 17. Lebensjahr): 435 Fälle (6,7%)
- Junge Erwachsene (18. – 44. Lebensjahr): 1969 Fälle (30,5%)
- Erwachsene (45. – 64. Lebensjahr): 2085 Fälle (32,2%)
- Senioren (<65. Lebensjahr): 812 Fälle (12,6%)

Im deutschsprachigen Raum betrug der Mittelwert des Alters 38,1 Jahre, bei einer Standardabweichung von 22,4. Das Altersminimum lag bei 4 Wochen, das Altersmaximum lag bei 92 Jahren. Da bei der Eingabe der deutschsprachigen Daten das genaue Geburtsdatum und nicht nur das Alter in Jahren angegeben wird, ist hier eine präzisere Aussage möglich.

Die statistische Prüfung der Altersverteilung bei Auftreten der Reaktion mittels t-Test für unabhängige Stichproben ergab ein $p=0,034$ bei einem Konfidenzintervall von 95% und einer mittleren Differenz von 8,29. Es zeigt sich somit ein signifikanter Unterschied bezüglich der Altersverteilung in den Registern, bei den Fällen von NORA liegt ein höheres Durchschnittsalter vor.

In Diagramm 2 sind die verschiedenen, oben beschriebenen Altersgruppen aus dem NORA und dem RAV im direkten Vergleich dargestellt.

Mit insgesamt 1600 Fällen (24,74 %) bei Kindern und Jugendlichen zeigt sich im NORA ein niedrigerer prozentualer Anteil an Reaktionen in dieser Altersgruppe, als im RAV mit 454 Fällen (41,8%). In der Gruppe der Erwachsenen und Senioren liegen für das NORA 4866 Fälle (75,26%) und das RAV 632 Fälle (58,2%) vor. Somit zeigt sich im RAV ein im Vergleich zum NORA höherer Anteil an Reaktionen bei ersterer Altersgruppe, wobei insgesamt prozentual mehr Fälle in der Gruppe der Erwachsenen gemeldet wurden. Die statistische Untersuchung mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson der einzelnen Altersgruppen in beiden Registern zeigt, einen signifikanten Unterschied zwischen den Kindern, Jugendlichen, Erwachsenen und den Senioren mit jeweils $p = 0,00$. In der Gruppe der jungen Erwachsenen zeigt sich hingegen kein signifikanter Unterschied ($p = 0,069$).

Statistisch gesehen ist die Fallzahl in der Gruppe der jungen Erwachsenen im RAV und NORA vergleichbar. Für Kinder und Jugendliche liegen im RAV signifikant höhere Fallzahlen vor, für NORA dagegen in den Gruppen der Erwachsenen und Senioren.

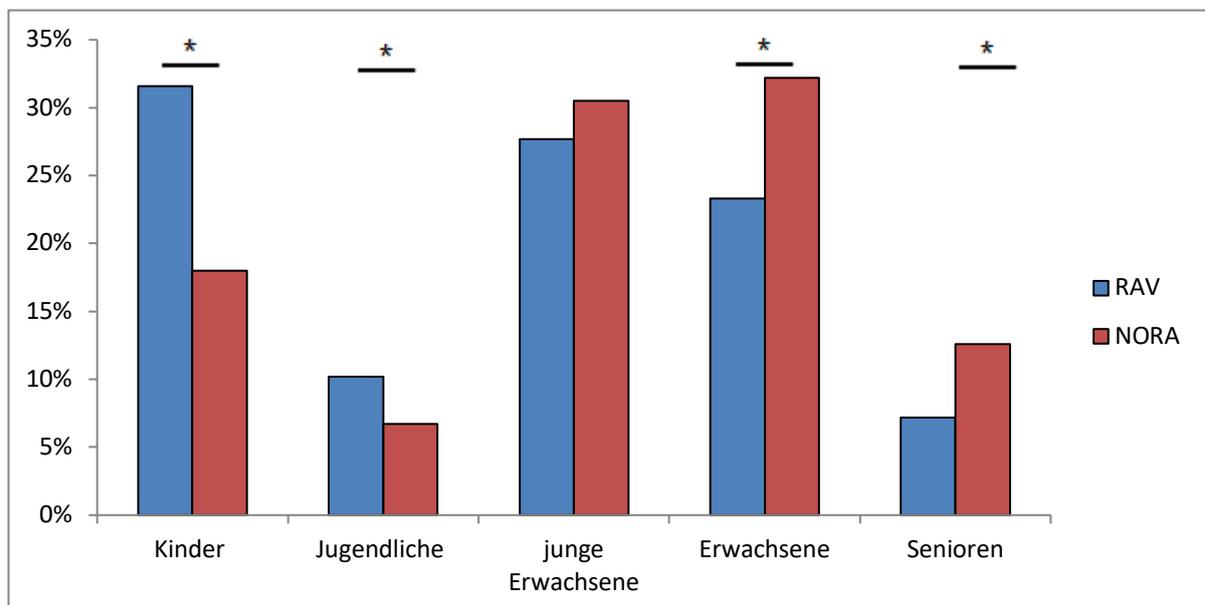


Diagramm 2: Altersgruppen gemeldeter Patienten aus RAV und NORA im Vergleich. $*p \leq 0,05$.

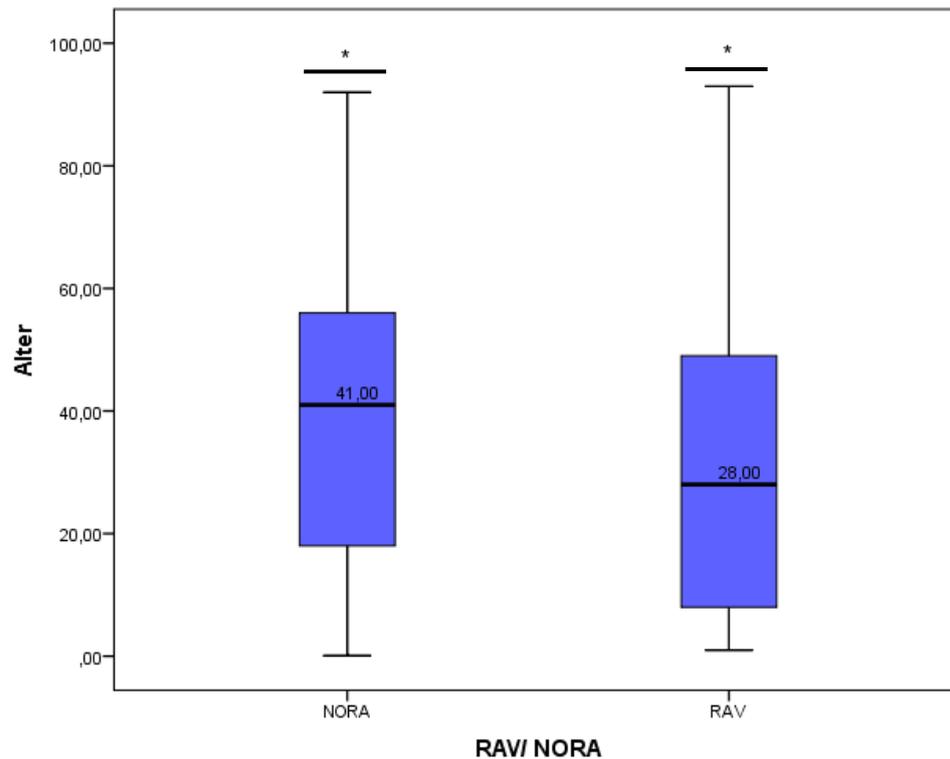


Diagramm 3: Altersverteilung (Boxplot) der gemeldeten Patienten von RAV und NORA. * $p \leq 0,05$.

4.2.2 Geschlechtsverteilung

Bei 511 der vom RAV gemeldeten Fälle handelte es sich um weibliche Patienten, welchen 575 männliche Patienten gegenüberstehen. Dies entspricht 47,1%, bzw. 52,9%. Von den 6466 Fällen des NORA verteilen sich 3028 (46,8%) auf männliche sowie 3438 (53,2%) auf weibliche Patienten. (Diagramm 4)

Die Analyse mittels Chi-Quadrat-Test zeigt jeweils in der Betrachtung der einzelnen Geschlechter in beiden Registern im Vergleich eine Signifikanz $p = 0,00$.

In der isolierten Analyse der Fälle nach Geschlecht zeigt sich im RAV ein signifikant höherer Anteil von weiblichen, in NORA von männlichen Patienten.

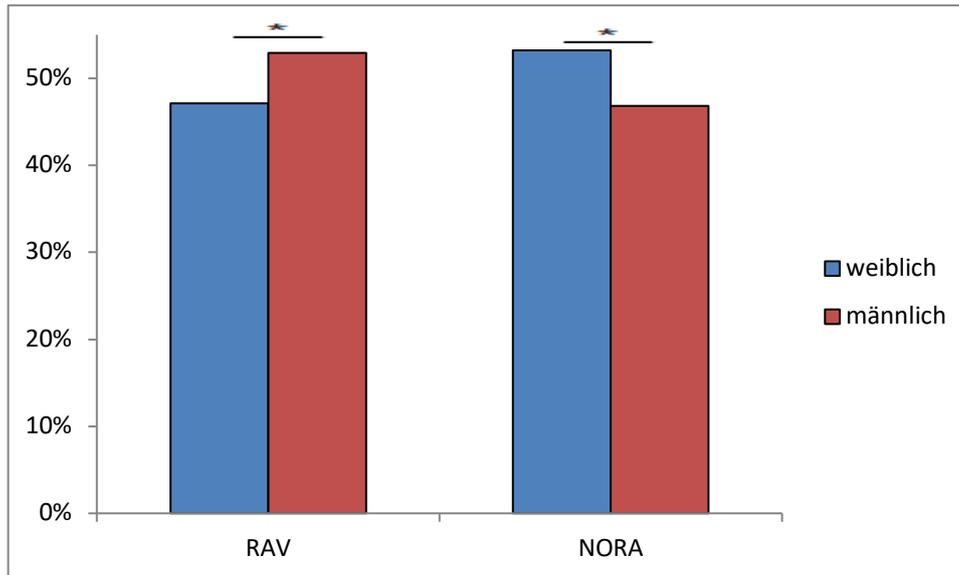


Diagramm 4: Geschlechterverteilung der gemeldeten Patienten von RAV und NORA im Vergleich. * $p \leq 0,05$.

In Betrachtung der Geschlechter in Bezug auf die jeweilige Altersgruppe zeigt sich folgende Fallzahlverteilung für das RAV und NORA:

Tabelle 3: Geschlechter und Altersgruppen RAV und NORA im Vergleich

	RAV		NORA	
	männlich	männlich	weiblich	weiblich
Kinder	224	788	119	377
Jugendliche	63	234	48	201
junge Erwachsene	129	775	172	1194
Erwachsene	121	865	132	1220
Senioren	38	366	40	446

Sowohl im RAV als auch im NORA sind in den Altersgruppen der Kinder und der Jugendlichen mehr männliche Patienten zu verzeichnen. In den Altersgruppen der jungen Erwachsenen, der Erwachsenen und der Senioren zeigen sich hingegen in beiden Registern mehr Frauen.

In der Untersuchung der Altersgruppen in Bezug auf das Geschlecht der gemeldeten Patienten von RAV und NORA mittels Chi-Quadrat-Test zeigen sich keine Signifikanzen in der Gruppe der weiblichen jungen Erwachsenen mit $p = 0,635$ sowie in der Gruppe der männlichen jungen Erwachsenen mit $p = 0,109$. Die restlichen Daten zeigen mit $p = 0,00 - 0,010$ signifikante Unterschiede.

Somit unterscheiden sich die Verteilungen der männlichen und weiblichen Patienten in den betreffenden Altersgruppen von RAV und NORA signifikant. Eine Ausnahme bildet die Gruppe der jungen Erwachsenen, in welcher beide Geschlechtergruppen vergleichbar verteilt sind.

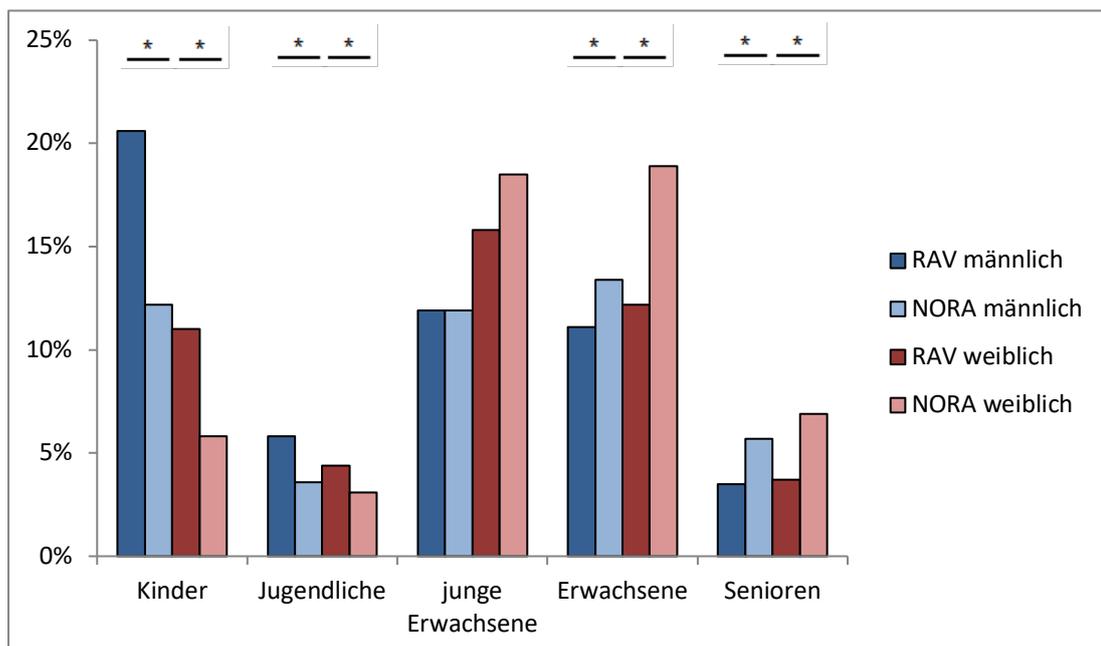


Diagramm 5: Altersgruppen in Bezug auf das Geschlecht der gemeldeten Patienten von RAV und NORA im Vergleich. * $p \leq 0,05$

4.3 Reaktionsdaten

4.3.1 Auslöser

Untersucht man die Fälle aus beiden Registern bezüglich der Auslöser der Reaktionen, zeigen sich unterschiedliche Häufigkeiten. Beim RAV sind Reaktionen auf Nahrungsmittel (758 Fälle, 69,8%) am häufigsten, gefolgt von Medikamenten (196 Fälle, 18%), Insekten (90 Fälle, 8,3%), sonstigen Auslösern (26 Fälle, 2,4%) sowie Reaktionen auf unbekannte Auslöser (16 Fälle, 1,5%).

Im Gegensatz dazu sind bei NORA Insekten (2745 Fälle, 42,5%) die häufigsten Auslöser, gefolgt von Nahrungsmitteln (1816 Fälle, 28,10%), Medikamenten (1259 Fälle, 19,5%), unbekanntem Auslösern (446 Fälle, 6,9%) und sonstigen Auslösern (200 Fälle, 3,1%). (Diagramm 6)

Unter sonstige Auslöser fallen hier in beiden Registern Auslöser, welche in der Eingabemaske nicht aufgeführt waren (z.B. sehr seltene Lebensmittel wie Safran oder seltene Medikamente wie z.B. Chemotherapeutika).

Untersucht man die einzelnen Auslösergruppen der Fälle der von RAV und NORA gemeldeten Patienten (Nahrungsmittel, Medikamente, Insekten, Sonstige, unbekannt) mittels Chi-Quadrat-Test ergibt sich für Nahrungsmittel ein $p=0,00$, für Medikamente $p=0,271$, für Insekten $p=0,00$, für sonstige Auslöser $p=0,211$ und für unbekannte Auslöser ein $p=0,00$. Somit zeigen sich hier ebenfalls wie in der Gesamtanalyse signifikante Unterschiede bei Nahrungsmitteln, Insekten und unbekanntem Auslösern. In der Gruppe der Medikamente und der sonstigen Auslöser zeigt sich jedoch keine signifikanten Unterschiede und somit eine ähnliche Verteilung der betreffenden Allergene in beiden Registern.

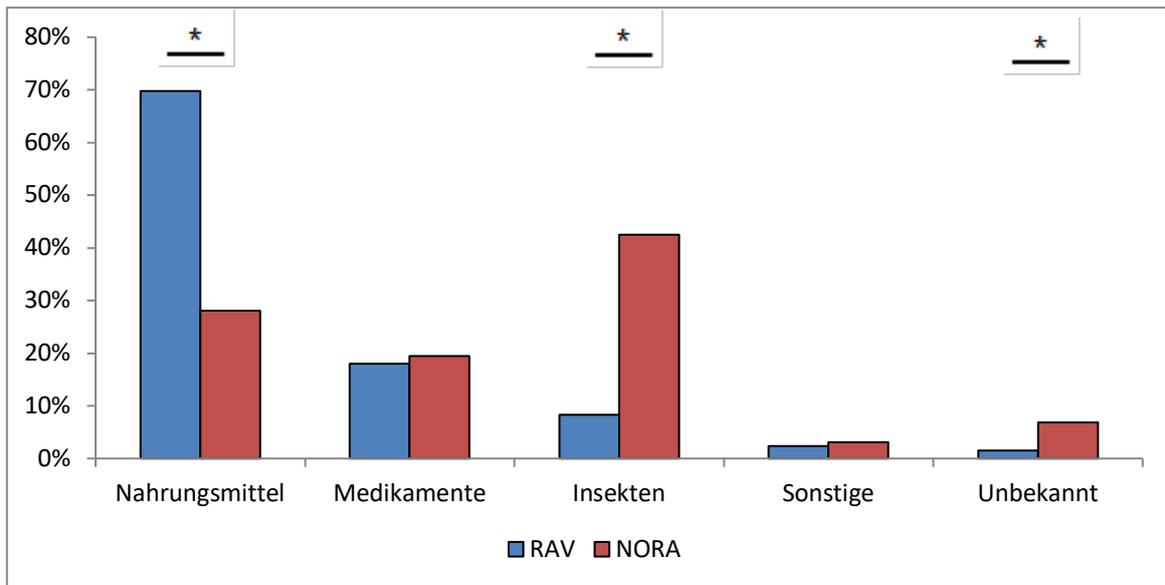


Diagramm 6: Verteilung der Auslöser im RAV und NORA gemeldeter Patienten.

*** $p \leq 0,05$.**

Untersucht man die drei Hauptauslöser (Nahrungsmittel, Medikamente, Insekten) nach Altersgruppen wird deutlich, dass sich die Verteilungen etwas ändern. Für Kinder und Jugendliche zeigt sich im RAV folgende Reihenfolge: Nahrungsmittel (413 Fälle, 38%), Medikamente (22 Fälle, 2,0%) und Insekten (11 Fälle, 1,0%); für das NORA hingegen folgende Verteilung: Nahrungsmittel (1019 Fälle, 15,8%), Insekten (324 Fälle, 5,0%) und schließlich Medikamente (84 Fälle, 1,3%). Bei den Erwachsenen sind beim RAV ebenfalls Nahrungsmittel (345 Fälle, 31,8%) die häufigsten Trigger, gefolgt von Medikamenten (174 Fälle, 16%) und Insekten (79 Fälle, 7,2%). Beim NORA ergibt sich hingegen bei den Erwachsenen folgende Reihenfolge: Insekten (2421 Fälle, 37,4%), Medikamente (1175 Fälle, 18,2%) und Nahrungsmittel (797 Fälle, 12,3%). Somit ergibt sich beim RAV rein prozentual in beiden Altersgruppen eine vergleichbare Rangfolge der Auslöser. Im NORA dominieren in den jüngeren Altersgruppen hingegen Nahrungsmittel als Auslöser, wohingegen bei den Erwachsenen Insekten den Hauptauslöser einer Anaphylaxie stellen. In Diagramm 7 sind diese Ergebnisse zusammenfassend dargestellt.

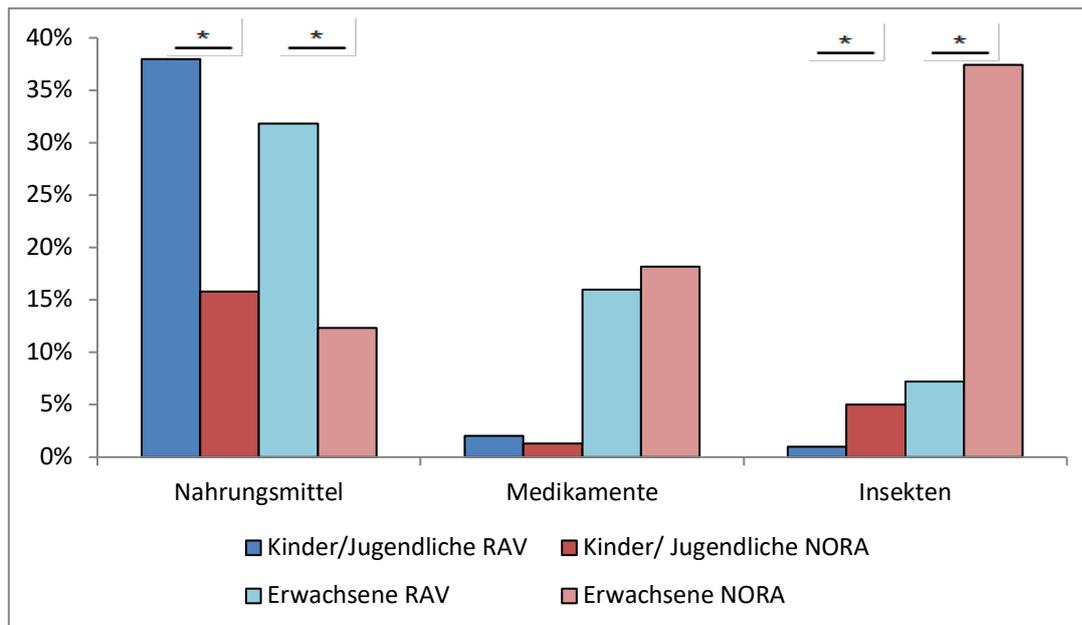


Diagramm 7: Vergleich der Hauptauslösergruppen in Bezug zu den Altersgruppen von in RAV und NORA gemeldeten Patienten. * $p \leq 0,05$.

Wie aus Diagramm 7 ersichtlich, erscheint die Verteilung der Auslöser in den Altersgruppen zunächst ähnlich. Im RAV zeigt sich wie bereits mehrfach erwähnt ein höherer Anteil von Reaktionen auf Nahrungsmittel, was sich sowohl im Kinder- und Jugendalter, als auch bei den Erwachsenen zeigt. Im NORA zeigt sich eine etwas andere Anordnung der Auslöser mit Nahrungsmitteln als Haupttrigger bei Kindern und Jugendlichen und Insektengiften im Erwachsenenalter.

Statistisch zeigen sich in der Untersuchung mittels des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson keine Signifikanzen im Vergleich der gemeldeten Fälle von RAV und NORA mit Medikamenten als Auslöser in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen ($p = 0,731$), sowie bei Erwachsenen ($p = 0,063$). Weiterhin zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Daten bei der Gruppe der Erwachsenen mit sonstigen Auslösern in RAV und NORA im Vergleich mit $p = 0,213$ (nicht im Diagramm 7 dargestellt).

