

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

## Dissertation

# Schwere anaphylaktische Reaktionen in Arztpraxen im Berliner Raum

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Natalia Vogel  
aus St. - Petersburg

Gutachter/in : 1. Prof. Dr. med. M. Worm  
2. Prof. Dr. med. B. Niggemann  
3. Priv.-Doz. Dr. med. K. Brockow

Datum der Promotion: 16.05.2010

# Inhalt

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1. Anaphylaxie – Geschichte, Definition und Schweregradeinteilung	6
1.2. Epidemiologie	8
1.3. Auslöser der Anaphylaxie	10
1.3.1. Nahrungsmittel	11
1.3.2. Medikamente	13
1.3.3. Insektengifte	14
1.4. Notfallversorgung der Anaphylaxie	15
1.4.1. Adrenalin	16
1.4.2. Antihistaminika	17
1.4.3. Glukokortikoide	17
1.4.4. Andere Medikamente und Maßnahmen	18
1.5. Prävention ( Patientenbetreuung und Selbstmedikation)	18
1.6. Entwicklung der Fragestellung	22
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>25</b>
2.1. Auswahl der Praxen	25
2.2. Fragebogen	26
2.3. Statistik	27
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>29</b>
3.1. Rücklaufquoten der Fragebögen	29
3.2. Behandlung der Anaphylaxie in Abhängigkeit von der medizinischen Fachrichtung	30
3.3. Anaphylaktische Reaktionen Schweregrad III und IV	31
3.4. Auslöser der Anaphylaxie	33
3.4.1. Auslöser gesamt und in Abhängigkeit der Fachrichtung	33
3.4.2. Nahrungsmittel	36
3.4.3. Medikamente	37
3.4.4. Insekten	40

3.4.5. Spezifische Immuntherapie (SIT)	40
3.4.6. Weitere Auslöser	41
3.4.7. Nichtermittelte Auslöser	42
<b>3.5. Notfallmedikamente</b>	<b>44</b>
3.5.1. Notfallmedikamente gesamt	44
3.5.2. Notfallmedikamente in Abhängigkeit der Fachrichtung	45
<b>3.6. Zusatzbezeichnung Allergologie</b>	<b>48</b>
<b>3.7. Einstellung zum Anaphylaxie-Register</b>	<b>52</b>
3.7.1. Wichtigkeit des Registers und Bereitschaft zur Mitarbeit	52
3.7.2. Motivationsfaktoren	53
<b>4. Diskussion</b>	<b>55</b>
4.1. Rücklaufquoten der Fragebogen	55
4.2. Betreuung der Patienten mit Anaphylaxie in Abhängigkeit der Fachrichtung	55
4.3. Häufigkeit der anaphylaktischen Reaktionen Schweregrad III und IV	57
4.4. Auslöser der Anaphylaxie	60
4.4.1. Spezifische Immuntherapie	
4.4.2. Nahrungsmittel	62
4.4.3. Medikamente	65
4.4.4. Insektengifte	68
4.4.5. Weitere Auslöser	69
4.5. Notfallmedikamente	71
4.6