Signifikante Unterschiede der Daten beider Register mit jeweils $p = 0,00$ fanden sich für Insekten, Nahrungsmittel und unbekannte Auslöser als auslösendes Allergen in beiden Altersgruppen im Vergleich. Wir haben somit für beide Altersgruppen signifikant höhere Fallzahlen für Nahrungsmittel im RAV, sowie für Insekten in beiden Altersgruppen im

NORA. Die Fallzahlen für Medikamente sind in beiden Registern für beide Altersgruppen vergleichbar.

Die Betrachtung der Verteilung der Nahrungsmittel als Auslöser im Detail zeigt, dass sowohl beim RAV, als auch beim NORA eine vergleichbare Verteilung der verschiedenen Lebensmittel als Auslöser vorliegt. Tierische Produkte, Hülsenfrüchte, Nüsse und Getreide machen hier den größten Anteil aus, wobei auch die prozentualen Anteile vergleichbar sind. Die genauen Werte zeigt Tabelle 4.

Hauptauslöser bei den tierischen Produkten bei NORA sind Hühnereier, Kuhmilch und Shrimps/ Scampi, beim RAV zusätzlich zu diesen noch Schafs- und Ziegenmilchprodukte. In beiden Registern waren bei den Hülsenfrüchten Erdnüsse und Soja, bei den Nüssen Cashew- und Haselnüsse, sowie bei den Getreiden Weizen und Buchweizen Hauptauslöser. Bei den Früchten wurde wiederum in beiden Registern Kiwi als häufigster Auslöser gemeldet, im RAV gefolgt von Zitrusfrüchten, beim NORA von Apfel und Pfirsich.

Als Unterschied findet sich ein höherer Wert bei Reaktionen auf gleichzeitig mehrere Nahrungsmittel im NORA mit 6,9%, als im RAV mit 1,5%. Bei der Angabe mehrerer Auslöser aus der Gruppe der Nahrungsmittel werden die unterschiedlichen Gruppen in den folgenden Daten nicht einzeln betrachtet, bzw. den einzelnen Gruppen zugeordnet. Vielmehr werden diese Ergebnisse zusammengefasst und gesondert ausgewertet.

Tabelle 4: Nahrungsmittelgruppen als Auslöser einer Anaphylaxie vergleichend zwischen den Daten von RAV und NORA

Nahrungsmittelgruppe	RAV		NORA	
	n	%	n	%
Tierische Produkte	202	26,60%	424	23,3%
Hülsenfrüchte	169	22,30%	409	22,3%
Nüsse	135	17,80%	368	20,1%
Getreide	86	11,30%	154	9,4%
Früchte	67	8,8%	112	6,1%
Gemüse	49	6,50%	94	5,1%
Gewürze/Samen	26	3,40%	77	4,2%
Mehrere	11	1,50%	127	6,9%
Sonstiges	10	1,30%	49	2,7%
Zusatz/- Konservierungsstoffe	3	0,40%	18	1,0%

Untersucht man nun die Gruppe der Nahrungsmittelallergene genauer (Tabelle 4) erkennt man eine ähnliche Verteilung in beiden Registern. Tierische Produkte stellen in beiden Populationen das Hauptauslöserallergen. Hierbei sind vor allem Hühnerei, Kuhmilch und Meeresfrüchte die häufigsten Auslöser. Im RAV gemeldete Patienten zeigen zudem vermehrt Reaktionen auf Schaf- und Ziegenmilch, was durch den vor allem im Süden Frankreichs mediterranen Ernährungsstil hervorgerufen sein kann. Interessanterweise finden sich, in den gemeldeten Daten des RAV im Gegensatz zu NORA auch Reaktionen auf Schnecken.

Hierbei sollte vor allem eine Reaktion Grad IV mit letalem Ausgang im Juli 2010 erwähnt sein, welche einen 9-jährigen Jungen betraf. 10 Minuten nach dem Verzehr von Schnecken erlitt dieser einen fulminanten Asthmaanfall, welcher rapide aggravierte und zu einem Herz-Kreislaufversagen führte. Ein Behandlungsversuch durch einen Notarzt mittels kardio-pulmonaler Reanimation verlief frustan. Nebenbefundlich litt der Junge an einer Allergie auf Hausstaubmilben mit einem allergischen Asthma, welche

seit 2007 unter subkutaner Immuntherapie stand. Medikamentös bestand eine Bedarfsmedikation mit einem Beta-2-Mimetikum sowie Montekulast.

Weiterhin zeigen sich bei den Nahrungsmittelallergenen in beiden Gruppen Hülsenfrüchte, Nüsse und Getreide als Hauptauslöser für die Anaphylaxie. Die Verteilung ist in beiden Gruppen ähnlich. (Diagramm 8)

In der Untersuchung mittels der Chi-Quadrat-Test der einzelnen Nahrungsmittelauslösergruppen in beiden Registern im Vergleich zeigen sich bei den auslösenden Nahrungsmitteln Signifikanzen für Früchte mit $p= 0,008$, für Getreide mit $p= 0,020$, für sonstige Nahrungsmittel mit $p= 0,046$ und für mehrere Auslöser mit $p= 0,00$. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in der Untersuchung für Nüsse mit $p= 0,161$, für Gemüse mit $p= 0,174$, für tierische Produkte mit $p= 0,061$, für Hülsenfrüchte mit $p= 0,924$, für Gewürze/ Samen mit $p= 0,339$ und Zusatz- und Konservierungsstoffe mit $p= 0,155$. Zur Auswertung wurden hier nur die Fälle mit Nahrungsmitteln aus Auslöser herangezogen.

Die Verteilung der einzelnen Auslöser der Gruppe der Nahrungsmittel unterscheidet sich für tierische Produkte, Hülsenfrüchte, Nüsse, Gemüse, Gewürze/ Samen und Konservierungsstoffe in beiden Registern nicht signifikant. In NORA zeigt sich dabei trotzdem ein höherer, jedoch nicht signifikanter, Anteil an Reaktionen auf Nüsse, Gewürze/ Samen und Zusatz- und Konservierungsstoffe, für das RAV auf Gemüse und tierische Produkte. Für Reaktionen auf Hülsenfrüchte liegen in beiden Registern anteilig gleiche Ergebnisse vor. Der Anteil an Reaktionen auf Getreide und Früchte ist hingegen im RAV, auf mehrere und sonstige Auslöser im NORA signifikant höher.

Wie in auch Diagramm 8 ersichtlich zeigt sich eine sehr homogene Verteilung bezüglich der einzelnen Nahrungsmittelgruppen als Auslöser.

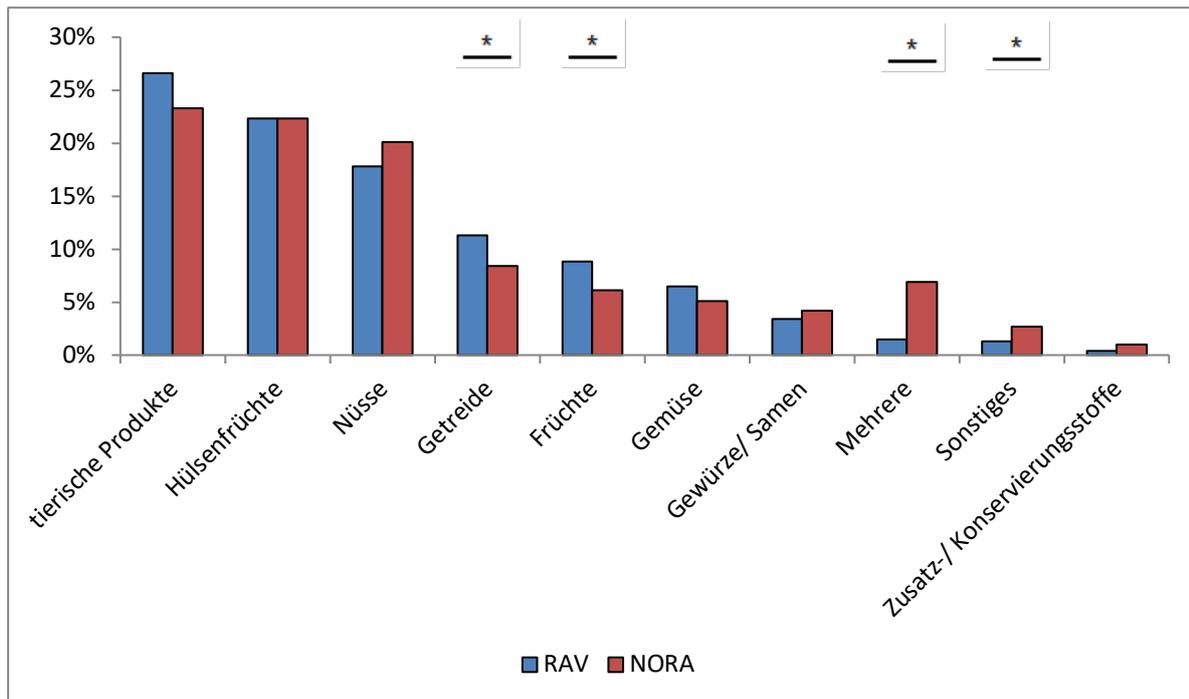


Diagramm 8: Vergleich von Nahrungsmittelallergenen als Auslöser einer Anaphylaxie zwischen den Daten von RAV und NORA. * $p \leq 0,05$.

Bei der genauen Betrachtung der Fälle auf Insektengifte sind sowohl im NORA, als auch im RAV Wespen die häufigsten Auslöser (NORA: 1949 Fälle, 71%; RAV: 45 Fälle, 50%), gefolgt von Bienen (NORA: 619 Fälle, 22,5%; RAV: 28 Fälle, 31,1%), Hornissen (NORA: 127 Fälle, 4,6%; RAV: 15 Fälle, 16,7%) und unbekanntem Insekten (NORA: 37 Fälle, 1,3%; RAV: 2 Fälle, 2,2%). Die Prozentzahlen beziehen sich hierbei auf die Fälle mit Insektengift als Auslöser, nicht auf die Gesamtfallzahl. Somit ergibt sich prozentual eine ähnliche Verteilung in beiden Registern. Im NORA wurden weiterhin Fälle mit Bremsen (2 Fälle, 0,1%), Hummeln (7 Fälle, 0,3%) und Mücken (5 Fälle, 0,2%) registriert.

In der Untersuchung mittels Chi-Quadrat-Test zeigt sich für Bienen mit $p = 0,057$ kein signifikanter Unterschied. Für Wespen und Hornissen zeigt sich mit $p = 0,00$ hingegen eine Signifikanz. Die isolierte Analyse der Fälle auf Insektengifte zeigt vergleichbare Werte in beiden Registern für Reaktionen auf Bienen, jedoch eine unterschiedliche Verteilung für Reaktionen auf Wespen und Hornissen. Der Anteil von Reaktionen auf Wespengift war in NORA und der Anteil von Reaktionen auf Hornissen im RAV signifikant höher. Da Fälle

mit Reaktionen auf Bremsen, Hummeln und Mücken ausschließlich bei NORA und nicht im RAV registriert wurden, entfällt hier die statistische Untersuchung.

Weiterhin ist es möglich die Hauptauslösergruppen (Nahrungsmittel, Insektengifte, Medikamente) in ihrer Häufigkeit bezüglich der Reaktionsjahre abzubilden. Sowohl für Daten vom RAV als auch vom NORA ergeben sich für Nahrungsmittel und Medikamente stabile Reaktionszahlen, wobei sich Schwankungen bis zu 15% zwischen den Jahren finden. Bezüglich der gemeldeten Reaktionen auf Insektengifte wurden in beiden Populationen die stärksten Schwankungen gefunden (bis zu 20%). Zudem zeigt diese Darstellung nochmals den deutlich höheren Anteil der Reaktionen auf Insektengift im NORA im Vergleich zum RAV. (RAV Mittelwert: 7,98%, NORA Mittelwert: 41,63%). (Diagramm 9)

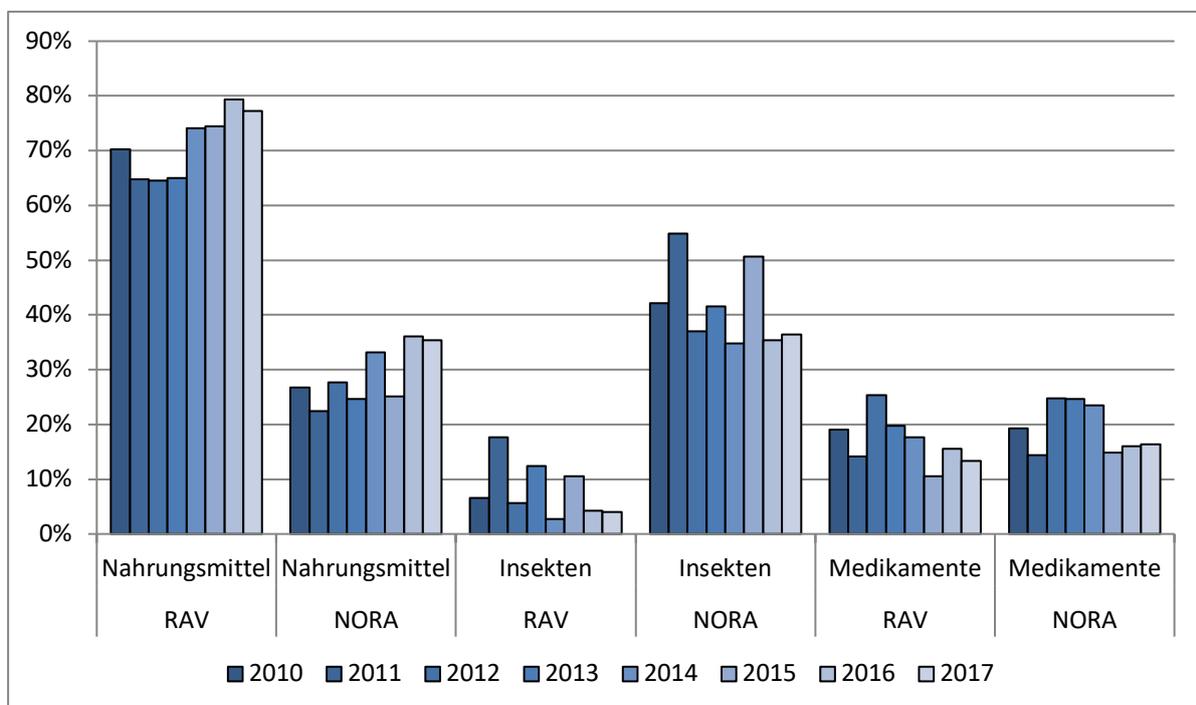


Diagramm 9: Auslösergruppen auf Jahre verteilt/ Fälle pro Jahr im Vergleich (RAV – NORA)

4.3.2 Symptome und Schweregrad der Reaktion

Die Analyse der Symptome zeigt für beide Register ähnliche Muster. Sowohl in den Falldaten des RAV, als auch in denen des NORA wurden circa 90% (RAV 91,7%,

NORA 84,1%) positive Hautreaktionen dokumentiert. Hierbei standen Symptome wie Urtikaria, Juckreiz und Flush im Vordergrund. Beim RAV wurden bei 0,8%, und bei NORA bei 1,5% keine Angaben gemacht.

Hinsichtlich des Gastrointestinaltraktes (GIT) zeigen sich bei RAV in 45,2% und bei NORA in 39,4% positive Reaktionen. Hier handelt es sich unabhängig vom Register vor allem um Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen/ Krämpfe.

Den Respirationstrakt (RT) betreffend zeigen sich beim RAV in 65,7% und beim NORA bei 66,4% der Fälle Symptome, wobei sich beim RAV in 1,5% und beim NORA in 1,9% keine genauen Angaben hierzu in den Falldaten finden lassen. Die häufigsten Symptome waren hierbei Konjunktivitis, Rhinitis, Dyspnoe, Engegefühl im Thorax und Halsbereich sowie Husten. Die Betrachtung der Symptome des kardio-vaskulären Systems (KVS) zeigt sich bei RAV in 54,4%, und bei NORA bei 60,7% positive Daten. Auch hier konnten bei 0,1% (RAV) bzw. 2,1% (NORA) keine genauen Angaben gemacht werden. Führende Symptomkomplexe waren Tachykardien, Hypotension und Brustschmerz. Die prozentuale Häufigkeit der Organmanifestationen im Vergleich zeigt Diagramm 10.

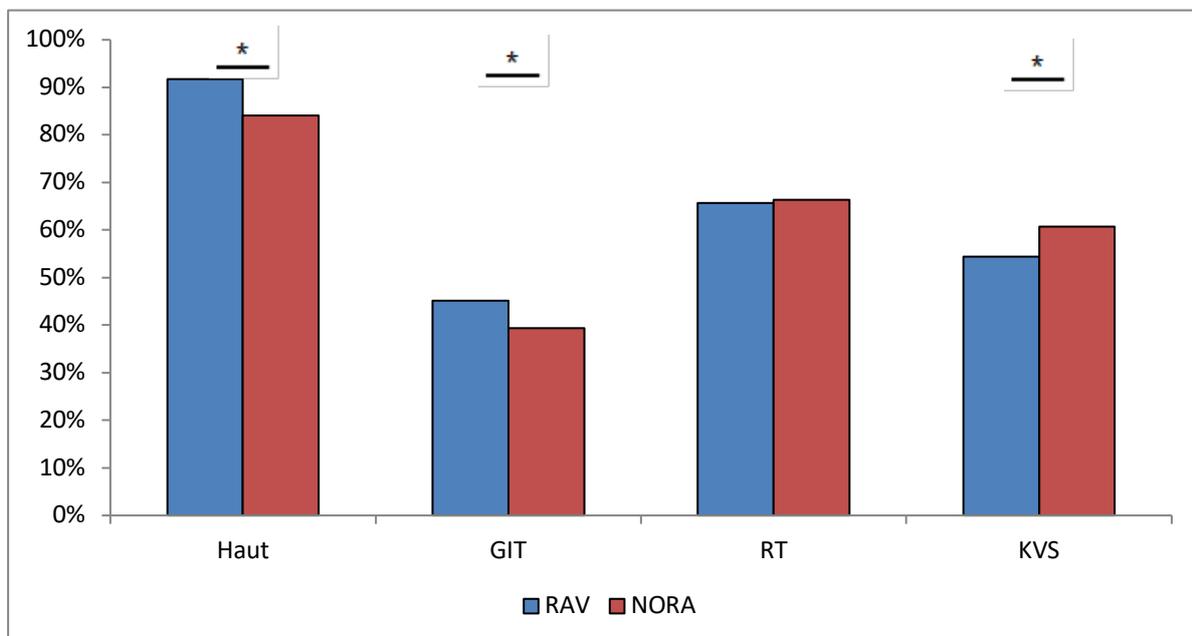


Diagramm 10: Organmanifestationen der gemeldeten Fälle von RAV und NORA im Vergleich. * $p \leq 0,05$.

Die statistische Untersuchung der Ergebnisse bezüglich der Organmanifestationen des RAV und NORA im Vergleich mittels Chi-Quadrat-Test zeigte keine Signifikanz bei Symptomen des Respirationstraktes ($p= 0,669$). Bei den Symptomen der Haut, des Gastrointestinaltraktes und des kardio-vaskulären Systems zeigte sich hingegen eine Signifikanz mit jeweils $p= 0,00$. Somit liegt für beide Register ein vergleichbarer Anteil von Reaktionen mit respiratorischer Beteiligung vor, wobei sich ein leicht höherer Anteil in NORA zeigt. Der Anteil von Reaktionen mit Hautbeteiligung ist dagegen im RAV und für NORA bei Reaktionen mit kardio-vaskulären und gastrointestinalen Symptomen deutlich höher.

Auf Grund der Symptome kann man eine Gradeinteilung der Reaktionen durchführen. In diesem Fall erfolgte dies analog der Klassifikation nach Ring und Messmer. Hierbei zeigte sich, dass sich wie schon bei den Symptomkomplexen auch hier eine Kongruenz zwischen der Verteilung im RAV und im NORA. Der Großteil der Reaktionen konnte Grad II (RAV 44,2%, NORA 51,3%) und Grad III (RAV 43,9%, NORA 36,2%) zugeteilt werden, gefolgt in beiden Populationen von Grad I (RAV 9,6%, NORA 9,0%) und abschließend von Grad IV (RAV 2,3%, NORA 2,1%).

Untersucht man nun die Grad IV Reaktionen genauer hinsichtlich fataler Reaktionen, sieht man, dass im RAV insgesamt acht und im NORA zwölf letale Fälle registriert wurden. Dies entspricht jeweils 0,7% und 0,2%. In beiden Registern sind die überwiegenden tödlichen Fälle in der Gruppe der Erwachsenen zu finden.

Statistisch zeigt sich bei der Verteilung der Gradeinteilung der Reaktionen im RAV und im NORA im Vergleich in der Analyse mittels des Chi-Quadrat-Test für Grad 1 ein $p= 0,541$, für Grad 2 ein $p= 0,000$, für Grad 3 ein $p= 0,000$ und für Grad 4 ein $p= 0,750$. Es zeigt sich demnach ein signifikanter Unterschied für Reaktionen Grad 2 und 3. Es liegt somit ein signifikant höherer Anteil an Reaktionen des Schweregrades 2 für NORA und des Schweregrades 3 im RAV vor. Bei Reaktionen Schweregrad 1 und 4 zeigen sich vergleichbare Verteilungen in beiden Registern.

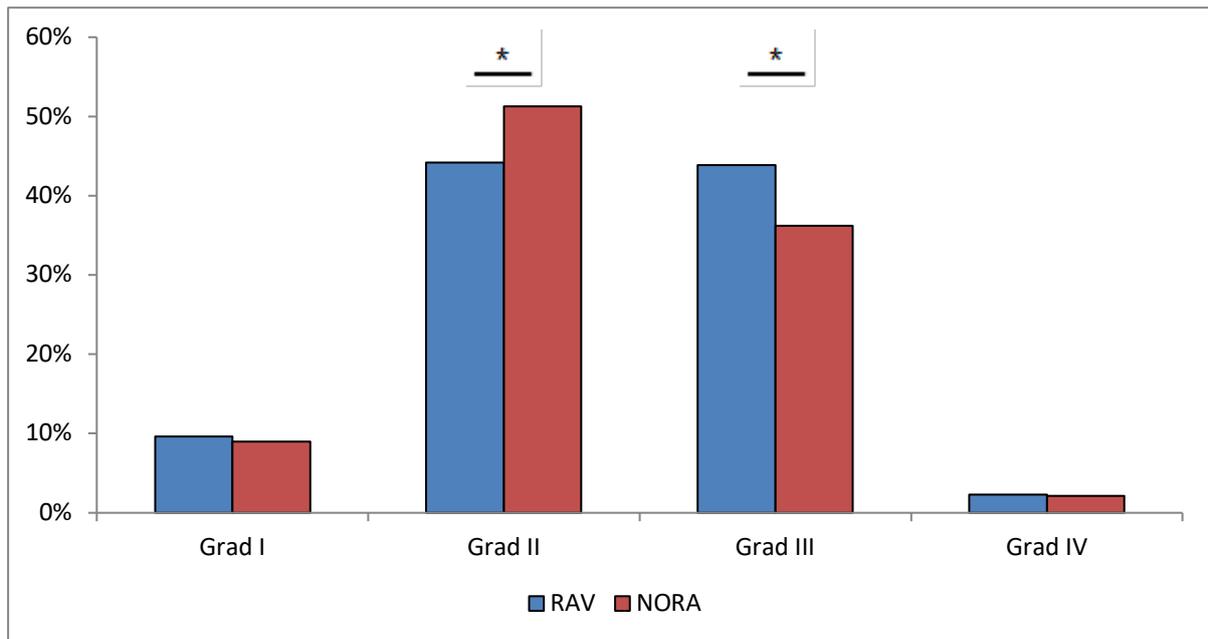


Diagramm 11: Gradeinteilung von im RAV und NORA gemeldeten Reaktionen im Vergleich. * $p \leq 0,05$.

4.3.3 Ort der Reaktion

In beiden Registern fanden die meisten gemeldeten Reaktionen im häuslichen Umfeld statt (RAV: 449 Fälle, 41,3%, NORA: 1583 Fälle, 24,5%), gefolgt von unbekanntem Orten (RAV: 158 Fälle, 14,5%, NORA: 1392 Fälle, 21,5%). Unbekannt können diese sein, da bei der Erfassung des Falles der Reaktionsort entweder wirklich nicht bekannt oder im Beispiel der französischen Fälle einfach nicht angegeben war. Als dritthäufigster Reaktionsort werden beim RAV Arztpraxen und Krankenhäuser, sowie Orte an denen Nahrungsmittel verkauft werden, wie zum Beispiel Hotels, Restaurant, Imbiss, Take-Away, (jeweils 104 Fälle, 9,6%), beim NORA Gärten, Parks und andere Orte in der Natur (1318 Fälle, 20,4%), angegeben. Weitere häufige Reaktionsorte sind bei Verwandten und Freunden (RAV: 68 Fälle, 6,3%, NORA: 120 Fälle, 1,9%), Schule und Kindergarten (RAV: 38 Fälle, 3,5%, NORA: 163 Fälle, 2,5%), sowie der Arbeitsplatz (RAV: 27 Fälle, 2,5%, NORA: 221 Fälle, 3,4%). Eine Zusammenfassung der verschiedenen Reaktionsorte sieht man in Diagramm 12 mit nebenstehender Legende

Die statistische Analyse mittels Chi-Quadrat-test zeigt im Vergleich der gemeldeten Fälle von RAV und NORA bezüglich des Reaktionsortes folgende Werte. Keine

Signifikanz bei Reaktionen während der Arbeit mit $p= 0,111$, in Krankenhäusern und Arztpraxen mit $p= 0,059$, in der Schule mit $p= 0,064$, in öffentlichen Verkehrsmitteln mit $p= 0,250$ und an sonstigen Reaktionsorten mit $p= 0,642$. Signifikante Unterschiede zeigten sich mit $p= 0,000$ für Reaktionen in der Natur/ Park/ Garten, an öffentlichen Orten, in Restaurants/ Imbiss/ Take-Away, bei Verwandten, unbekanntem Orten und zu Hause, sowie mit $p= 0,018$ beim Zahnarzt.

Sowohl die Daten des RAV als auch von NORA zeigen, dass der Arbeitsplatz, Krankenhäuser und Arztpraxen, Schulen, öffentliche Verkehrsmittel und häufig als Reaktionsorte für die erfassten Reaktionen angegeben werden. Im RAV zeigt sich jedoch ein signifikant höherer Anteil von Reaktionen in der Häuslichkeit, in Restaurants oder ähnlichen Gewerben und bei Verwandten, im NORA hingegen bei Reaktionen in der Natur, an öffentlichen Orten, beim Zahnarzt und bei Fällen mit unbekanntem Reaktionsort.

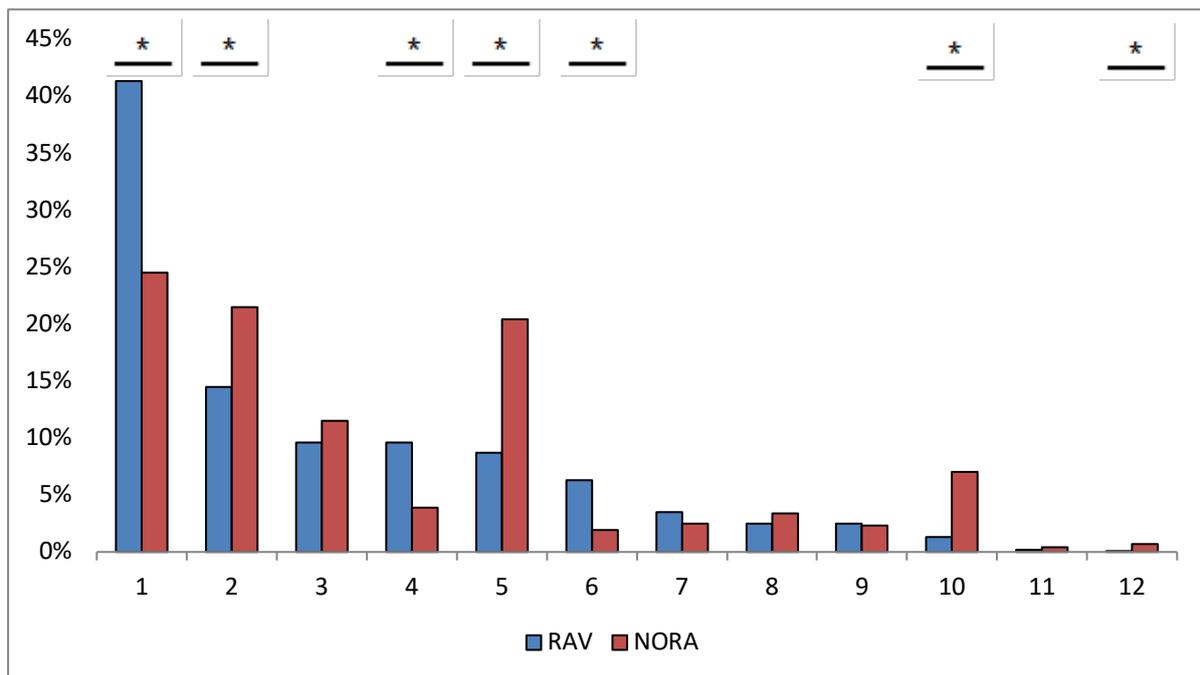


Diagramm 12: Reaktionsorte der Anaphylaxie im Vergleich der Daten von RAV und NORA. * $p \leq 0,05$.

Legende zu Diagramm 12

1	Häuslichkeit
2	Unbekannter Reaktionsort
3	Arztpraxis, Krankenhaus
4	Restaurant, Hotel, Imbiss, Take-Away, etc.
5	Natur, Garten, Park, etc.
6	Bei Verwandten, Freunden
7	Schule, Kindergarten
8	Am Arbeitsplatz
9	Sonstiges
10	Öffentliche Orte (z.B. Kino, Straße, etc.)
11	Öffentliche Transportmittel
12	Zahnarzt

4.3.4 Zeit bis zur Reaktion und Korrelation zum Schweregrad

In den Populationen aus den jeweiligen Registern zeigt sich eine vergleichbare Verteilung bezüglich der Zeit bis zum Auftreten der Reaktion. Die meisten Reaktionen traten innerhalb von 10 Minuten nach Allergenkontakt auf (RAV: 587 Fälle, 54,1%; NORA: 2962 Fälle, 45,85%). Die weiteren Fälle nehmen bezüglich der Häufigkeit mit zunehmender Zeit kontinuierlich ab. Hierbei zeigen sich vergleichbare prozentuale Anteile der Daten aus RAV und NORA.

Bei 10,7% (RAV), bzw. 13,0% (NORA) wurde bei der Dateneingabe keine Aussage über den Zeitraum zwischen der Exposition zum Auslöser und Beginn der Reaktion angegeben. (Darstellung in Diagramm 13)

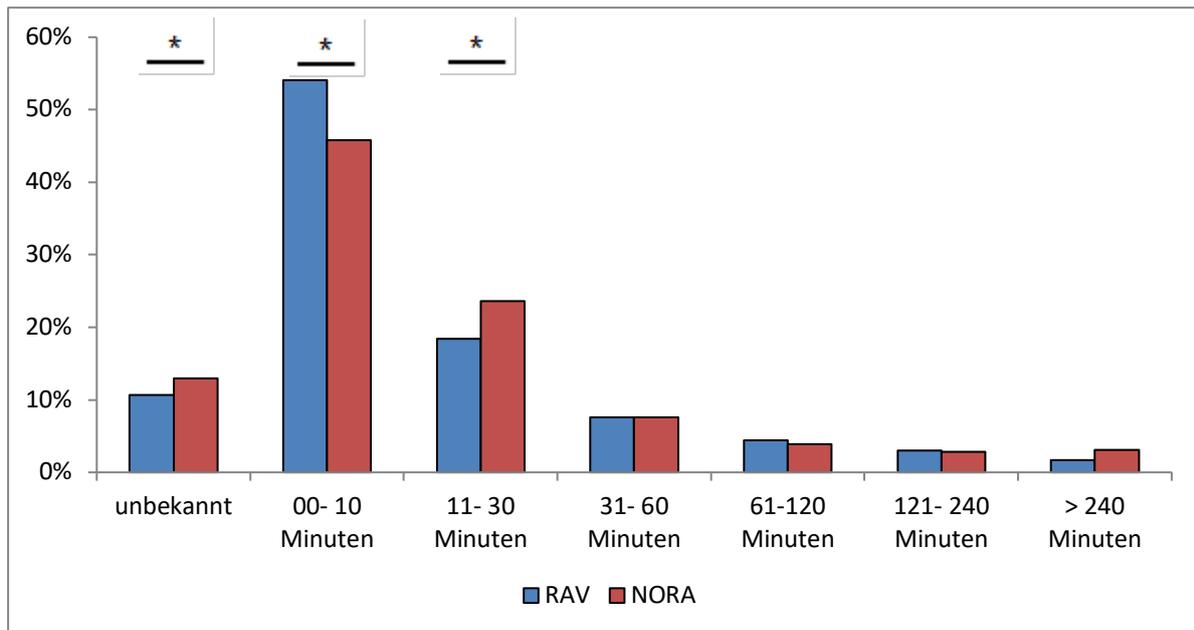


Diagramm 13: Zeit zwischen Allergenkontakt und Reaktion der gemeldeten Patienten bei RAV und NORA im Vergleich. * $p \leq 0,05$.

Die Untersuchung der Zeit bis zum Reaktionseintritt im Vergleich mittels des Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt eine Signifikanz bei unbekanntem Reaktionseintritt mit $p = 0,035$, bei 00 bis 10 Minuten mit $p = 0,00$ und bei 11 bis 30 Minuten mit $p = 0,00$. Keine Signifikanz zeigt sich hingegen bei 31 bis 60 Minuten mit $p = 0,981$, 61 bis 120 Minuten mit $p = 0,466$, 121 bis 240 Minuten mit $p = 0,392$ und über 240 Minuten mit $p = 0,13$. Obwohl der Großteil der Reaktionen (in beiden Registern) bis zu 10 Minuten nach Allergenkontakt stattgefunden hat, findet sich ein signifikant höherer Anteil bei den Fällen des RAV. Bei Fällen mit Reaktionseintritt nach 11 bis 30 Minuten und unbekannter Zeit bis zum Reaktionseintritt zeigt sich hingegen ein signifikant höherer Anteil in NORA. Innerhalb der anderen Zeitabschnitte bis zum Reaktionseintritt zeigen sich vergleichbare Ergebnisse ohne signifikanten Unterschied, wobei in allen Abschnitten, außer bezüglich des Reaktionseintritts über 240 Minuten, höhere Fallzahlen im RAV angegeben werden.

Betrachtet man nun die Zeit bis zum Beginn der Symptome im Zusammenhang mit dem Schweregrad der Reaktion (nach Messmer und Ring) sieht man, dass diese ebenfalls im Zusammenhang stehen. In beiden Populationen haben etwa 70% der Gesamtfälle nach spätestens 30 Minuten die ersten Reaktionen gezeigt (RAV: 72,4%, NORA

69,4%). Hierbei verteilt sich der Hauptteil auf den Schweregrad II und III. Diese Korrelation sieht man in Tabelle 5.

Tabelle 5: Zeit bis zum Reaktionseintritt in Bezug zum Schweregrad der Reaktion der gemeldeten Patienten in RAV und NORA

	RAV Grad I	NORA Grad I	RAV Grad II	NORA Grad II	RAV Grad III	NORA Grad III	RAV Grad IV	NORA Grad IV
unbekannt	0,70%	2,10%	5,40%	6,70%	4,10%	3,90%	0,40%	0,30%
0 – 10 Min.	5,20%	2,90%	23,40%	23,20%	23,90%	18,30%	1,60%	1,40%
11 – 30 Min.	1,80%	2,00%	8,50%	12,90%	7,80%	8,20%	0,30%	0,40%
31 – 60 Min.	0,90%	0,70%	3,40%	4,10%	3,30%	2,80%	0,00%	0,00%
61 – 120 Min.	0,50%	0,40%	1,90%	1,80%	2,00%	1,70%	0,00%	0,00%
121 – 240 Min.	0,30%	0,30%	0,90%	1,30%	1,70%	1,00%	0,10%	0,00%
> 240 Minuten	0,20%	0,80%	0,60%	1,90%	0,90%	0,60%	0,00%	0,00%

4.3.5 Wiederholungsreaktionen und biphasische Reaktionen

Konnte in der persönlichen Anamnese der Patienten bereits eine Reaktion auf das betreffende Allergen nachgewiesen werden, so spricht man von einer Wiederholungsreaktion. Diese lagen im RAV in 30,9%, im NORA bei 29,1% der Fälle vor. Bei 64,7% (RAV) und 61,5% (NORA) wurde eine Wiederholungsreaktion verneint, bei 4,3% (RAV) und 9,3% (NORA) lagen keine Informationen hierzu vor.

In der Untersuchung mittels Chi-Quadrat-Test zeigt sich in der vergleichenden Betrachtung der Daten des RAV und NORA hierbei ein signifikanter Unterschied bei nicht Vorliegen einer Wiederholungsreaktion mit $p= 0,045$ und bei unbekannter Sachlage mit $p= 0,00$. Bei Vorliegen einer Wiederholungsreaktion zeigt sich mit $p= 0,224$ hingegen keine Signifikanz. Es finden sich in beiden Registern somit vergleichbar viele Fälle mit bekannter Wiederholungsreaktion auf das betreffende Allergen. Der Anteil von Fällen bei denen es sich nicht um eine Wiederholungsreaktion handelt, ist im RAV signifikant höher, Fälle mit unklarer Datenlage zum Vorliegen einer Wiederholungsreaktion konnten signifikant häufiger in NORA registriert werden.

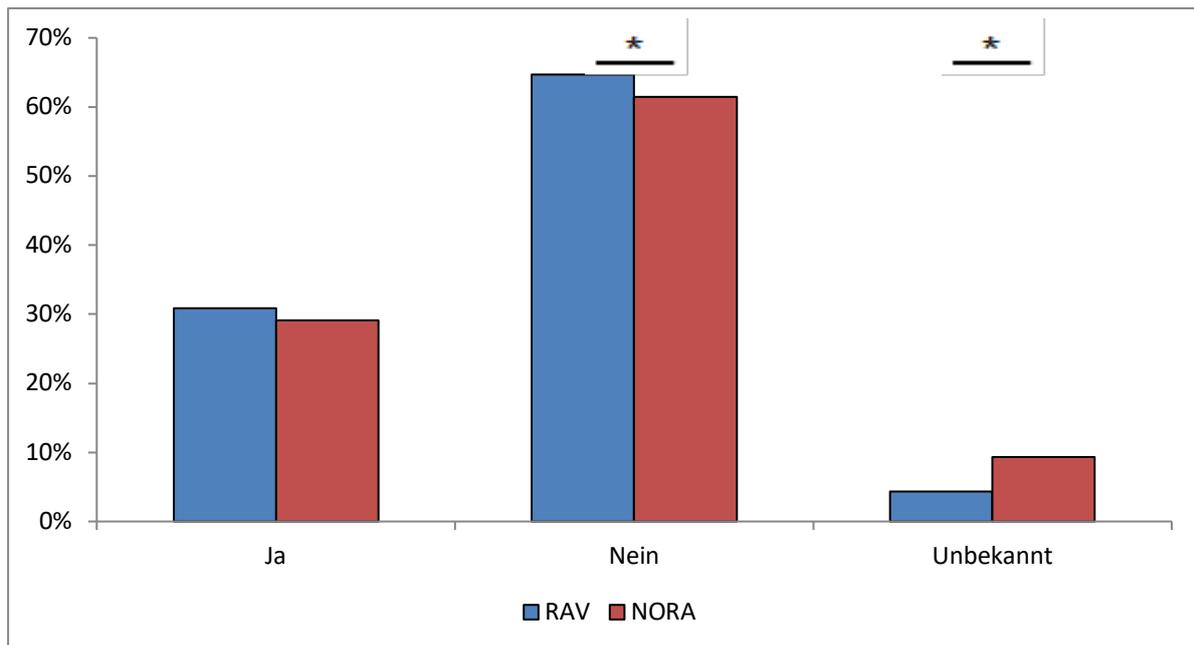


Diagramm 14: Wiederholungsreaktionen der gemeldeten Patienten von RAV und NORA im Vergleich. * $p \leq 0,05$.

Eine biphasische Reaktion muss man von einer Wiederholungsreaktion unterscheiden. Erstere liegt vor, wenn nach Abklingen der Symptome einer Reaktion, diese ohne erneuten Allergenkontakt wieder aggravierern. Bei RAV wurde in 2,3%, und bei NORA in 5,1% der Fälle eine solche Reaktion angegeben. Für 97,5% (RAV), bzw. 87,6% (NORA) wurde diese verneint, bei 0,2% (RAV) und 7,2% (NORA) lagen keine Daten vor. In beiden Populationen traten diese Reaktionen überwiegend (RAV: 99,9%, NORA: 98,2%) nach 4 bis 12 h nach Beginn der initialen Reaktion auf.

Die statistische Untersuchung mittels Chi-Quadrat-Test zeigt in der vergleichenden Betrachtung der gesamten Daten zur biphasischen Reaktion zwischen RAV und NORA signifikante Unterschiede mit jeweils $p = 0,00$. Es liegen somit höhere Fallzahlen zu stattgehabten biphasischen Reaktionen in NORA vor, im RAV ist die Fallzahl nicht stattgehabter biphasischer Reaktionen dementsprechend signifikant höher. In NORA wurde signifikant häufiger angegeben, dass unbekannt ist, ob eine biphasische Reaktion vorlag.

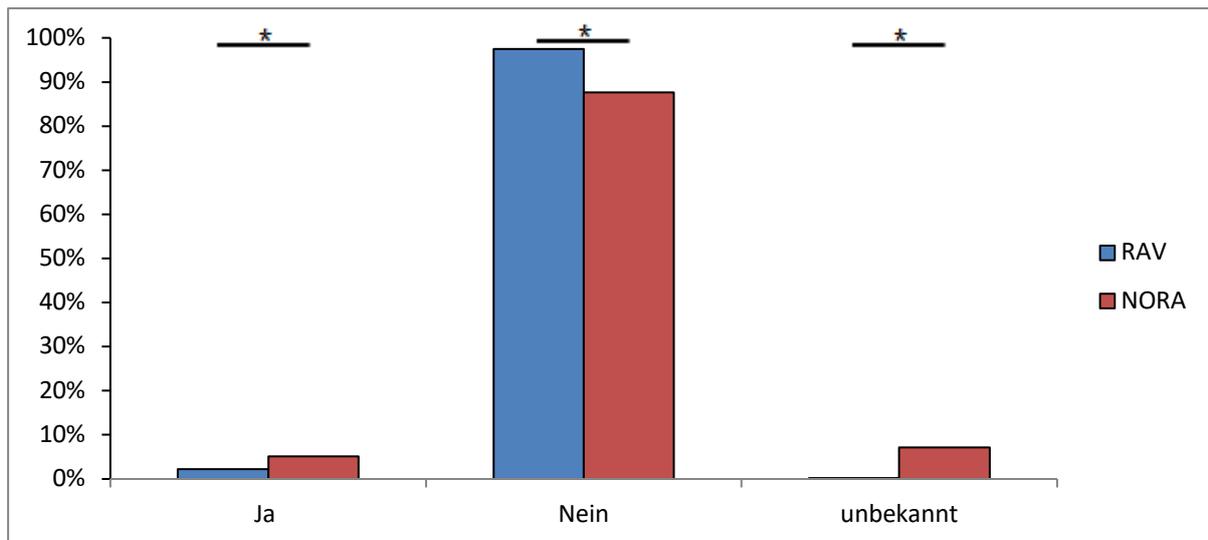


Diagramm 15: Verteilung der Häufigkeit biphasischer Reaktionen in RAV und NORA. * $p \leq 0,05$.

4.3.6 Kofaktoren und Nebendiagnosen

Bei einer Vielzahl der vom RAV und vom NORA registrierten Reaktionen spielen Kofaktoren und Nebenerkrankungen eine Rolle. Hierbei sind vor allem Medikamente, körperliche und psychische Belastung, Alkohol sowie Nebenerkrankungen zu nennen.

Bei 22,6% (RAV), bzw. 36,1% (NORA) wurde von den Betroffenen zum Zeitpunkt der allergischen Reaktion Medikamente genommen. Hierbei sind vor allem ASS, Beta-Blocker (bspw. Metoprolol), ACE-Hemmer (bspw. Ramipril) und Statine zu nennen. Hierbei sind die Fälle, bei denen die Reaktion durch ein Medikament ausgelöst wurde, nicht primär berücksichtigt. War parallel jedoch eine weitere Medikation auf Grund einer Nebenerkrankung erfolgt, so wurde dies unter diesem Punkt erfasst. Weiterhin war in 9,6% (RAV), bzw. 32,9% (NORA) körperliche Belastung zum Zeitpunkt des Allergenkontaktes relevant. Die Intensität der Belastung wurde in verschiedenen Stufen angegeben, aufsteigend von leicht über moderat bis hin zu schwerer körperlicher Tätigkeit. Eine Einschätzung erfolgte hierbei über die in die Maske des Registers einpflegende Person. Psychischer Stress wurde bei 9,6% (RAV) bzw. 7,2% (NORA) der Reaktionen als Kofaktor angegeben. Dabei wurde nicht die Art der Belastung

differenziert, sodass sowohl Ängste, Sorgen, Arbeits- oder Schulstress, etc. eine Rolle spielen können. Auch hier erfolgte die Einschätzung, ob eine Stresssituation vorlag, gegebenenfalls durch die eingebende Person aufgrund der Datenlage. Alkoholische Getränke konnten in 7,6% (RAV) bzw. 4,4 % (NORA) als Kofaktor identifiziert werden. Hierbei fällt auf, dass in den Fällen vom RAV trotz höherer Quote von Kindern und Jugendlichen im Vergleich zum NORA ein höherer Anteil an Reaktionen im Zusammenhang mit Alkohol vorliegt. (Diagramm 16)

Statistisch erfolgte die Untersuchung mittels Chi-Quadrat-Test bezüglich der Fälle mit Angabe eines positiven Kofaktors für das RAV und NORA im Vergleich. Untersucht wurden hierbei die Angaben zu körperlicher Aktivität, Stress, Medikamenten, Nebenerkrankungen und Alkohol. Es zeigte sich hierbei für Medikamente, körperliche Belastung und Alkohol mit $p=0,00$ und Stress mit $p=0,004$ eine Signifikanz. Für das vorliegenden von Vorerkrankungen als Kofaktor zeigt sich hingegen mit $p=0,235$ kein signifikanter Unterschied. Im NORA zeigt sich ein signifikant höherer Anteil von Medikamenten und körperlicher Belastung als Kofaktor, im RAV hingegen sind Stress und Alkohol als Kofaktoren signifikant häufiger registriert worden.

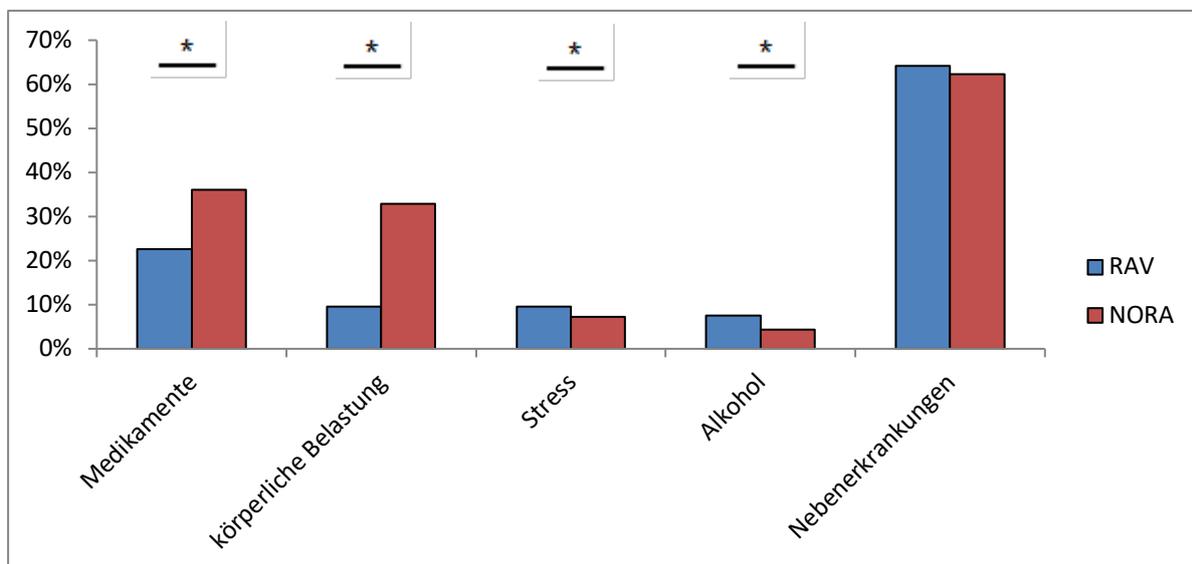


Diagramm 16: Kofaktoren der gemeldeten Patienten von RAV und NORA im Vergleich. * $p \leq 0,05$.

Zum Zeitpunkt der allergischen Reaktion bestanden bei 63% der Patienten (RAV 64,20%, NORA 62,3%) Nebenerkrankungen. Führend bei diesen zeigen sich vor allem ein vorbestehendes Asthma, bzw. COPD, atopische Erkrankungen (Dermatitis, Ekzem), vorbestehende oder weitere Nahrungsmittelallergien und Erkrankungen des kardio-vaskulären Systems. Hierzu zählen beispielsweise arterieller Hypertonus, eine bekannte KHK oder stattgehabte Myokardinfarkte. (Diagramm 17)

Statistisch erfolgte wiederum die Analyse mittels Chi-Quadrat-Test. Hierbei zeigt sich wie bereits erwähnt bezüglich des Vorliegens von Vorerkrankungen im RAV und NORA gemeldeter Patienten im Vergleich keine Signifikanz mit $p=0,235$. Die Betrachtung der einzelnen Erkrankungen im Vergleich zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der Ergebnisse bei Vorliegen eines Diabetes mellitus mit $p=0,523$, bei akuten Infektionen mit $p=0,392$, malignen Erkrankungen wie Krebs mit $p=0,212$ und bei sonstigen Vorerkrankungen mit $p=0,230$. Die statistische Untersuchung der weiteren Vorerkrankungen wie Asthma/ COPD, Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, bekannten Nahrungsmittelallergien, Mastozytose und Schilddrüsenerkrankungen im Vergleich zwischen Daten des RAV und des NORA zeigte ausnahmslos Signifikanzen ($p=0,00 - 0,023$).

Der Anteil von Patienten mit Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, Schilddrüsenerkrankungen, chronischer Urtikaria, Polyposis nasi und Mastozytose ist in NORA signifikant höher als im RAV. Erkrankungen wie vorbekanntes Asthma/ COPD, atopische Dermatitis und Nahrungsmittelallergie wurden hingegen prozentual signifikant häufiger bei Patienten des RAV registriert.

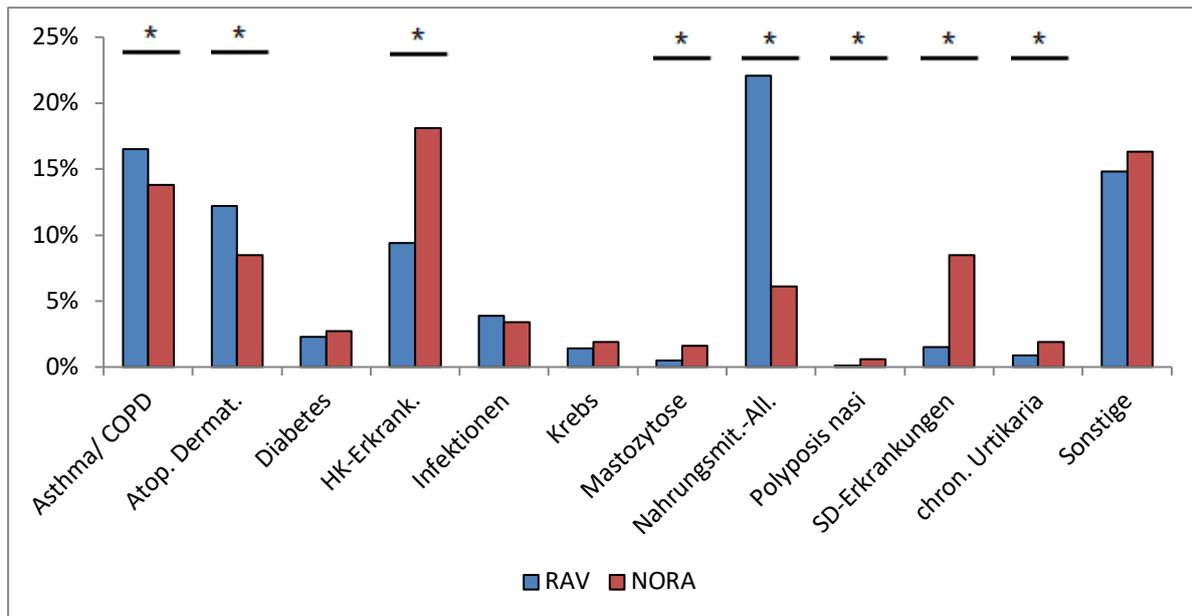


Diagramm 17: Vergleich Nebenerkrankungen der Daten im RAV und NORA gemeldeter Patienten im Vergleich. * $p \leq 0,05$.

4.3.7 Diagnostik

Bezüglich der Diagnostik wurden in beiden Populationen verschiedene Untersuchungstechniken angewendet, wobei bei 4,3% (RAV, 47 Fälle), bzw. 9,4% (NORA, 606 Fälle) der gemeldeten Patienten keine Diagnostik erfolgt ist, bzw. bei der Erfassung der Fälle keine Aussage getroffen wurde. Im Datensatz von NORA entfallen hier zudem 385 Fälle, da eine Erfassung dieser Informationen erst nach Änderung des Fragebogens im Verlauf erfolgte, so dass diese Fälle im Folgenden unter unbekannt angegeben werden.

Somit erfolgte bei 94,8% der Patienten (RAV, 1029 Fälle) bzw. bei 82,4% der Patienten (NORA, 5329 Fälle) eine Diagnostik bereits vor oder nach der Reaktion, wobei diese hier noch nicht definiert ist. Bei NORA liegt bei 531 Fällen (8,2%) und im RAV bei 10 Fällen (0,9%) eine unbekannte Datenlage vor.

Im RAV war bei 11,1% (121 Fälle) der Gesamtreaktionen eine Diagnostik bereits im Vorfeld des registrierten Falles erfolgt, im NORA bei 10,6% (688 Fälle) der Gesamtreaktionen. Eine Diagnostik nach der betreffenden Reaktion erfolgte im RAV bei

83,6% (908 Fälle), im NORA bei 71,8% (4641 Fälle) der Gesamtreaktionen. Diese Prozentzahlen beziehen sich hierbei jeweils auf die Gesamtzahl der Fälle, wobei auch Reaktionen ohne Angabe einer Diagnostik berücksichtigt wurden.

Die Betrachtung mittels Chi-Quadrat-Test zeigt für die Gesamtdiagnostik (vor und nach Reaktion) im RAV und NORA ein $p=0,000$ und somit eine Signifikanz. Signifikante Unterschiede zeigen sich ebenfalls in der Analyse für fehlende Angaben, nicht erfolgte Diagnostik, unbekannte Datenlagen und bei nach der Reaktion durchgeführter Diagnostik mit $p=0,00$. Keine Signifikanz zeigt sich bei Fällen mit bereits vor der Reaktion erfolgter Diagnostik mit $p=0,621$.

Im RAV zeigt sich somit ein signifikant höherer Anteil an insgesamt durchgeführter Diagnostik, wobei der Anteil an vor der gemeldeten Reaktion stattgehabter Diagnostik keine Signifikanz aufweist und somit vergleichbar ist. Fälle mit nicht durchgeführter Diagnostik, unbekannter Datenlage und Fälle mit fehlenden Angaben konnten signifikant häufiger im NORA erfasst werden.

Diagramm 18 zeigt, welche diagnostischen Mittel prozentual in den Fällen des RAV und des NORA eingesetzt wurden.

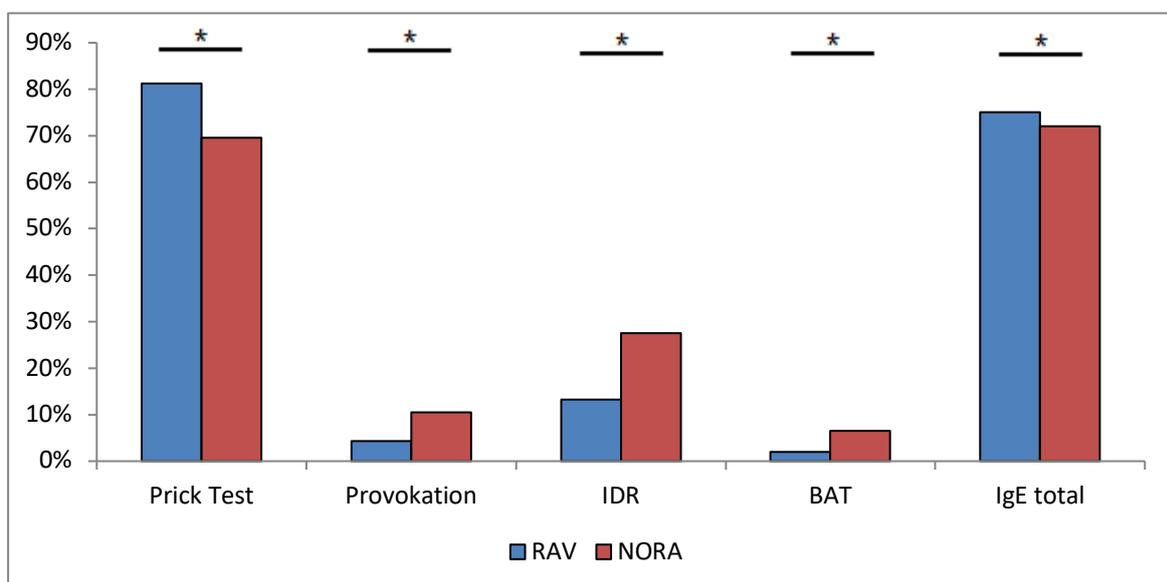


Diagramm 18: Angewandte diagnostische Methoden der gemeldeten Patienten von RAV und NORA im Vergleich. * $p \leq 0,05$.

Der Großteil der Patienten erhielt eine Prick-Testung (RAV 81,2% 882 Fälle; NORA 69,5%, 4493 Fälle). Bei 68,9% (RAV), bzw. 46,9% (NORA) der Fälle wurde hiermit ein positives Testergebnis auf das betreffende Allergen nachgewiesen. Hierbei, wie auch im Folgenden, beziehen sich die Prozentzahlen immer auf die Gesamtzahl der Fälle.

Bei 75,1% (RAV, 816 Fälle), bzw. 72,1% (NORA, 4664 Fälle) der Fälle erfolgte eine Testung mittels der Bestimmung von IgE, wobei sich bei 68,0% (RAV), bzw. 60,2% (NORA) der Untersuchten ein positiver Wert zeigte. Hinsichtlich der Unterscheidung, ob es sich um Einzelallergenbestimmungen oder eine Bestimmung von Gesamt-IgE handelt, kann keine Aussage getroffen werden. Im Verlauf des Registers erfolgte eine stetige Anpassung der Eingabemaske des NORA, wobei im Wechsel von Version 5 auf Version 6 eine Anpassung bei der Erfassung der IgE-Bestimmung erfolgte. Hier wurde erstmals zwischen beiden Varianten unterschieden, im Vorfeld waren nur insgesamt positive Werte erfasst worden.

Weiterhin wurden im Rahmen der Diagnostik Testungen mittels intradermaler Hauttestung (IDR) durchgeführt, bei Patienten aus dem RAV in 13,3% der Fälle (145 Fälle), sowie bei Patienten von NORA in 27,6% (1781 Fälle). Bei einem gewissen Anteil der getesteten Patienten konnte eine positive Reaktion (RAV 11,6%, NORA 21,7%) angezeigt werden.

Bei 4,3% (RAV, 47 Fälle), bzw. 10,5% (NORA, 680 Fälle) der Patienten erfolgte eine Provokationstestung mit dem betreffenden Allergen, mit einem positiven Testergebnis von 3,1% (RAV), bzw. 5,9% (NORA) der Gesamtfälle. Zudem wurde in 2% der vom RAV (22 Fälle) und in 6,5% (420 Fälle) der vom NORA erfassten Fälle ein Basophilenaktivierungstest durchgeführt. Hierbei wurden im RAV 1,1% und im NORA bei 4,1% positive Werte nachgewiesen.

Diagramm 19 stellt die positiven und negativen Testergebnisse beider Populationen im Hinblick auf die Gesamtfallanzahl dar.

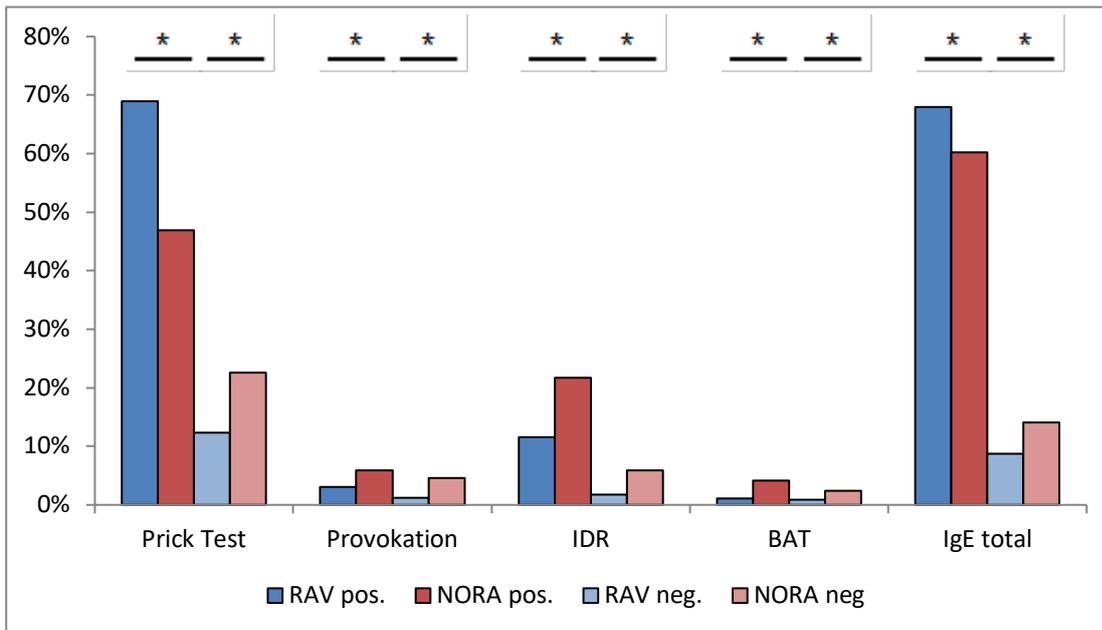


Diagramm 19: Häufigkeit der eingesetzten Diagnostik von gemeldeten Patienten von RAV und NORA im Vergleich. * $p \leq 0,05$.

Statistisch erfolgt die Untersuchung mittels Chi-Quadrat-Test im Hinblick auf das Vorliegen positiver sowie negativer Ergebnisse und ob eine betreffende Testung durchgeführt wurde zwischen den Daten des NORA und RAV. Hierbei zeigten sich durchgängig signifikante Unterschiede mit $p = 0,00$ bis $0,04$. Im RAV wurden Prick-Testungen und die Bestimmung von IgE signifikant häufiger durchgeführt. Weiterhin zeigt sich hier auch ein signifikant höherer Anteil an positiven Ergebnissen. Bei den Prick-Testung, sowie den negativen Ergebnissen bei der Bestimmung von IgE zeigt sich ein signifikant höherer Anteil im NORA (Diagramm 18 und Diagramm 19).

Im NORA erfolgten zudem signifikant öfter Provokationstestungen, intradermale Hauttests und die Durchführung von Basophilenaktivierungstest. Hierbei zeigten sich sowohl bei den positiven, als auch bei den negativen Ergebnissen signifikant höherer Fallzahlen als im RAV.

Im Rahmen der Diagnostik erfolgte weiterhin in 68,2% (NORA) und 16,9% (RAV) die Bestimmung der Serumtryptase. Hierbei wurde lediglich erfasst ob diese außerhalb der stattgehabten Reaktion erfolgt, jedoch keine genaue zeitliche Einordnung vorgenommen. Bei 5,4% (NORA) und 2,9% (RAV) wurden hierbei positive Ergebnisse nachgewiesen.

In der Untersuchung mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt sich sowohl für insgesamt durchgeführte Tryptasebestimmung, positive Ergebnisse als auch negative Ergebnisse von RAV und NORA im Vergleich eine hohe Signifikanz mit $p= 0,00$ und damit ein signifikant höherer Anteil im NORA.

4.3.8 Akuttherapie

Eine Behandlung der anaphylaktischen Reaktion wurde in 90,7% (RAV), bzw. 86,1% (NORA) der Fälle durchgeführt. Hierbei kann man zunächst unterscheiden, durch wen diese erfolgte.

In beiden Populationen gemeldeter Patienten aus den Anaphylaxieregistern erfolgte die Behandlung vor allem durch medizinisches Fachpersonal (RAV: 61,6%, 669 Fälle; NORA: 70,3%, 4543 Fälle). Dabei wird zunächst nicht spezifiziert um welche Art medizinisches Personal es sich handelt, lediglich eine medizinische Ausbildung jedweder Qualifikation spielt hier eine Rolle. Bei 16,9% (RAV, 183 Fälle) und 11,3% (NORA, 728 Fälle) der Fälle wurde die Akuttherapie durch einen Laien durchgeführt. Hinzu kommen 12,2% (RAV, 133 Fälle) und 4,5% (NORA, 289 Fälle) der Fälle bei welchen die Behandlung zunächst durch einen Laien begonnen und im Verlauf durch einen Mediziner fortgeführt wurde. Bei 6,5% (RAV, 71 Fälle) und 8,8% (NORA, 570 Fälle) der Patienten erfolgte keine Therapie. Zudem wurde in 2,8% (RAV, 30 Fälle), bzw. 5,2% (NORA, 336 Fälle) der Fälle keine Angabe gemacht, ob eine Therapie stattgefunden hat. Die statistische Untersuchung mittels Chi-Quadrat-Test zeigt in Bezug auf die Daten durch wen eine Therapie erfolgte im Vergleich von RAV und NORA für die oben genannten Parameter eine Signifikanz ($p= 0,00 - 0,013$).

Somit zeigt sich ein signifikant höherer Anteil von Behandlungen durch Laien und durch Laien gefolgt von Fachpersonal im RAV bei insgesamt häufiger durchgeführter Therapie. In NORA zeigen sich hingegen höherer Werte für eine Behandlung durch Fachpersonal und bei nicht erfolgter Behandlung.

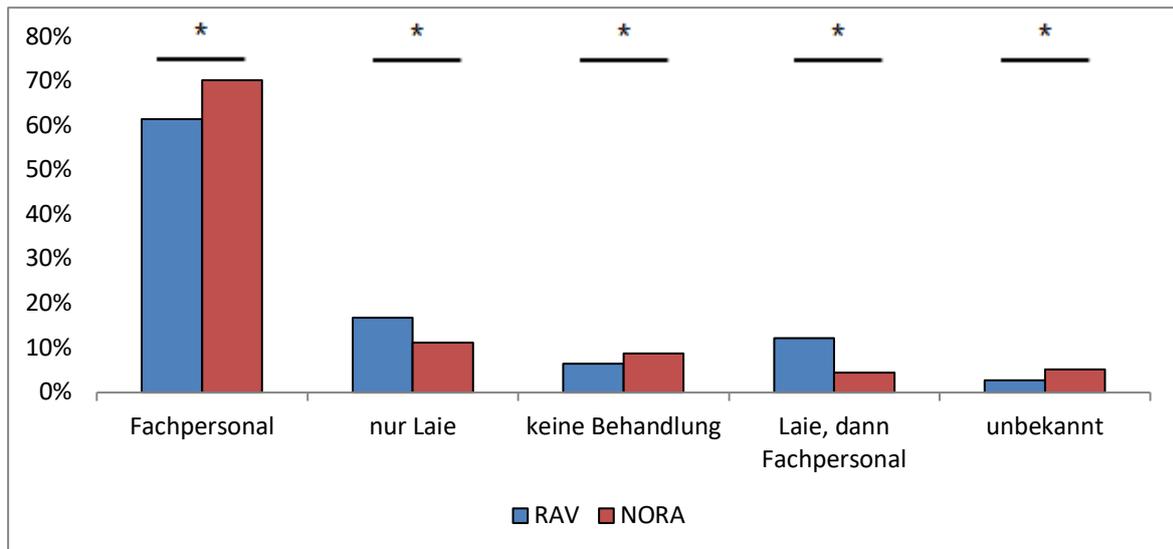


Diagramm 20: Therapiedurchführung bei gemeldeten Patienten in RAV und NORA im Vergleich. * $p \leq 0,05$.

Betrachtet man nun genauer durch wen die Behandlung durchgeführt wurde ergibt sich bei den Fachkräften folgende Verteilung:

Tabelle 6: Aufschlüsselung Fachkräfte

	RAV % (n)	NORA % (n)
Allergolog*in	1,00% (8)	5,60% (280)
Notarzt*in	63,90% (523)	39,90% (1998)
Allgemeinarzt*in	8,10% (66)	10,50% (526)
Sanitäter*in	2,10% (17)	1,40% (79)
Klinik	3,40% (28)	19,90% (995)
Andere Person	2,10% (17)	3,00% (149)
Arzt*in, unbekannt Fachrichtung	2,20% (18)	4,10% (207)
unbekannt	17,20% (141)	15,60% (778)

Die angegebenen Prozente beziehen sich nur auf die Fälle, bei welchen eine Versorgung durch medizinisches Personal erfolgte und nicht auf die Gesamtfallzahl.

Hier sieht man, dass die meisten von Fachkräften durchgeführten Therapien durch Notärzte erfolgten. In den bei NORA registrierten Fällen erfolgte in 995 Fällen (19,9% der Fälle mit Behandlung Fachkraft) eine Behandlung durch Personal im Klinikum, im RAV hingegen nur in 28 Fällen (3,4% der Fälle mit Behandlung Fachkraft). In 17,2% (RAV) und 15,6% (NORA) war keine Angabe gemacht worden.

In der Gruppe der Laienhelfer*innen zeigt sich folgende Aufteilung, wobei die Prozente sich auch hier wieder in Bezug auf die Fälle mit Laienhelfern und nicht auf die Gesamtfallzahl beziehen:

Tabelle 7: Aufschlüsselung Laienhelfer*in

	RAV % (n)	NORA % (n)
Patient*in selbst	39,90% (132)	47,00% (559)
Familienmitglied	50,30% (167)	31,40% (373)
Lehrer*in	1,80% (6)	0,20% (2)
Schulkrankenpflege	1,20% (4)	2,10% (25)
Andere Person	2,10% (7)	4,90% (58)
unbekannt	4,80% (16)	14,50% (172)

Die meisten Akuttherapien durch Laienhelfer*innen wurden, wie Tabelle 7 zu entnehmen durch die betreffenden Patienten selbst (RAV: 39,9%, NORA: 47,0%) oder von Familienmitgliedern (RAV: 50,3%, NORA: 31,4%), durchgeführt. In 4,8% (RAV), bzw. 14,5% der Fälle konnte wiederum keine Angabe dazu getroffen werden durch wen genau die Laienhilfe erfolgte.

Als nächstes wurde analysiert, welche Medikamente in der Akuttherapie eingesetzt wurden. Hierbei wurde zum einen die Medikation durch Fachkräfte als auch durch Laien untersucht.

In der Therapie durch Fachkräfte erfolgte in 10,5% (NORA) und 26,0% (RAV) der Fälle eine Therapie mit Adrenalin (intravenös und/ oder intramuskulär). Antihistaminika (intravenös und/ oder oral) wurden bei 44,9% (NORA) und 36,7% (RAV) der Fälle

verabreicht und Kortikosteroide (intravenös und / oder oral) bei 45,3% (NORA) und 45,5% (RAV) der Fälle. Beta-2-Mimetika (intravenös und/ oder oral) wurden in 0,6% (NORA) und 0,7% (RAV) der Fälle angewendet. Bei 5,6% (RAV) und 2,0% (NORA) der Patienten erfolgte die Inhalation von Adrenalin, bzw. bei 9,1% (RAV) und 5,1% (NORA) der Patienten die Inhalation mit Beta-2-Mimetika. Zusätzlich erfolgte therapeutisch durch Fachkräfte auch die Gabe von Infusionen (RAV: 14,4%, NORA: 13,2%) und eine Sauerstofftherapie. (RAV: 10,9%, NORA: 4,9%). In Tabelle 8 sind die betreffenden Daten zusammenfassend dargestellt.

Die statistische Analyse der verabreichten Medikamente in der Akuttherapie durch Fachkräfte bei Patienten aus RAV und NORA im Vergleich zeigte keine signifikanten Unterschiede für die Gabe von Beta-2-Mimetika (intravenös und oral) mit $p= 0,559$, Kortikosteroide (intravenös und oral) mit $p= 0,885$ und von Infusionen mit $p= 0,293$. Für alle anderen Medikamente und Maßnahmen zeigte sich jeweils ein signifikanter Unterschied mit $p= 0,00$ (Diagramm 21).

Der Anteil von Therapien durch Fachpersonal mit Adrenalin, (sowohl intravenös/ intramuskulär als auch inhalativ) und inhalativen Beta-2-Mimetika ist im RAV somit signifikant höher. Im NORA hingegen wurden Antihistaminika (intravenös und/ oder oral) signifikant öfter in der Behandlung eingesetzt. Beta-2-Mimetika (oral und/ oder intravenös) und Kortikosteroiden (oral und/ oder intravenös) wurden in beiden Gruppen hingegen vergleichbar häufig eingesetzt.

Tabelle 8: Verteilung Notfallmedikamente in der Behandlung durch Fachpersonal (Gesamtfallzahl)

<i>Medikament</i>	<i>RAV</i>	<i>NORA</i>
<i>Adrenalin i.v./ i.m.</i>	26%	10,50%
<i>Adrenalin inhal.</i>	5,60%	2,00%
<i>Antihistaminika oral/ i.v.</i>	37,40%	45,60%
<i>Beta-2-Mimetika inhal.</i>	9,10%	5,10%
<i>Beta-2-Mimetika oral/ i.v.</i>	0,70%	0,60%
<i>Kortikosteroide oral/ i.v.</i>	46,10%	45,60%

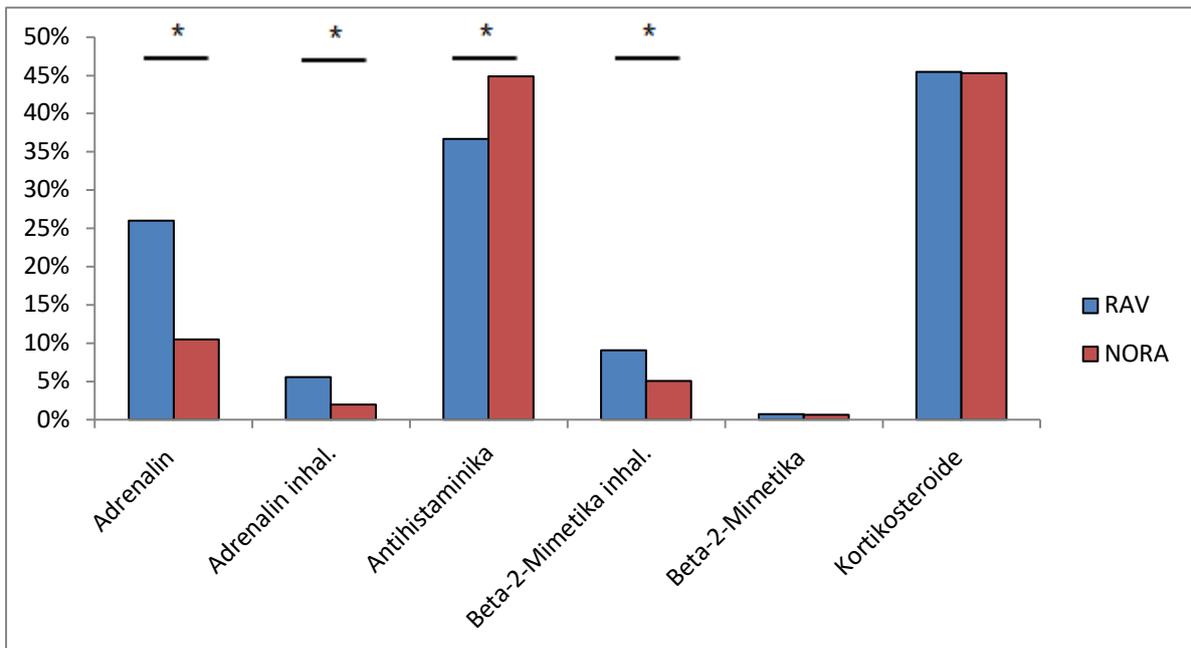


Diagramm 21: Eingesetzte Medikamente der Akuttherapie durch Fachpersonal (Gesamtfallzahl) von gemeldeten Patienten bei RAV und NORA im Vergleich. * $p \leq 0,05$.

In der Laienbehandlung erfolgte vor allem eine Medikation oder Auto-Medikation mit oralen Antihistaminika und Kortikosteroiden. Hierbei erfolgte in 20,9% (RAV) und 11,7% (NORA) der Gesamtfälle die Medikation mit Antihistaminika und in 15,5% (RAV) und 7,1% (NORA) mit Kortikosteroiden.

In 3,4% (RAV) und 2,1% (NORA) der Gesamtfälle erfolgte eine Injektion mit Adrenalin (Autoinjektor). Zudem erfolgte bei 8,1% (RAV) und 2,3% (NORA) die Inhalation mit Beta-2-Mimetika. (Diagramm 22)

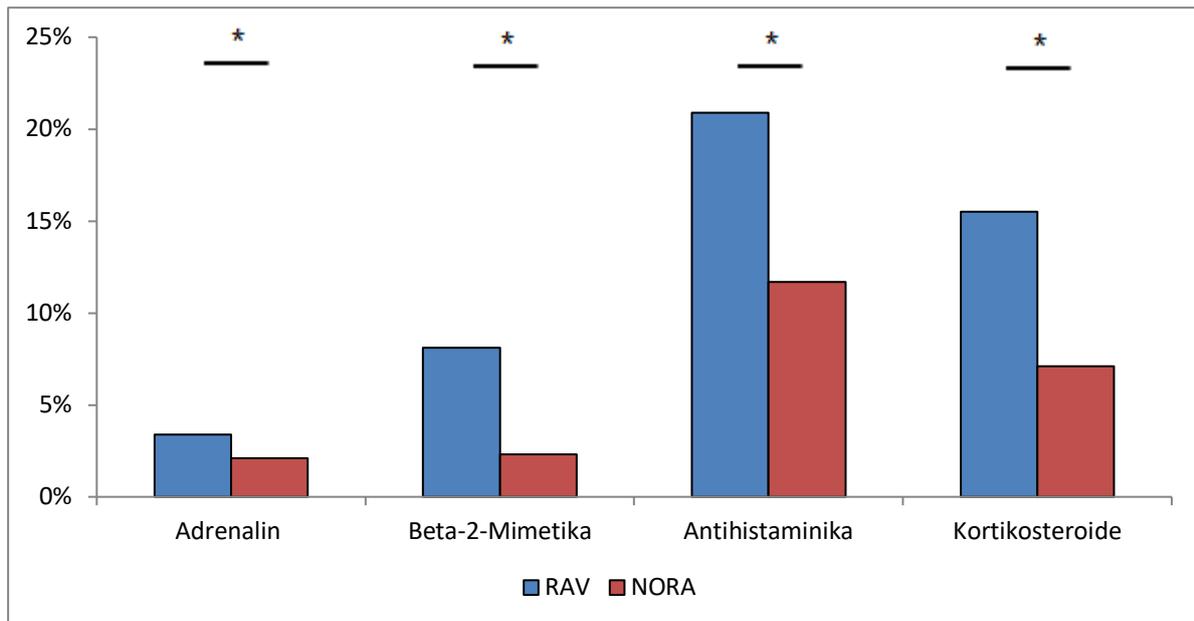


Diagramm 22: Angewendete Medikamente in der Akuttherapie durch Laien bei gemeldeten Patienten von RAV und NORA (Gesamtfallzahl). * $p \leq 0,05$.

Die statistische Berechnung der Verteilung der Medikamente der Akuttherapie durch Laien in beiden Registern im Vergleich mittels Chi-Quadrat-Test zeigt einen signifikanten Unterschied für alle Medikamentengruppen mit $p = 0,00$, bzw. $p = 0,006$ (Adrenalin-Autoinjektor). Insgesamt zeigt sich bezüglich der Behandlung durch Laien für alle angegebenen Medikamentengruppen ein signifikant höherer Anteil im RAV, bei wie bereits erwähnt insgesamt häufiger durchgeführter Therapie durch Laien.

4.3.9 Nachsorge/ Versorgung mit Notfallmedikamenten

Zur Nachsorge zählen die Versorgung mit Notfallmedikamenten, die Beratung und Aufklärung hinsichtlich der Allergenkarenz, das Training des Notfallmanagements und wie man sich im Falle einer allergischen Reaktion zu verhalten hat, sowie gegebenenfalls die Beratung über und Einleitung einer spezifischen Immuntherapie.

In 96,6% (RAV) und 87,5% (NORA) der Fälle erfolgte die Beratung und Sensibilisierung zur Allergenkarenz. Bei 79% (RAV) und 81,2% (NORA) der Patienten erfolgte die Verordnung von Notfallmedikamenten. Zudem wurden in 78,7% (RAV) und 79,8%

(NORA) der Fälle Abläufe zum Notfallmanagement trainiert. Hierbei wurde zum einen der Umgang mit den Notfallmedikamenten, das notwendige Verhalten im Falle eines Zwischenfalls, sowie die Schulung von Angehörigen und Personen im nahen Umfeld (Lehrer, etc.) berücksichtigt. In 4,1% (RAV) und 33,3% (NORA) der Fälle erfolgte zudem die Einleitung einer spezifischen Immuntherapie. (Diagramm 23)

Statistisch zeigt sich hier in der Untersuchung mittels Chi-Quadrat-Test keine Signifikanz bei der generellen Verschreibung von Notfallmedikamenten mit $p=0,092$ und beim Training des Notfallmanagements mit $p=0,403$. In der Beratung bezüglich der Allergenkarenz, sowie der SIT zeigt sich jeweils eine hohe Signifikanz mit $p=0,00$. Der Anteil durchgeführten Immuntherapien in NORA stellt sich aufgrund der vorliegenden Daten signifikant höher als für das RAV dar. Dagegen zeigen die Daten des RAV, dass signifikant häufiger Empfehlungen und Schulungen zur Allergenkarenz durchgeführt werden. Schulungen zum Notfallmanagement und die Verordnung von Notfallmedikamenten zeigen für beide Register vergleichbare Daten

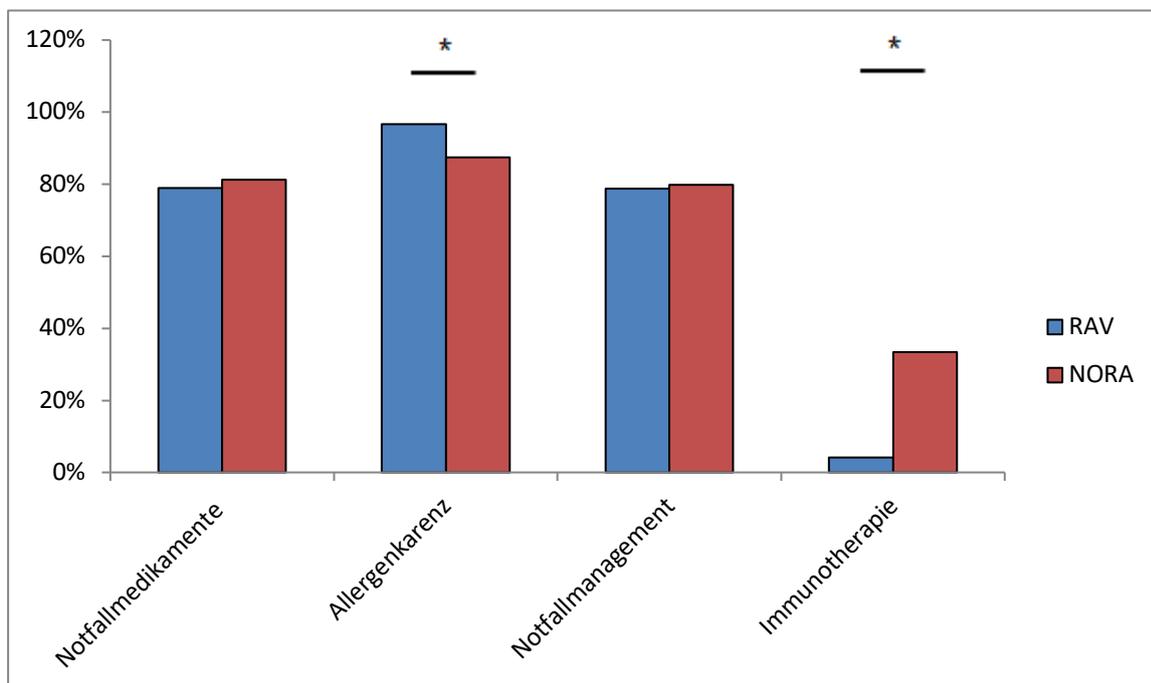


Diagramm 23: Nachsorge der gemeldeten Patienten in RAV und NORA im Vergleich. * $p \leq 0,05$.

Betrachtet man die verschriebenen Notfallmedikamente genauer, sieht man in beiden Populationen eine ähnliche Verteilung. Bei 68,7% (RAV) und 69,0% (NORA) erfolgte die Verordnung eines Adrenalin-Autoinjektors. Bei 78,1% (RAV) und 77,2% (NORA) wurden Antihistaminika, sowie in 77,9% (RAV) und 76,2% (NORA) Kortikosteroide verschrieben. Beta-2-Mimetika wurden lediglich in 5,2% (RAV) und 14% (NORA) im Rahmen der Nachsorge als Notfallmedikamente verordnet. (Diagramm 24)

Die statistische Untersuchung mittels Chi-Quadrat-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied bei der Verschreibung von Adrenalin-Autoinjektoren mit $p=0,820$, Antihistaminika mit $p=0,514$ und Kortikosteroiden mit $p=0,217$. Lediglich bei den Beta-2-Mimetika zeigte sich mit $p=0,00$ ein signifikanter Unterschied.

Antihistaminika, Adrenalin-Autoinjektoren und Kortikosteroide wurden somit vergleichbar häufig bei Patienten aus beiden Registern verordnet, wobei in NORA insgesamt höhere Zahlen für Adrenalin-Autoinjektoren erfasst wurden. Beta-2-Mimetika wurden signifikant häufiger im NORA rezeptiert.

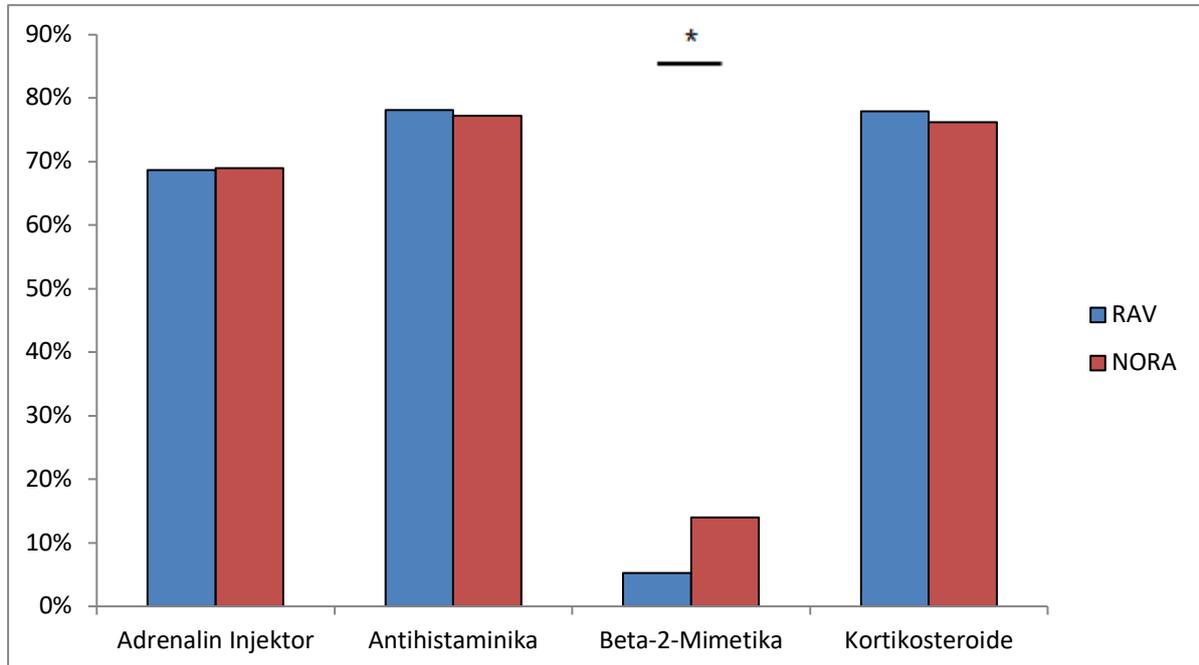


Diagramm 24: Verschriebene Notfallmedikamente in der Nachbehandlung der gemeldeten Patienten von RAV und NORA im Vergleich. * $p \leq 0,05$.

5 Diskussion/ Auswertung

5.1 Reaktionszeiträume und Verteilung, Prävalenz

Die Fallzahlen der Anaphylaxieregister über die Jahre zeigen, dass mehr Fälle bei NORA gemeldet wurden (RAV: 1086 Fälle, NORA: 6466 Fälle). Von 2010 bis 2017 wurden jährlich kontinuierlich stetige Zahlen in beiden Registern erfasst (Mittelwert/ Jahr RAV: 135 Fälle, NORA: 808 Fälle). Da die Meldungen freiwillig sind und die meldenden Zentren nicht flächendeckend etabliert sind, lässt sich keine Aussage über die Gesamtzahl der Reaktionen für das betreffende Gebiet treffen. Eine mögliche Ursache für die ungleiche Aufteilung der Fallzahlen liegt in der Art der Verteilung der meldenden Organisationen. Bei NORA erfolgt die Meldung vorrangig durch spezialisierte Kliniken und Praxen, im RAV durch eine inhomogenere Gruppe mit einem hohen Anteil an nicht allergologisch-spezialisierten Einrichtungen [49, 50, 51]. Es ist zu vermuten, dass in Kliniken und Praxen mit allergologischem Schwerpunkt auch mehr diesbezügliche Reaktionen erfasst werden als in jenen ohne einen solchen.

Zum Zeitpunkt der Datenziehung im März 2018 wurden dem RAV 75 Fälle und dem NORA 505 Fälle für das Jahr 2017 gemeldet. Es ist davon auszugehen, dass hier im Laufe des Jahres 2018 noch weitere Fälle registriert wurden. Somit muss man davon ausgehen, dass zumindest für dieses Jahr unvollständige Daten vorliegen.

Bezieht man die Fallzahlen auf die durchschnittliche Bevölkerung für die Jahre 2010 bis 2017 der jeweiligen Einzugsgebiete (RAV: 62,543 Mio., NORA: 98,084 Mio. (Deutschland ~81,382 Mio., Schweiz ~8,183 Mio., Österreich ~8,519 Mio.)) ergibt sich – gemäß der vorliegenden Zahlen – eine theoretische kumulative Prävalenz der Anaphylaxie von 0,0017% (RAV) und 0,0066% (NORA). Damit liegen die Ergebnisse weit unterhalb der in anderen Arbeiten angegebenen Werte, jedoch lassen sich je nach Literatur auch sehr differente Angaben finden. Laut Tejedor-Alonso et al. variieren die Prävalenzen je nach Studie zwischen 0,02% und 5,1% [52], Rutkowski et al. gaben eine Lebenszeitprävalenz von 0,5% - 2 % an [53] und Panesar et al. schätzen die Prävalenz zwischen 0,1% und 0,6% ein [54]. In den vorliegenden Analysen und Arbeiten wird immer wieder auf die fehlende einheitliche Erfassung allergischer Reaktionen

hingewiesen. Hierin liegt ein Bias, welcher durch die Selektion der Fälle einen hohen Einfluss auf die errechnete Prävalenz hat. Die deutlich geringere Prävalenz, errechnet aus den vorliegenden Daten kann man auf die bereits oben erwähnte anzunehmende unvollständige Erfassung von aufgetreten Reaktionen zurückführen. Gleichsam demonstrieren diese Werte die Notwendigkeit eines Ausbaus länderspezifischer und europaweiter Register, um valide Daten und Informationen zur Anaphylaxie zu gewinnen.

5.2 Beschreibung der Patientengruppen

5.2.1 Alter

Vergleicht man die Ergebnisse der Altersverteilung der Populationen von NORA und RAV ist erkennbar, dass in den Fällen des RAV (Kinder- und Jugendliche 41,8%, Erwachsene 58,2%), ein deutlich höherer Anteil von Kindern und Jugendlichen als im NORA (Kinder- und Jugendliche 24,7%, Erwachsene 75,3%) vorliegt. Bei der Untersuchung der Sub-Gruppen ergibt sich zudem, dass im RAV die meisten Reaktionen im Alter von 0 bis 10 Jahren gemeldet wurden (31,6%), gefolgt von der Gruppe der jungen Erwachsenen mit 18 bis 44 Lebensjahren. Bei NORA ist die Altersgruppe der Erwachsenen mit 45 bis 65 Jahren (32,2%) am stärksten vertreten, gefolgt von den jungen Erwachsenen (30,5%). Die Daten des RAV decken sich mit den Ergebnissen von Tejedor-Alonso et al. und Namork et al. [49, 52], wobei die höchste Inzidenz hier für die Altersgruppe von null bis vier Jahren angegeben wurde. Dementgegen stehen die Daten von Chaaban et al. [55], welche sich in ihrer Verteilung denen des NORA nähern. Anzumerken ist hier jedoch die weitaus höhere Fallzahl (462.906 Fälle) und das unterschiedliche Reaktionsgebiet (Europa vs. Nordamerika). Bei Kim et al. [43] konnten ebenfalls nahezu kongruente Daten bezüglich der Altersverteilung entsprechende des NORA gezeigt werden. Hier liegt allerdings eine deutlich geringere Fallzahl (199 Fälle) vor. Zudem stammen die Daten aus einer einzelnen Klinik (Ewha Womans University Mokdong Hospital), sodass ein demografischer Einfluss nicht ausgeschlossen werden kann.

Der Großteil der gemeldeten Reaktionen des RAV betrifft Nahrungsmittelallergien. Dies liegt unter anderem daran, dass das RAV bei seiner Gründung nur Daten zu nahrungsmittelabhängigen Reaktionen gesammelt hat. Erst im Verlauf kam es zu einer Ausweitung auf andere Auslöser. Die vorliegenden Daten sollte man deshalb unter diesem Aspekt betrachten. Eine generalisierte Aussage, in welcher Altersgruppe in beiden Populationen eher allergische Reaktionen auftreten, lässt sich nicht treffen.

Weiterhin kann auch eine erhöhte Risikobereitschaft und die fehlende Fähigkeit Risiken bezüglich anaphylaxieauslösender Stoffe abzuschätzen im Kindes- und Jugendalter zu einem erhöhten Vorliegen von Anaphylaxien in dieser Gruppe führen [49].

5.2.2 Geschlechterverteilung

Vergleicht man die Geschlechterverteilung beider Register, zeigt sich im Hinblick auf die Gesamtfallzahl der im RAV und NORA gemeldeten Fälle eine zunächst unterschiedliche Tendenz. Im RAV wurden insgesamt mehr männliche Patienten und im NORA mehr weiblichen Patienten gemeldet. In der Betrachtung der Geschlechterverteilung nach Altersgruppen zeigen sich jedoch in beiden Registern mehr männliche Patienten in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen, sowie mehr weibliche Patienten bei den Erwachsenen und Senioren. Dies entspricht auch den von Tejedor-Alonso et al [52]. veröffentlichten Daten. Diesen entsprechend erleiden im Kinder- und Jugendalter (bis zum 15. Lebensjahr) mehr männliche, ab dem 15. Lebensjahr mehr weibliche Patienten eine Anaphylaxie. Ursächlich hierfür kann eine erhöhte Anfälligkeit für allergische Reaktionen durch den Einfluss von Östrogenen sein [57]. Andererseits wäre aber auch ein erhöhter Anteil an Selbstdiagnosen durch eine intensivere Selbstbeobachtung bei Frauen möglich [49]. Gegen letztere Aussage spricht in Bezug auf diese Arbeit jedoch die Tatsache, dass die Meldungen an die Register durch medizinisches Personal erfolgte und somit keine Selbstdiagnosen erfolgten.

5.3 Reaktionsdaten

5.3.1 Auslöser

Im RAV wurden überwiegend Reaktionen mit Nahrungsmitteln als Auslöser gemeldet. Gegensätzlich dazu lassen sich in den Daten des NORA Insektengifte als Hauptallergene identifizieren. Wie bereits erwähnt ist zu vermuten, dass diese Verteilung mit der Art der Datenerhebung korreliert. Das RAV hat in seinen Anfängen nur Daten mit Reaktionen auf Nahrungsmittel gesammelt, weshalb hier ein besonderer Schwerpunkt liegt. In der Arbeit von Kim et al. [43] konnten allerdings ebenfalls Nahrungsmittel als Hauptauslöser einer Anaphylaxie identifiziert werden. Allerdings wurde bereits erwähnt, dass diese Arbeit aufgrund ihrer geringen Fallzahl nicht repräsentativ ist. Das unterschiedliche demografische und kulturelle Einzugsgebiet (Asien vs. Europa) darf ebenfalls nicht außer Acht gelassen werden. Es ist wahrscheinlich, dass hierdurch auch unterschiedliche Ernährungsweisen und damit auch die potenzielle Gefahr der Aufnahme anaphylaxiepotenter Stoffe erhöht sein könnte.

In vielen asiatischen Speisen lässt sich beispielsweise, im Vergleich zur europäischen Ernährung, ein erhöhter Anteil an Glutamat nachweisen. Dieses hemmt das histaminabbauende Enzym Dioaminoxidase (Dao), wodurch es zu einer erhöhten Resorption von Histamin über den Magen-Darm-Trakt kommt. Eine glutamatreiche Ernährung kann deshalb mit einem erhöhten Risiko für anaphylaktische Reaktionen einhergehen [58].

Weiterhin kann man, wie in Diagramm 7 dargestellt wurde, die Verteilung der Hauptallergene in den jeweiligen Hauptaltersgruppen betrachten. Hierbei zeigt sich, dass die Hauptallergene im Kindes- und Jugendalter in beiden Populationen Nahrungsmittel sind. Im RAV zeigt sich dies auch für das Erwachsenenalter, im NORA lässt sich hingegen eine Verschiebung zu Reaktionen auf Insektengifte erkennen.

Die Ursache für diese Verteilung kann, wie bereits erwähnt, damit zusammenhängen, dass das RAV zu Beginn nur nahrungsmittelvermittelte Reaktionen registriert hat. Zum anderen sind diese Ergebnisse mit einigen Arbeiten vergleichbar in denen

Nahrungsmittel als Hauptallergene bei Kindern und Jugendlichen, sowie Insektengifte bei Erwachsenen angegeben werden [3, 5, 6, 52, 54, 55, 56, 57, 59, 60, 61]. Gerade bei Kindern und Jugendlichen werden in diesen Arbeiten zudem Hühnereiweiß und Kuhmilch(-Proteine) als Hauptauslöser genannt. Diese spiegeln sich in dieser Arbeit in der Subgruppe der tierischen Produkte als Auslöser wider und zeigen somit ein vergleichbares Ergebnis. In der heutigen Ernährung ist der Anteil von Kuhmilch und Hühnereiweiß vergleichsweise hoch, sodass dies als eine der Ursachen für diese Verteilung gesehen werden kann. Eine Ausnahme hierbei bildet die vegane Ernährungsweise, welche auf tierische Produkte aller Art verzichtet.

Der hohe Anteil von Nahrungsmittelallergien mit wiederholten Reaktionen bei Kindern und Jugendlichen kann weiterhin auf eine möglicherweise weniger ausgeprägte Compliance und gleichzeitig erhöhte Risikobereitschaft zurückgeführt werden. Da mögliche Folgen einer allergischen Reaktion nicht abgeschätzt oder unterschätzt werden, wird die Meidung des betreffenden Lebensmittels bei bekannter Allergie oder zumindest positiver Allergentestung möglicherweise ignoriert [16]. Auch eine akzidentelle Aufnahme dieser Nahrungsmittel durch mangelnde Deklaration oder das Erkennen von Inhaltsstoffen durch unzureichende Lesefähigkeiten ist möglich.

In Bezug auf Reaktionen auf Medikamente zeigen sich wie bereits unter 4.3.1 dargestellt in beiden Populationen vergleichbare Verteilungen. Die Anzahl der Reaktionen im Kinder- und Jugendalter zeigt sich geringer als im Erwachsenenalter. Hierbei zeigen sich zudem kongruente Prozentzahlen, welche mit in anderen Arbeiten gezeigter prozentualer Verteilung der Auslöser in Deutschland vergleichbar sind [5]. Ursächlich für diese Verteilung kann die häufigere Einnahme von Medikamenten mit steigendem Alter sein.

Interessanterweise werden bei Webb et al. [62] unklare Auslöser oder idiopathische Anaphylaxien mit der höchsten Inzidenz angegeben. Eine Ursache hierfür ist unklar.

Insgesamt kann man die Unterschiede der vorliegenden Daten zu bestehenden Arbeiten [3, 5, 6, 52, 54, 55, 56, 57, 59, 60, 61, 62, 63] wie bereits erwähnt durch die primär unterschiedliche Struktur der meldenden Ärzte der Register erklären. Dadurch zeigt sich in der Gruppe der Erwachsenen im RAV ein erhöhter Anteil von Nahrungsmittelallergien, welcher sich in anderen Arbeiten nicht zeigen lässt.

5.3.2 Schweregrad und Symptome der Reaktion

Betrachtet man den Schweregrad der Reaktionen, sieht man eine ähnliche Anordnung hinsichtlich der Verteilungsmuster und der Gesamtprozente. Reaktionen des Schweregrades II und III bilden, wie auch in Diagramm 11 dargestellt, dabei in beiden Datensätzen den größten Anteil. Dies deckt sich mit den Daten aus dem NORA, sowie der ADAC-Luftrettung von 2006 bis 2013, bzw. 2010 bis 2011 [5]. Da sich diese Daten aber zum Teil mit den in dieser Arbeit verwerteten Daten überschneiden, muss davon ausgegangen werden, dass hier ein Bias zu finden ist.

Die Durchsicht der vorliegenden Literatur zeigt, dass nur sehr wenige Daten zur Verteilung der Schweregrade der Anaphylaxie vorliegen. Ein Grund hierfür ist möglicherweise die fehlende einheitliche Definition der Anaphylaxie. Weiterhin werden unterschiedliche Systeme zur Einteilung der Anaphylaxie genutzt, wobei die Einteilungen nach Messmer und Ring oder die Einteilung gemäß der World Allergy Organisation am häufigsten genutzt werden [64, 65]. Aktuell wird von einigen Autoren jedoch die Anpassung der geltenden Einteilung hinterfragt [66]. Die bestehenden Schweregradeinteilungen sind teilweise mehrere Jahrzehnte alt oder sind in ihrer Anwendung sehr spezifisch [64, 65]. Es ist daher sinnvoll eine Betrachtung unter Berücksichtigung der aktuell vorliegenden Daten und Erkenntnisse durchzuführen. Hierfür wäre die Nutzung von internationalen Registern hilfreich, da durch diese eine Vielzahl an Daten einfließen kann. Die Berücksichtigung der dadurch vorhandenen größeren Fall- und Datenmengen und der damit zusammenhängende Informationsgewinn kann durch die höhere Validität dieser zu einer besseren Anwendbarkeit einer möglichen neuen Einteilung beitragen. Weiterhin kann man davon ausgehen, dass einer Einteilung, welche auf Grund klinischer Daten angepasst wurde, eine vereinfachte Anwendung im klinischen und ambulanten Alltag finden kann. Weiterhin kann man bei Betrachtung der Ergebnisse bezüglich der Verteilung der Schweregrade vermuten, dass in der Realität weit mehr Reaktionen Grad I stattfinden. Diese Patienten erhalten jedoch nicht immer medizinische Betreuung und werden somit nicht systematisch erfasst. Zudem ist davon auszugehen, dass eine Vielzahl von allergischen Reaktionen jedweden Schweregrades auf Grund der komplexen Symptome nicht als eine solche erkannt und deshalb nicht an die betreffenden Stellen weitergeleitet werden.

Untersucht man die Ergebnisse beider Gruppen hinsichtlich der Symptomkomplexe zeigt sich ebenfalls eine kongruente Verteilung. Diese wurde bereits in Kapitel 4.3.2 dargelegt. Schaut man sich die vorliegende Literatur bezüglich der Symptome der Anaphylaxie an, kann man meist allgemeine Aussagen zu den Symptomkomplexen und deren Verteilung finden [49, 56, 60, 61, 62, 63, 67, 68, 69, 70]. Diese beziehen sich zudem häufig auf eine länderspezifische Population wie bspw. Korea [56, 63], Norwegen [49], Großbritannien [71], Rochester – Minnesota [61] oder Taiwan [72]. Eine vergleichende Darstellung der Daten zu anderen Gebieten erfolgt hierbei nicht.

Insgesamt sind die Daten aus dieser Arbeit zur Schweregradverteilung mit denen in der aktuellen Literatur vergleichbar. Bei mehreren Autoren werden Symptome der Haut in über 80% der Fälle angegeben [60, 61, 62, 63, 73], wobei ebenfalls Urtikaria, Flush und Pruritus zu den führenden Symptomen gehören. Reaktionen des oberen Respirationstraktes werden je nach Studienlage in 40 bis 60% der Fälle angegeben und liegen somit etwas unter der im NORA und RAV erfassten Symptome für dieses Organsystem [60, 62, 73]. Hierbei sind Ödeme der oberen Atemwege (Angioödeme), Dyspnoe und Giemen die am häufigsten angegebenen Symptome. Diese Verteilung ist ebenfalls mit den hier vorliegenden Daten vergleichbar. Weiterhin werden in 20 bis 40% Symptome des kardiovaskulären Systems beschrieben [60, 62, 73], wobei dieser Wert deutlich unter den Ergebnissen des RAV und des NORA liegt. Gastrointestinale Symptome können im Zusammenhang mit Reaktionen auf Nahrungsmittel in Verbindung gebracht werden, treten aber auch bei Reaktionen durch andere Allergene auf. Hierbei werden vor allem abdominale Schmerzen und Krämpfe, Diarrhöen und Erbrechen, sowie Übelkeit genannt [49, 60, 62, 63, 67, 68, 70, 73, 74]. In Studien werden gastrointestinale Symptomkomplexe mit bis zu 30% angegeben [75]. Sowohl im NORA, als auch im RAV sind viele Reaktionen auf Nahrungsmittel registriert, somit kann man auch den relativ hohen Anteil an gastrointestinalen Symptomen erklären (NORA: 39,4%, RAV: 45,2%).

Insgesamt zeigt sich eine vergleichbare Verteilung der beschriebenen Symptome anderer Autoren im Vergleich zu den Daten dieser Arbeit. Die Unterschiede lassen sich auf Grund der differenten Verteilung der Auslöser und dem hohen Anteil an Nahrungsmittelallergien erklären.

5.3.3 Ort der Reaktion

Wie in Diagramm 12 dargestellt fanden die meisten Reaktionen bei beiden Datensätzen im häuslichen Umfeld statt. Weitere häufige Reaktionsorte sind bei den Daten des RAV Arztpraxen und Krankenhäuser, Restaurants (oder andere öffentliche Orte), bei Familien und Freunden und Gärten und Parkanlagen. Beim NORA sind Reaktionen in Gärten und Parkanlagen, sowie in Arztpraxen und Krankenhäusern folgend. Diese unterschiedliche Verteilung lässt sich mit der unterschiedlichen Verteilung der Auslöser erklären. So sind beim RAV Nahrungsmittel die Hauptallergengruppe, beim NORA sind es hingegen Insektengifte. Somit ist auch eine andere Verteilung der Reaktionsorte plausibel. Reaktionen auf Nahrungsmittel haben eine höhere Wahrscheinlichkeit an Orten, an denen man auch Kontakt zu diesen Nahrungsmitteln (e.g. in der Häuslichkeit) hat, Allergien auf Insektengifte treten wiederum weit häufiger in der Natur auf. Somit ist die Verteilung der Reaktionsorte mit den zu erwartenden Ergebnissen kongruent. Unerfreulicherweise lässt sich in der gängigen Literatur nur wenig zu diesem Punkt finden, sodass eine Aussage über eine Vergleichbarkeit der Daten nicht möglich ist.

5.3.4 Zeitraum bis zur Reaktion und Schweregrad

Die Zeit zwischen Allergenkontakt und dem Auftreten der ersten Symptome zeigt für beide Untersuchungskollektive, sehr ähnliche Ergebnisse, wie in Diagramm 13 dargestellt. Es zeigt sich eine vergleichbare Reihenfolge der Zeiträume, sowie ähnliche prozentuale Anteile. Insgesamt lässt sich sagen, dass die vorliegenden Daten der gemeldeten Patienten von RAV und NORA eine Abnahme der Prozentzahlen der stattgehabten Reaktionen mit zunehmendem zeitlichem Abstand zum Allergenkontakt zeigen.

Es zeigen sich höhere Schweregrade mit schnellerem Eintreten der Reaktion. In beiden Registern zeigen sich ähnliche Häufigkeiten. Zusammenfassend zeigen die Daten, dass ein schnellerer Eintritt der Reaktion mit einem höheren Schweregrad vergesellschaftet ist, also bei schnellerem Eintreten der Reaktion mit einem fulminanteren Verlauf zu rechnen ist.

Diese Daten sind vergleichbar mit denen von einigen Autoren beschriebenen Ergebnissen [49, 60]. Es kann somit von einer Repräsentativität der vorliegenden Daten ausgegangen werden. Kim et al. [43] diskutieren zudem einen höheren Anteil von schweren allergischen Reaktionen im höheren Alter. Tejedor-Alonso et al. [52] unterstützen diese These ebenfalls und gehen sogar soweit, dass es mehr fatale Reaktionen im höheren Alter gibt. Ursächlich hierfür wird eine verminderte Toleranz gegenüber Hypoxämien, Arrhythmien und Hypotonien vermutet. Dies kann bei den uns vorliegenden Daten nicht gezeigt werden, da sich trotz unterschiedlicher Altersverteilung im RAV und NORA keine Unterschiede der Daten bezüglich der Schweregrade zeigen.

Golden et al. verweisen weiterhin darauf, dass unterschiedliche Allergene und die Art der Allergenzufuhr (oral, kutan, etc.) einen Einfluss auf die Zeit bis zum Eintritt einer Reaktion haben können, weisen gleichermaßen aber auch darauf hin, dass sich hier keine Regel ableiten lässt. [60]

5.3.5 Wiederholungsreaktionen und biphasische Reaktionen

Vergleicht man die Daten zu Wiederholungsreaktionen in beiden Kohorten, sieht man sehr ähnliche Ergebnisse. Sowohl im RAV, als auch im NORA konnten bei fast 1/3 der Fälle bereits frühere Reaktionen auf das betreffende Allergen nachgewiesen werden. Dies ist mit den Ergebnissen von Webb et al. [62] vergleichbar. In dieser Arbeit wurden 601 Fälle von anaphylaktischen Reaktionen retrospektiv über 25 Jahre (1978 – 2003) erfasst und durch einen Nachbefragungsbogen auch aktuelle Informationen zu den Patienten eingeholt. Dabei wurde bei 34% der Fälle eine Wiederholungsreaktion angegeben. Leider wird hierbei nicht geklärt ob dabei die Indexreaktion oder eine spätere Reaktion gewertet wurde. In vielen Arbeiten wird keine direkte Aussage zu Wiederholungsreaktionen getroffen, es werden jedoch Angaben zu früheren allergiebezogenen Erkrankungen gemacht. Eine Unterscheidung zwischen früheren Reaktionen auf das Allergen, atopischen Erkrankungen, Asthma oder ähnlichem wird hier nicht gemacht [60, 61].

Die Daten zu biphasischen Reaktionen im RAV und NORA zeigen ähnlich kongruente Werte. Golden et al. [60] haben in Ihrer 2004 veröffentlichten Arbeit zu diesem Zeitpunkt vorliegende Informationen zusammengefasst. Hier zeigen die Daten eine hohe Varianz von 4% bis 23%. Dies deckt sich ebenfalls mit den Daten von Sricharoen et al. [63], wobei hier Inzidenzraten von 3% bis 20% angegeben werden. Die uns vorliegenden Ergebnisse liegen somit im Bereich vorbeschriebener Daten. Weiterhin vermuten die Autoren eine hohe Dunkelziffer, da eine biphasische Reaktion nach Ende der primären Behandlung auftreten kann und somit bei nicht nochmaligem medizinischem Kontakt unentdeckt bleiben kann.

5.3.6 Kofaktoren und Nebendiagnosen

Bei den Kofaktoren, welche bei allergischen Reaktionen eine Rolle spielen, zeigen sich unterschiedliche Muster in den Ergebnissen des RAV und des NORA. Wie bereits weiter oben dargestellt gehören in beiden Populationen Medikamente zu den häufigsten Kofaktoren, wobei im NORA ein höherer Prozentsatz vorliegt. Zudem wird hier nicht unterschieden, welche Medikamente an der Auslösung beteiligt waren. Ein Grund für die unterschiedliche Verteilung könnte die unterschiedliche Altersverteilung innerhalb der Register sein. Im NORA findet sich ein höherer Anteil von Erwachsenen, im RAV von Kindern und Jugendlichen. Bei den betreffenden Präparaten handelt es sich bei einer Vielzahl der Fälle um Medikamente aus der Gruppe der Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und dem metabolischen Syndrom (bspw. ACE-Hemmer, Beta-Blocker und Statine). Da dies in der Regel Erkrankungen des höheren Alters sind ist eine Einnahme im Kinder- und Jugendalter und somit auch die Inzidenz in dieser Altersgruppe geringer. Dies erklärt den höheren Anteil von Medikamenten als Kofaktoren im NORA.

Bei knapp 33% der Fälle wurde im NORA körperliche Belastung als Kofaktor angegeben, im RAV hingegen nur bei ungefähr 10%. Als Ursache hierfür kann man wiederum die Altersverteilung vermuten. Bei Kindern und Jugendlichen wird körperliche Belastung im Vergleich zu Erwachsenen anders wahrgenommen. Dies könnte zu einer subjektiv unterschiedlichen Angabe des Kofaktors geführt haben. Betrachtet man nun den Anteil der Reaktionen mit Angabe einer körperlichen Belastung als Kofaktor und die

Altersverteilung zeigen sich Unterschiede der absoluten Prozente, jedoch ähnliche Verteilungen. Bei 2,4% (RAV), bzw. 7,2% (NORA) der Kinder und Jugendlichen, sowie bei 7,2% (RAV) und 25,8% (NORA) der Erwachsenen und Senioren wurde körperliche Anstrengung als Kofaktor angegeben. Körperliche Belastung zeigt sich hier somit eher als Kofaktor für Patienten höheren Alters.

Als weiteren Aspekt kann man den höheren Anteil von Reaktionen auf Insektengift im NORA nehmen. Diese fanden vermehrt außerhalb von Gebäuden statt. Hierbei ist möglich, dass dementsprechend auch ein höherer Anteil körperlicher Betätigung stattgefunden hat (bspw. Joggen, Wandern, Fußball spielen).

Psychische Belastung und Alkohol wurden im NORA mit jeweils 7% und 4% weniger als Kofaktoren als im RAV angegeben (hier jeweils 9,6% und 7,6%). In beiden Registern sind diese somit weniger häufig vertreten. Besonders bei psychischer Belastung ist auch hier das subjektive Empfinden ein möglicher Grund für Unterschiede. Zwar gibt es Skalen (bspw. nach Holmes und Rahe) mithilfe welcher das subjektive Stressempfinden in definitiven Zahlen abgeschätzt werden kann, jedoch wurden diese in der Fallfassung nicht angewendet. Hier könnte somit ein mögliches Bias liegen.

Interessanterweise liegt der Anteil von Reaktionen mit Alkohol als Kofaktor im RAV trotz des niedrigeren Durchschnittsalters höher, wobei jedoch in keinem Fall ein Konsum in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen angegeben wurde. Dies deckt sich mit den Daten des „Global status report on alcohol and health 2018“ der WHO [76] entsprechend welchem der pro Kopf Konsum an reinem Alkohol in Litern pro Jahr für das Einzugsgebiet des NORA (gemittelter Wert Deutschland – Schweiz- Österreich) bei 12,2l und für Frankreich bei 12,6l liegt. Die vorliegenden Zahlen beziehen sich hierbei auf Personen ab dem 16. Lebensjahr.

In beiden Registern zeigt sich wie oben beschrieben ein vergleichbar hoher Anteil von Patienten mit Nebenerkrankungen. Hierbei werden am häufigsten Asthma/ COPD oder eine atopische Dermatitis angegeben, gefolgt von Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems. Weiterhin wurden Diabetes mellitus, maligne Erkrankungen und chronische Urtikaria häufiger angegeben, wobei sich im NORA ein insgesamt etwas höherer prozentualer Anteil zeigt. Dies kann an der insgesamt höheren Fallzahl liegen. Andererseits könnte der höhere Anteil der Gruppe der Erwachsenen im NORA diesen Beobachtungen zugrunde liegen.

In Zusammenschau erklärt diese Verteilung und der höhere Anteil der Kofaktoren insgesamt im NORA gleichzeitig auch den in den dort gemeldeten Fällen höheren Anteil an Medikamenten als Kofaktoren allergischer Reaktionen. Da diese Vorerkrankungen oft eine medikamentöse Behandlung bedingen (z.B. Antihypertensiva) ergibt sich auch eine statistisch gesehen höhere Wahrscheinlichkeit für eine gleichzeitige Medikamenteneinnahme als Kofaktor bei Vorliegen von Nebenerkrankungen.

Betrachtet man nun die Literatur fällt auf, dass es keine direkt vergleichbaren Daten gibt. Viele Studien befassen sich mit eingegrenzten Allergengruppen [6, 49, 69, 77, 78, 79], betrachten nur eine Alterskohorte [6, 68, 74, 75, 77] oder beziehen sich auf Kofaktoren in Bezug auf einen bestimmten Aspekt der allergischen Reaktion [60, 63, 77]. Eine umfassende vergleichende Betrachtung ist also nicht möglich, wäre aber in Hinblick auf zukünftige Arbeiten interessant.

5.3.7 Diagnostik

Sowohl im RAV, als auch im NORA wurden Angaben einer Diagnostik im Rahmen der anaphylaktischen Reaktion gemacht, wobei unterschieden wurde, ob diese bereits im Vorfeld oder erst nach der registrierten Reaktion erfolgte.

In beiden Registern waren ungefähr 11% der Patienten vor der Reaktion auf das auslösende Allergen getestet worden und somit eine Allergie bereits mutmaßlich bekannt. Hierbei entfallen die meisten Fälle auf Nahrungsmittelreaktionen. Als mögliche Ursache kann man annehmen, dass diese, wie bereits mehrfach erwähnt, mit einem höheren Prozentsatz der Gruppe der Kinder und Jugendlichen zugeordnet werden können. In Zusammenschau deckt sich dies mit den bereits weiter oben beschriebenen Daten, dass in dieser Altersgruppe wiederholt Reaktionen nach bereits gestellter Diagnose stattfanden. Als Ursache kann man eine unzureichende Vermeidungshaltung und fehlende Kenntnis von Inhaltsstoffen (beispielsweise durch fehlende Lesefähigkeit) annehmen. Weiterhin kann eine erhöhte Risikobereitschaft bei gleichzeitig fehlendem Konsequenzbewusstsein ursächlich sein. Man kann vermuten, dass mit höherem Alter eine bessere Aufmerksamkeit und damit eine verstärkte Compliance erfolgt.

Bei den Fällen mit erstmals erfolgter Diagnostik nach der betreffenden Reaktion zeigt sich eine unterschiedliche Verteilung. Im RAV werden wiederum Nahrungsmittelallergene als Hauptauslöser angegeben, im NORA hingegen Insektengifte. Da in diesen Fällen die Diagnostik zum erstmals nach der registrierten Reaktion erfolgte, entspricht dies in etwa der Verteilung der Gesamtreaktionen und spiegelt die Verteilung der Auslösergruppen in den betreffenden Populationen.

Die genauere Betrachtung der diagnostischen Methoden zeigt die Pricktestung und die Bestimmung von IgE im Blut als die am häufigsten eingesetzten Methoden. Diese Methoden entsprechen dem diagnostischen Standard in der Allergologie [7, 8, 19, 31, 81].

Provokation, intradermale Testungen und Basophilenaktivierungstest wurden bei bis zu 27,6% der Patienten durchgeführt. Dies kann vor allem an der teilweise komplizierten, bzw. zeitaufwändigen Durchführung liegen (Provokation). Zudem stellen bestimmte diagnostische Verfahren, wie zum Beispiel der Basophilenaktivierungstest, Spezialformen der Diagnostik dar, welche vor allem in unklaren Fällen und meist nur spezifischen Zentren zum Einsatz kommen.

Bei der Sichtung der vorliegenden Literatur fällt in Bezug auf die Diagnostik auf, dass oft nur der Prozess beschrieben wird. Aussagen über prozentuale Anteile oder gar eine Auflistung der auslösenden Allergene in Bezug auf die durchgeführte Diagnostik wurden nicht abgebildet. Die im RAV und NORA vorliegende Verteilung und Häufigkeit der angegebenen Diagnostik entspricht im Hinblick auf den Pricktest, bzw. die spezifische IgE-Bestimmung dem allgemeinen Standard. In der Art der Diagnostik wird in der vorhandenen Literatur auf eine Stufendiagnostik wie bereits auch in Kapitel 2.4 beschrieben, hingewiesen [56, 67, 68]. Betrachtet man die in dieser Arbeit vorliegenden Daten, so sieht man dieses Vorgehen ebenfalls widergespiegelt. Untersuchungsmethoden wie die Provokation oder der Basophilenaktivierungstest wurden sowohl im RAV, als auch im NORA weniger häufig durchgeführt.

5.3.8 Akuttherapie

Wie bereits erwähnt, erfolgte bei circa 90% aller gemeldeten Patienten eine medizinische Behandlung. Bei einem Großteil der Patienten erfolgt diese durch medizinisches Personal (RAV: 61,6%, NORA: 70,3%). Dies deutet zum einen auf eine gute medizinische Infrastruktur in beiden Ländern, mit schnell und einfach zugänglicher Behandlung, hin. Zum anderen muss man jedoch davon ausgehen, dass die Reaktionen in ihrem Ausmaß eine medizinische Vorstellung notwendig machten. Zudem handelte es sich in beiden Populationen bei über der Hälfte der durch medizinisches Personal behandelten Reaktionen um Erstreaktionen. Man kann mutmaßen, dass bei diesen auf Grund der unbekanntenen Situation eine niedrigere Toleranzschwelle für eine Vorstellungen bei Fachpersonal besteht.

In der genauen Betrachtung der Fachkräfte stehen sowohl im RAV, als auch im NORA Notärzte an erster Stelle, wobei im RAV ein vergleichsweise höherer Prozentsatz an Behandlungen durch diese vorliegt. Weiterhin erfolgten die Behandlungen der Patienten im RAV von Allgemeinärzten und im NORA durch Klinikpersonal. Die Ursache hierfür kann man in der unterschiedlichen Organisation der medizinischen Versorgung vermuten. In Frankreich ist ein Notarzt fester Bestandteil jedes Rettungsdienst-Teams, sodass dieser bei einer Aktivierung unweigerlich in Erscheinung tritt. In Deutschland wird je nach Fallschwere ein Notarzt im Vorfeld angefordert oder bei entsprechender Einschätzung der Rettungssanitäter oder -assistenten nachgefordert. Hierdurch kann der höhere Anteil von notärztlicher Behandlung bei Patienten in Frankreich erklärt werden [82].

Weiterhin erfolgt in Frankreich bereits telefonisch durch einen Médecin régulateur die Entscheidung, ob ein Rettungsdienst entsendet wird oder ob die betreffende Person an einen Hausarzt verwiesen wird. Hierdurch kann man den vergleichsweise höheren Anteil an behandelnden Allgemeinmedizinern erklären, da diese viel enger in die Therapie von akuten Erkrankungen eingebunden werden und auch eine höhere ambulante Zuweisung erfolgt [82].

In beiden Registern erfolgte bei circa 17% (RAV) und 11% (NORA) eine Behandlung durch Laien. Hierbei sind es vor allem die Patienten selbst bzw. deren Familienangehörige und somit der enge soziale Umkreis. Eine Versorgung durch

Außenstehende oder Fremde erfolgt gemäß der Daten aus beiden Registern nur selten. Als Grund hierfür kann man eine höhere Hemmschwelle bei der Applikation von Medikamenten bei medizinisch nicht geschultem Personal, besonders wenn keine persönliche Bindung zu der betreffenden Person besteht, vermuten.

Auch bei Wiederholungsreaktionen erfolgte der Großteil der Behandlungen durch Fachpersonal. Eine Versorgung durch Laien erfolgt in ähnlich hohen Prozentsätzen wie bei Erstreaktionen. Geht man davon aus, dass eine Wiederholungsreaktion mit einem höheren Schweregrad einhergeht, erklärt sich auch der höhere Anteil von behandelndem medizinischem Personal. Und auch bei weniger ausgeprägten Wiederholungsreaktionen kann der vermehrte Anteil von behandelnden Fachkräften auf Grund stärkerer Ängste und Vorsicht erklärt werden.

Bei den eingesetzten Medikamenten handelt es sich sowohl in der Versorgung durch Fachkräfte, als auch in der Laienbehandlung, um die gleichen Wirkstoffe. Lediglich die Art der Applikation unterscheidet sich, da in Ersterem auch intravenöse Applikationen möglich sind. Zudem konnte eine zusätzliche Versorgung mit Infusionen und Sauerstoff erfolgen. Die Betrachtung der Ergebnisse zeigt jedoch einen insgesamt höheren Einsatz von Medikamenten bei Patienten des RAV. Dies gilt sowohl für die Behandlung durch Laien, als auch durch Fachkräfte. Ursächlich könnte hierbei ein freizügigerer Umgang mit der Gabe von Medikamenten in Frankreich sein. Auffällig ist hierbei besonders der deutlich höhere Anteil von Adrenalingaben bei der Betreuung durch Fachpersonal im RAV. Dieser könnte wiederum im unterschiedlichen Aufbau der medizinischen Versorgung der Länder liegen. In Frankreich ist wie bereits beschrieben ein Arzt fester Bestandteil eines jeden Einsatzteams des Rettungsdienstes. Dadurch ist auch die Indikationsstellung zur Gabe von Medikamenten vereinfacht, was gleichzeitig einen höheren Gebrauch verursachen kann.

Weiterhin können diese Unterschiede in beiden Registern durch die unterschiedlichen Auslösergruppen und Altersverteilungen begründet sein. Im RAV zeigt sich ein höherer Anteil von Kindern und Jugendlichen. Man kann vermuten, dass bei der medizinischen Betreuung dieser Altersgruppe ein sehr hohes Engagement für ein positives Outcome gegeben wird. Deshalb ist es möglich, dass schon zu Beginn einer Behandlung eine invasivere Therapie mit großzügiger Indikationsstellung zur Medikamentengabe angestrebt wird. Dementgegen stehen jedoch die Daten von Tejedor-Alonso et al [52]

wonach höhergradige anaphylaktische Reaktionen eher im höheren Alter auftreten. Entsprechend dieser Aussage müsste man somit eine Steigerung der Gabe von Medikamenten in dieser Gruppe vermuten. Da die uns vorliegenden Ergebnisse nur einen zeitlich, demografisch und geografisch begrenzten Ausschnitt zeigen, kann keine der beiden Vermutungen abschließend bestätigt oder widerlegt werden. Hierfür wäre eine groß angelegte retrospektive Betrachtung eines geografisch erweiterten Raumes und der Einschluss aller abgelaufenen anaphylaktischen Reaktionen notwendig. Dies ist schwer umsetzbar, da ein hoher organisatorischer Aufwand und eine länder- und zentrenübergreifende Informationssammlung nötig wäre.

Betrachtet man die Ergebnisse der Akuttherapie in Bezug auf die Art der applizierten Medikamente zeigte sich, dass sowohl die Behandlung durch Fachpersonal, als auch die Laienbehandlung primär durch eine Gabe von Antihistaminika und Kortikosteroiden zu Beginn erfolgt. Dann erst erfolgte die Gabe von Adrenalin. In der Gruppe der Behandlungen durch medizinisches Personal war dieser Anteil deutlich höher. Dieses Vorgehen weicht von aktuellen Empfehlungen und Leitlinien, wie beispielsweise der S2-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinischen Immunologie, ab [7, 8, 19, 31, 81]. Dort wird die Gabe von Adrenalin intramuskulär zu Beginn der Therapie empfohlen. Eine Ausnahme bilden Reaktionen Grad I, bzw. Grad II mit ausschließlich gastrointestinalen Symptomen. Da ein Großteil dieser Reaktionen auf Grund der Ausschlusskriterien nicht in unsere Daten aufgenommen wurde, darf dies als vernachlässigbar angesehen werden. Das Vorgehen der S2-Leitlinie wird durch weitere internationale Empfehlungen unterstützt, sodass dass es sich um das allgemein empfohlene Standardvorgehen handelt [19, 32, 33, 35, 36, 45, 47, 60, 68, 70, 83, 84, 85].

Eine Begründung dafür, dass Adrenalin in den vorliegenden Daten im Vergleich zur Literatur nur selten eingesetzt wird, kann nicht definitiv gegeben werden. In der Laienbehandlung ist denkbar, dass der Einsatz eines Notfallpens eine höhere Hemmschwelle mit sich bringt als die Gabe von oralen Medikamenten. Dies ist zum einen durch die höhere Invasivität einer Spritze, als auch durch nicht genügend vorhandene Erfahrung im Umgang mit Notfallspritzen zu begründen. Bei der Behandlung durch Fachpersonal könnte eine falsche Einschätzung des Schweregrades der anaphylaktischen Reaktion für die fehlende Behandlung mit Adrenalin ursächlich sein. Auf Grund der vielfältigen Symptome einer allergischen Reaktion ist es auch

möglich, dass diese erst sehr spät oder sogar gar nicht erkannt wurde und sich die nicht-leitlinien-gerechte Therapie daraus erklärt. Eine andere Erklärung bieten Liew und Craven [84] mit ihrem Fallreport. Hier wird die Überdosierung mit Adrenalin im Rahmen einer Anaphylaxie in einem pädiatrischen Fall dargestellt. Gerade bei Kindern und Jugendlichen müssen Medikamente auf Grund des im Vergleich zu Erwachsenen reduzierten Körpergewichtes und Metabolismus in ihrer Dosierung angepasst werden. Bei Unkenntnis der genauen Angaben kann es besonders im Umgang mit pädiatrischen Notfällen durch nicht geschultes Personal dazu kommen, dass Medikamente eher zurückhaltend gegeben werden.

Eine definitive Erklärung ist nicht möglich, da weiterführende Angaben fehlen. Insgesamt zeigte sich in beiden Registern jedoch ein ähnliches Muster in Bezug auf die Akutbehandlung. Unterschiede lassen sich wohl vor allem durch die verschiedenen medizinischen Systeme erklären.

5.3.9 Nachsorge/ Versorgung mit Notfallmedikamenten

Betrachtet man die Daten zur Durchführung einer Nachsorge und zur Versorgung mit Notfallmedikamenten zeigt sich größtenteils ein homogenes Bild der beiden Populationen. In beiden Gruppen wurden in knapp 80% der Fälle Notfallmedikamente verschrieben und ebenfalls Abläufe in der Benutzung dieser trainiert. Zudem erfolgte in knapp 90% (RAV) und knapp 95% (NORA) der Fälle eine Beratung bezüglich des Allergens und der Allergenkarenz. Der in beiden Punkten hohe Anteil lässt erkennen, dass allergische Reaktionen und deren frühzeitige Behandlung, sowie auch Vermeidung einen hohen Stellenwert einnehmen. Zudem kann man ein ähnliches System der Nachsorge mit speziellen Beratungen und Anbindung an spezifische Fachärzte vermuten.

Die Verteilung der verschriebenen Notfallmedikamente ist in beiden Populationen sehr ähnlich. Sowohl Adrenalin-Autoinjektoren als auch Antihistaminika und Kortikosteroide wurden in circa 70% der Fälle verschrieben. Eine untergeordnete Rolle nehmen mit jeweils 5,2% (RAV) und 14% (NORA) Beta-2-Mimetika ein. Dies steht im Widerspruch

zum Symptomprofil der Reaktionen, da in circa 65% der Fälle Symptome des Respirationstraktes auftraten.

Betrachtet man beispielsweise die Empfehlungen der S2-Leitlinie zur Akuttherapie und Management der Anaphylaxie, wird hier eine Versorgung mit Beta-2-Mimetika primär bei einer bekannten Asthmaerkrankung empfohlen [8]. Dies betrifft im RAV 16,5%, im NORA 13,8% der Patienten, wodurch sich auch der geringere Anteil der verschriebenen Beta-2-Mimetika erklären lässt. Ein weiterer Grund für die seltenere Verschreibung dieser Medikamentengruppe könnte zudem die oft unbekannte Handhabung der gängigen Sprühvernebler sein. Kortikosteroide und Antihistaminika werden oral appliziert und sind somit einfach in der Handhabung. Beta-2-Mimetika hingegen werden in der Laienbehandlung nur als Sprüh-Aerosole vertrieben, welche bei seltener Benutzung eine hohe Fehlerquelle bieten.

Im NORA zeigt sich des Weiteren ein höherer Anteil von durchgeführten Immuntherapien (RAV: 4,1%, NORA: 33,3%). Eine spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) nimmt vor allem in der Therapie der Insektengiftallergien eine besondere Bedeutung ein [37, 39, 41]. Hierdurch lässt sich auch die unterschiedliche Verteilung erklären, da im NORA (42,5%) ein deutlich höherer Anteil von Reaktionen auf Insektenstiche registriert wurde, als im RAV (8,3%). Im Hinblick auf die Lebensqualität Betroffener kann die Immuntherapie positiv eingestuft werden, da nicht ständig auf die Vermeidung des Allergenkontaktes geachtet werden muss und somit eine freiere Bewegung in der Gesellschaft möglich ist [38, 40, 86]. Da diese Art der Therapie ein hohes Maß an Compliance und Zeit seitens der Patienten erfordert wird sie häufig nicht in dem empfohlenen Zeitraum (mindestens 3 Jahre) durchgeführt. Aktuell gibt es vor allem im Bereich der Immuntherapie bei Erdnussallergien Studien. Hierbei zeigen sich unterschiedliche Ergebnisse. In dem 2019 von Chu et al. veröffentlichtem Review [87] zeigt sich sogar eine höhere Anfälligkeit für anaphylaktische Ereignisse und schwere Verläufe im Verlauf einer Erdnussimmuntherapie. Gemäß Chu et al. spricht dies aber nicht gegen den Wert der Immuntherapie, vielmehr werden größere randomisierte Studien zur weiteren Abschätzung des Risiko- und Nutzverhältnis dieser Therapie notwendig. Anagnostou berichtet über milde bis mittelschwere allergische Ereignisse im Rahmen einer Immuntherapie gegen Erdnüsse, sodass ein Benefit bei erfolgreicher Durchführung mit Verbesserung der Lebensqualität überwiegt [40].

6 Zusammenfassung

Mit Inzidenzraten von 1,5 bis 7,9 Personen pro 100.000 Einwohner für Europa ist die Anaphylaxie ein Krankheitsbild, welches eine Vielzahl von Menschen betrifft, jedoch insgesamt selten ist. Je nach Schwere der Anaphylaxie treten verschiedene Symptome auf, wobei die Haut, der Gastrointestinaltrakt, das Kardiovaskulärsystem und der Respirationstrakt betroffen sein können. Nach Ring & Meßmer kann man 4 Schweregrade unterteilen, wobei es auch letale Reaktionen gibt. In der Behandlung kann man die Akuttherapie, sowie vorbeugende Maßnahmen (Prophylaxe) und in bestimmten Fällen eine Immuntherapie unterscheiden.

Trotz der hohen Bedeutung einer Anaphylaxie gibt es aktuell nur begrenzt länderübergreifende Daten. Für den deutschsprachigen Raum gibt es mit dem NORA, sowie für den französischsprachigen Raum mit dem RAV Register die Daten zur Anaphylaxie erheben. Da diese auf freiwilliger Basis geführt werden, können diese Netzwerke keine Vollständigkeit der Daten abbilden.

Das Ziel dieser Arbeit war es länderspezifische Aspekte der Anaphylaxie zu untersuchen. Hierzu wurden Vergleiche zwischen den im französisch- und denen im deutschsprachigen Register registrierten Fälle durchgeführt. Die Daten zeigen sowohl Gemeinsamkeiten und Unterschiede. Die statistische Analyse zeigt für verschiedene Parameter der Daten signifikante Unterschiede. Diese wurden mittels Chi-Quadrat-Test untersucht. Signifikante Unterschiede und Gemeinsamkeiten ließen sich hierbei jeweils für die verschiedenen Teilbereiche der auszuwertenden Daten darstellen. So ließen sich beispielsweise bei den Nahrungsmitteln als Anaphylaxieauslöser vergleichbare Verteilungen für Hülsenfrüchte, Getreide und Gemüse darstellen, signifikante Unterschiede hingegen für tierische Produkte und Nüsse. Hierfür sind mehrere Ursachen zu diskutieren wie Zielgruppen des Registers bezüglich der Patienten und der eingebenden Zentren, aber auch regionale Unterschiede bezüglich der Auslöser oder der medizinischen Versorgung.

Dennoch sind Daten aus Registern wie dem RAV und NORA sehr wichtig um die Anaphylaxie besser zu verstehen und behandeln zu können. Durch flächendeckende Analysen zu Auslösern, Therapieunterschieden, Risiko- und Kofaktoren ist neben einer

besseren Vorbeugung von allergischen Reaktionen auch eine verbesserte Versorgung möglich.

Zukünftig ist der Ausbau solcher Register, aber auch die Schaffung von Strukturen für eine länderübergreifende Datensammlung notwendig. Allerdings ist dies sowohl mit einem hohen datenschutzrechtlichen, als auch organisatorischem Aufwand verbunden.

7 Literaturverzeichnis

1. Saloga J, Grabbe S, Maurer M, Elsner J, Werfel T, Kapp A, Vogel H, Kirschfink M, Schäkel K, Enk AH. Allergologie- Handbuch – Grundlagen und klinische Praxis, Kapitel 8: Allergische Reaktionsmechanismen. 2. Auflage, Stuttgart, Deutschland: Schattauer, 2012, S. 69- 121.
2. Von Mutius E, Worm M. Allergologie- Handbuch – Grundlagen und klinische Praxis, Kapitel 11: Epidemiologie allergischer Krankheiten. 2. Auflage, Stuttgart, Deutschland: Schattauer, 2012, S. 201- 214.
3. Worm M. Epidemiologie der Anaphylaxie. *Hautarzt* 2013 · 64: 88- 92.
4. Worm M, Timmermans F, Moneret-Vautrin A, Muraro A, Malmheden Yman II, Lovik M, Hattersley S, Crevel R. Towards a European registry of severe allergic reactions: current status of national registries and future needs. *Allergy* 2010; 65: 671- 680.
5. Worm M, Eckermann O, Dölle S, Aberer W, Beyer K, Hawranek T, Hompes S, Koehli A, Mahler V, Nemat K, Niggemann B, Pföhler C, Rabe U, Reissig A, Rietschel E, Scherer K, Treudler R, Ruëff F. Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 May 23;111(21):367-75.
6. Hompes S, Dölle S, Grünhagen J, Grabenhenrich L, Worm M. Elicitors and co-factors in food-induced anaphylaxis in adults. *Clinical and Translational Allergy* 2013, 3(1), 38.
7. Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H, Fuchs T, Jakob T, Lange L, Pfützner W, Mockenhaupt M, Ott H, Pfaar O, Ring J, Sachs B, Sitter H, Trautmann A, Treudler R, Wedi B, Worm M, Wurpts G, Zuberbier T, Merk HF. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group, the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for

- Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). *Allergo J Int* 2015;24: 94- 105.
8. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Duda D, Fischer J, Friedrichs F, Fuchs T, Gieler U, Jakob T, Klimek L, Lange L, Merk HF, Niggemann B, Pfaar O, Przybilla B, Ruëff F, Rietschel E, Schnadt S, Seifert R, Sitter H, Varga EM, Worm M, Brockow K. 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 (ÖGAI), 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.* 2014;23(3):96-112.
 9. Schölmerich J, Burdach S, Diehl V, Drexler H, Hiddemann W, Hörl WH, Klein H, Landthaler M, Lenz K, Mann K, Mössner J, Müller-Ladner U, Reichen J, Schmiegel W, Schröder JO, Seeger W, Stremmel W, Suttorp N, Weilemann LS. *Medizinische Therapie in Klinik und Praxis, Kapitel 3.2: Immunologisch bedingte Hypersensitivitätsreaktionen vom Soforttyp*, 1. Auflage, Würzburg, Springer: 2003, S. 134- 144.
 10. Trautmann A, Kleine-Tebbe J. *Allergologie in Klinik und Praxis, Kapitel 4: Klinische Grundlagen*. 3. Vollständig überarbeitete Auflage, Stuttgart, Deutschland: Thieme, 2017, S. 37- 40.
 11. Lüllmann-Rauch R. *Taschenlehrbuch Histologie, Kapitel 13.1: Das Immunsystem*, 2. komplett überarbeitete Auflage, Stuttgart, Thieme: 2006, S. 287.
 12. Kroegel C, Bartuschka B, Henzgen M. (2008) *Allergie, Pathomechanismen, Krankheitsbilder*. In: Matthys H., Seeger W. (eds) *Klinische Pneumologie*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-37692-7_3

13. Trautmann A, Kleine-Tebbe J. Allergologie in Klinik und Praxis, Kapitel 5: Allergologische Labordiagnostik. 3. Vollständig überarbeitete Auflage, Stuttgart, Deutschland: Thieme, 2017, S. 41- 52.
14. Lieberman JA, Bingemann TA, Wang J. Diagnostic Challenges in Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Apr;8(4):1177-1184. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.003. PMID: 32276686.
15. Trautmann A, Kleine-Tebbe J. Allergologie in Klinik und Praxis, Kapitel 21: Nahrungsmittelallergien/- unverträglichkeiten. 3. Vollständig überarbeitete Auflage, Stuttgart, Deutschland: Thieme, 2017, S. 285- 333.
16. Trautmann A, Kleine-Tebbe J. Allergologie in Klinik und Praxis, Kapitel 8: Perenniale Rhinitis. 3. Vollständig überarbeitete Auflage, Stuttgart, Deutschland: Thieme, 2017, S. 88- 102.
17. Rueff F, Bergmann KC, Brockow K, Fuchs T, Grübl A, Klimek LMüsken H, Pfaar O, Przybilla B, Sitter H, Wehrmann W. Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinischen Immunologie (DGAKI). *Pneumologie* 2011; 65: 484- 495
18. Klimek L. Allergiediagnostik in der Praxis - Was der Hausarzt wissen sollte. *Deutsches Ärzteblatt, Perspektiven der Pneumologie und Allergologie* 2015; 2: 13- 16.
19. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Aug;140(2):321-333. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.012. PMID: 28780940.
20. Trautmann A, Kleine-Tebbe J. Allergologie in Klinik und Praxis, Kapitel 20: Bienen-/ Wespengiftallergien. 3. Vollständig überarbeitete Auflage, Stuttgart, Deutschland: Thieme, 2017, S. 265- 284.
21. Reske-Kunz AB. Allergologie- Handbuch – Grundlagen und klinische Praxis, Kapitel 1: Aufbau und Funktion des Immunsystems. 2. Auflage, Stuttgart, Deutschland: Schattauer, 2012, S. 3- 25.
22. LoVerde D, Iweala OI, Eginli A, Krishnaswamy G. Anaphylaxis. *Chest.* 2018 Feb;153(2):528-543. doi: 10.1016/j.chest.2017.07.033. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28800865; PMCID: PMC6026262.
23. Poowuttikul P, Seth D. Anaphylaxis in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2019 Oct;66(5):995-1005. doi: 10.1016/j.pcl.2019.06.005. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31466687.

24. Rueff F, Przybilla B. Allergologie- Handbuch- Grundlagen und klinische Praxis, Kapitel 29: Insektengiftallergie, 2. Auflage, Stuttgart, Deutschland: Schattauer, 2012, S. 440- 450.
25. Hemmings O, Kwok M, McKendry R, Santos AF. Basophil Activation Test: Old and New Applications in Allergy [published correction appears in Curr Allergy Asthma Rep. 2019 Nov 27;19(12):58]. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(12):77. Published 2018 Nov 15. doi:10.1007/s11882-018-0831-5
26. Ochfeld EN, Makhija M. *In vitro* testing for allergic and immunologic diseases. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(6):480-484. doi:10.2500/aap.2019.40.4276
27. Nucera, E.; Inchingolo, R.; Nicotra, R.; Ferraironi, M.; Ricci, A.G.; Parrinello, G.; La Sorda, M.; Sanguinetti, M.; Gasbarrini, A.; Rizzi, A. et al. Influence of Antihistamines on Basophil Activation Test in Food Allergy to Milk and Egg. *Diagnostics* 2021, 11, 44. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010>
28. Soyer O, Sahiner UM, Sekerel BE. Pro and Contra: Provocation Tests in Drug Hypersensitivity. *Int J Mol Sci.* 2017 Jul 4;18(7):1437. doi: 10.3390/ijms18071437. PMID: 28677662; PMCID: PMC5535928.
29. Trautmann A, Kleine-Tebbe J. Allergologie in Klinik und Praxis, Kapitel 24: Arzneimittelreaktionen. 3. Vollständig überarbeitete Auflage, Stuttgart, Deutschland: Thieme, 2017, S. 345- 412
30. de Silva D, Singh C, Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGlvin A, Garvey LH, Riggioni C, Angier E, Arasi S, Bellou A, Beyer K, Bijlhout D, Bilo MB, Brockow K, Fernandez-Rivas M, Halcken S, Jensen B, Khaleva E, Michaelis LJ, Oude Elberink H, Regent L, Sanchez A, Vlieg-Boerstra B, Roberts G; European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Diagnosing, managing and preventing anaphylaxis: Systematic review. *Allergy.* 2021 May;76(5):1493-1506. doi: 10.1111/all.14580. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32880997.
31. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, Sanchez-Borges M, Senna GE, Sheikh A, Thong BY; World Allergy Organization. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Mar;127(3):587-93.e1-22.
32. Dobashi K, Usami A, Yokozeki H, Tsurikisawa N, Nakamura Y, Sato K, Okumura J, Yamaguchi M; Committee for Japanese Guideline for Diagnosis and

- Management of Occupational Allergic Disease, The Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for occupational allergic diseases 2020.
33. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, Geller M, Gonzalez-Estrada A, Greenberger PA, Sanchez Borges M, Senna G, Sheikh A, Tanno LK, Thong BY, Turner PJ, Worm M. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020 Oct 30;13(10):100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472. PMID: 33204386; PMCID: PMC7607509.
 34. Dodd A, Hughes A, Sargant N, Whyte AF, Soar J, Turner PJ. Evidence update for the treatment of anaphylaxis. *Resuscitation.* 2021 Apr 23;163:86-96. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.04.010. Epub ahead of print. PMID: 33895231; PMCID: PMC8139870.
 35. Trautmann A, Kleine-Tebbe J. *Allergologie in Klinik und Praxis, Kapitel 16: Anaphylaktische Reaktionen.* 3. Vollständig überarbeitete Auflage, Stuttgart, Deutschland: Thieme, 2017, S. 198- 210.
 36. Sicherer SH, Simons FER, AAP SECTION ON ALLERGY AND IMMUNOLOGY. Epinephrine for First-aid Management of Anaphylaxis. *Pediatrics.* 2017;139(3):e20164006.
 37. Hanci D, Şahin E, Muluk NB, Cingi C. Immunotherapy in all aspects. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016 Jun;273(6):1347-55. doi: 10.1007/s00405-015-3553-5. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25673026.
 38. Baker MG, Wang J. Could This Be IT? Epicutaneous, Sublingual, and Subcutaneous Immunotherapy for the Treatment of Food Allergies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019 Nov 25;19(11):53. doi: 10.1007/s11882-019-0885-z. PMID: 31768649.
 39. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, Friedrichs F, Fuchs T, Hamelmann E, Hartwig-Bade D, Hering T, Huttegger I, Jung K, Klimek L, Kopp MV, Merk H, Rabe U, Saloga J, Schmid-Grendelmeier P, Schuster A, Schwerk N, Sitter H, Umpfenbach U, Wedi B, Wöhrl S, Worm M, Kleine-Tebbe J. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE- mediated allergic diseases – S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and

Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-RhinoLaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD).

Allergo J Int 2014;23:282–319 DOI: 10.1007/s40629-014-0032-2

40. Anagnostou A. A Practical, Stepwise Approach to Peanut Oral Immunotherapy in Clinical Practice: Benefits and Risks. *J Asthma Allergy*. 2021 Mar 25;14:277-285. doi: 10.2147/JAA.S290915. PMID: 33790583; PMCID: PMC8006756.
41. Trautmann A, Kleine-Tebbe J. *Allergologie in Klinik und Praxis, Kapitel 7: Allergen-Immuntherapie*. 3. Vollständig überarbeitete Auflage, Stuttgart, Deutschland: Thieme, 2017, S. 71- 87.
42. Ring J, Klimek L, Worm M. Adrenalin in der Akutbehandlung der Anaphylaxie. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 528- 534.
43. Kim SY, Kim MH, Cho YJ. Different clinical features of anaphylaxis according to cause and risk factors for severe reactions. *Allergology International* 2017.
44. McLure M, Eastwood K, Parr M, Bray J. A rapid review of advanced life support guidelines for cardiac arrest associated with anaphylaxis. *Resuscitation*. 2021 Feb;159:137-149. doi:
45. Goodall N. Guideline review: Epinephrine use in anaphylaxis (AAP guideline 2017). *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2020 Feb;105(1):38-40. doi: 10.1136/archdischild-2017-314592. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30442676.
46. Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, Oppenheimer J, Bernstein JA, Campbell RL, Dinakar C, Ellis A, Greenhawt M, Khan DA, Lang DM, Lang ES, Lieberman JA, Portnoy J, Rank MA, Stukus DR, Wang J; Collaborators, Riblet N, Bobrownicki AMP, Bontrager T, Dusin J, Foley J, Frederick B, Fregene E, Hellerstedt S, Hassan F, Hess K, Horner C, Huntington K, Kasireddy P, Keeler D, Kim B, Lieberman P, Lindhorst E, McEnany F, Milbank J, Murphy H, Pando O, Patel AK, Ratliff N, Rhodes R, Robertson K, Scott H, Snell A, Sullivan R, Trivedi V, Wickham A; Chief Editors, Shaker MS, Wallace DV; Workgroup Contributors, Shaker MS, Wallace DV, Bernstein JA, Campbell RL, Dinakar C, Ellis A, Golden DBK, Greenhawt M, Lieberman JA, Rank MA, Stukus DR, Wang J; Joint Task

- Force on Practice Parameters Reviewers, Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, Bernstein JA, Dinakar C, Ellis A, Greenhawt M, Horner C, Khan DA, Lieberman JA, Oppenheimer J, Rank MA, Shaker MS, Stukus DR, Wang J. Anaphylaxis-a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Apr;145(4):1082-1123. doi: 10.1016/j.jaci.2020.01.017. Epub 2020 Jan 28. PMID: 32001253.
47. Ribeiro MLKK, Chong Neto HJ, Rosario Filho NA. Diagnosis and treatment of anaphylaxis: there is an urgent needs to implement the use of guidelines. *Einstein (Sao Paulo)*. 2017 Oct-Dec;15(4):500-506. doi: 10.1590/S1679-45082017RW4089. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29236793; PMCID: PMC5875169.
 48. Grabenhenrich L, Hompes S, Gough H, Ruëff F, Scherer K, Pföhler C, Treudler R, Mahler V, Hawranek T, Nemat K, Koehli A, Keil T, Worm M. Implementation of anaphylaxis management guidelines: a register-based study. *PLoS One*. 2012;7(5):e35778.
 49. Namork E, Fæste CK, Stensby BA, Egaas E, Løvik M. Severe Allergic Reactions to Food in Norway: A Ten Year Survey of Cases Reported to the Food Allergy Register. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2011; 8: 3144- 3155.
 50. Renaudin J.-M, Beaumont, P, Sabouraud D, Dumond P Liabeuf, V, Tscheiller S, Drouet M. Anaphylaxie alimentaire sévère : données recueillies par le Réseau d'Allergo-Vigilance® (2002–2017).
 51. Worm M. Daten zum NORA, Archiv, unter <http://www.anaphylaxie.net/de/zentren/> (abgerufen am 04.07.2019).
 52. Tejedor-Alonso MA, Moro-Moro M, Múgica-Garcia MV. Epidemiology of Anaphylaxis: Contributions From the Last 10 Years. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015; 25(3): 163- 175.
 53. Rutkowski K, Dua S, Nasser S. Anaphylaxis: current state of knowledge for the modern physician. *Postgrad Med J* 2012; 88: 458- 464.
 54. Panesar SS, Javad S, de Silva D, Nwaru BI, Hickstein L, Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, Cardona V, Dubois AEJ, Dunn Galvin A, Eigenmann P, Fernandez-Rivas M, Halken S, Lack G, Niggemann B, Santos AF, Vlieg-Boerstra BJ, Zolkipli ZQ & Sheikh A on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Group. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy* 2013; 68: 1353- 1361.

55. Chaaban MR, Warren Z, Baillargeon JG, Baillargeon G, Resto V, Kuo Y-F. Epidemiology and trends of anaphylaxis in the United States, 2004-2016. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019; 00: 1- 8.
56. Ye YM, Kim MK, Kang HR, Kim TB, Sohn SW, Koh YI, Park HK, Jang GC, Kim CW, Jee YK, Hur GY, Kim JH, Kim SH, Choi GS, Lee SK, Park HS; KAAACI Work Group on Urticaria/Angioedema/Anaphylaxis. Predictors of the severity and serious outcomes of anaphylaxis in Korean adults: a multicenter retrospective case study. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015 Jan;7(1):22- 29.
57. Muñoz-Cano R, Pascal M, Araujo G, Goikoetxea MJ, Valero AL, Picado C, Bartra J. Mechanisms, Cofactors, and Augmenting Factors Involved in Anaphylaxis. *Front. Immunol.* 2017; 8: 1193.
58. Leiss, Ottmar. (2014). Nahrungsmittelallergie, Intoleranz von Histamin und biogenen Aminen und Mastzellüberaktivitätssyndrom/Mastozytose. *Verdauungskrankheiten.* 32. 89- 103.
59. Worm M, Babina M, Hompes S. Causes and risk factors for anaphylaxis. *JDDG: Journal der Deutschen dermatologischen Gesellschaft,* 11 (1), 44- 50.
60. Golden DBK. Patterns of Anaphylaxis: Acute and Late Phase Features of Allergic Reactions. *Anaphylaxis: Novartis Foundation Symposium 257 2004;* 257: 101- 115.
61. Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, Luke A, Sauver LS, Weaver A, Bellolio F, Bergstralh EJ, Stead LG, Li JTC. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: A report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122 (6): 1161- 1165.
62. Webb LM, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97: 39- 43.
63. Sricharoen P, Sittichanbuncha Y, Wibulpolprasert A, Srabongkosh E, Sawanyawisuth. What clinical factors are associated with biphasic anaphylaxis in Thai adult patients?. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2015; 33: 8- 13.
64. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 569- 574.
65. Ring J, Behrendt H, de Weck A. History and classification of anaphylaxis. *Chemical Immunology and Allergy* 2010; 95: 1- 11.

66. Cox LS, Sanchez-Borges M, Lockey RF. World Allergy Organization Systemic Allergic Reaction Grading System: Is a Modification Needed?. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 58- 62.
67. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, Ruëff F, Nemat K, Maris I, Roumpedaki E, Scherer K, Ott H, Reese T, Mustakov T, Lang R, Fernandez-Rivas M, Kowalski ML, Bilò MB, Hourihane JO, Papadopoulos NG, Beyer K, Muraro A, Worm M. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Apr; Vol. 137 (4): 1128-1137.
68. Anagnostou A. Anaphylaxis in Children: Epidemiology, Risk Factors and Management. *Current Pediatric Reviews* 2018; 14: 180- 186.
69. Skypala IJ. Food-Induced Anaphylaxis: Role of Hidden Allergens and Cofactors. *Front. Immunol*. 2019; 10: 673.
70. Dhami S, Sheikh A. Anaphylaxis: epidemiology, aetiology and relevance for the clinic. *Expert Review of Clinical Immunology* 2017.
71. Turner P, Gowland MH, Sharma V, Ierodiakonou D, Harper N, Garcez T, Pumphrey R, Boyle RJ. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2014; 135(4): 956- 963.
72. Lee YS, Sun WZ. Epidemiology of anaphylaxis: A retrospective cohort study in Taiwan. *Asian Journal of Anesthesiology* 2017; 55: 9- 12.
73. Khan NU, Shakeel N, Makda A, Mallick AS, Ali Memom M, Hshmi SH, Khan UR, Razzak JA. Anaphylaxis: incidence, presentation, causes and outcome in patients in a tertiary-care hospital in Karachi, Pakistan. *QJM* 2013; 106(12): 1095- 1101.
74. Gelincik A, Demirtürk M, Yilmaz E, Ertek B, Erdogdu D, Colakoglu B, Büyükoztürk S. Anaphylaxis in a tertiary adult allergy clinic: a retrospective review of 516 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110: 96- 100.
75. De Swert L, Bullens D, Raes M, Dermaux AM. Anaphylaxis in referred pediatric patients: demographic and clinical features, triggers and therapeutic approach. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 1251- 1261.
76. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.

77. Piboonpocanun O, Palaga T. Anaphylaxis, asthma and supplementary medicines, looking from West to East. *Asian Pacific journal of allergy and immunology* 2015; 33: 1- 2.
78. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 116-125.
79. Oyoshi MK, Oettgen HC, Chatila TA, Geha RS, Bryce PJ. Food allergy: Insights into etiology, prevention, and treatment provided by murine models. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 309- 317.
80. Anaphylaxis: assessment and referral after emergency treatment. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020 Aug 24. PMID: 33180399.
81. Macchia D, Melioli G, Pravettoni V, Nucera E, Piantanida M, Caminati M, Campochiario C, Yacoub MR, Schiavino D, Paganelli R, Di Gioacchino M; Food Allergy Study Group (ATI) of the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC). Guidelines for the use and interpretation of diagnostic methods in adult food allergy. *Clin Mol Allergy*. 2015 Oct 5;13:27.
82. TRISAN- Trinationales Kompetenzzentrum für Ihre Gesundheitsprojekte. Die medizinische Notfallversorgung in Deutschland, Frankreich und der Schweiz. 2018.
83. Tham EH, Leung ASY, Pacharn P, Lee SY, Ebisawa M, Lee BW, Wong GWK. Anaphylaxis - lessons learnt when East meets West. *Pediatric Allergy and Immunology* 2019; 30.
84. Liew PYL, Craven JA. Adrenaline overdose in pediatric anaphylaxis: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2017; 11: 129.
85. Cook VE, Chan ES. Anaphylaxis in the acute care setting. *CMAJ* 2014; 186 (9).
86. Worm M, Edenharter G, Rueff F, Scherer K, Pfohler C, Mahler V, Treudler R, Lang R, Nemat K, Koehli A, Niggemann B, Hompes S. Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy* 2012.
87. Chu DK, Wood RA, French S, Fiocchi A, Jordana M, Wasserman S, Brożek JL, Schünemann HJ. Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Lancet*. 2019 Jun 1;393 (10187): 2222- 2232.
88. Herold G. Innere Medizin, Kapitel Hämolytische Transfusionsreaktionen, Köln, Herold: 2012, S. 45- 46.

89. Benes P, Saloga J. Allergologie- Handbuch – Grundlagen und klinische Praxis, Kapitel 14: In-vitro-Testverfahren. 2. Auflage, Stuttgart, Deutschland: Schattauer, 2012, S. 234- 261.
90. Dickel H, Rubrik „Wissenswertes zur Kontaktallergie und zum Kontaktekzem“, unter <http://dkg.ivdk.org/kontaktekzem.html> (abgerufen am 04.07.2019)
91. Cheng A. Le traitement d’urgence de l’anaphylaxie chez les nourrissons et les enfants. *Pediatrics & Child Health* 2011; 16 (1): 41- 46.
92. Worm M. Anaphylaxie – Wie richtig handeln?. *Dtsch Arztebl* 2018; 115(10): 10- 15.
93. Zogaj D, Ibranjic A, Hoxha M. Exercise–induced Anaphylaxis: the Role of Cofactors. *Materia Socio Medica* 2015; 26 (6): 401- 404.
94. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang D. The diagnosis and management of anaphylaxis: An updated practice parameter: 2010 Update. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 477- 480.
95. Harduar-Morano L, Simon MR, Watkins S, Blackmore C. A Population Based Epidemiological Study of Emergency Department Visits for Anaphylaxis in Florida. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128 (3): 594- 600.
96. Przybilla B, Ring J, Ruëff F. Anaphylaxie: Klinisches Bild und Diagnose. *Hautarzt* 2007; 58:1025- 1031.
97. Fartschtschi AM. Anaphylaxie - Assoziation der Anaphylaxieerfahrungen aus Patientensicht mit Symptomatik und Schweregrad. Dissertation Humanmedizin, 2017, Technische Universität München.
98. Konrad F. Akuttherapie der Anaphylaxie. Diplomarbeit Humanmedizin, 2016, Medizinisch Universität Graz.

8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Juliane Henriette Goldmann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Anaphylaxie - Ein retrospektiver Vergleich der Daten zweier Netzwerke 2010 - 2017./ Anaphylaxis - A retrospectiv approach established on the dates of two networks 2010 - 2017.“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

9 Lebenslauf

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

10 Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. M. Worm, für die beste Betreuung, die ich mir hätte vorstellen können, bedanken. Ich danke ihr vor allem für die Geduld und die methodische Strenge und Unterstützung, sowie all die Zeit, die sie beim Lesen und der Korrektur dieser Arbeit aufgewendet hat.

Ein weiterer großer Dank geht an meinen Chef, Herrn Prof. Dr. med. M. Kruschewski, welcher mich immer wieder motiviert und mir Freiräume zur Fertigstellung dieser Arbeit geschaffen hat. Ich danke außerdem meinen Arbeitskollegen, welche diese Freiräume unterstützt haben.

Weiterhin danke ich meinem Ehemann, welcher mich immer wieder zum Abschluss dieser Arbeit motiviert hat.

Abschließend danke ich meiner Mutter und meiner Schwester, welche mich immer in allem unterstützt haben und immer an mich geglaubt haben.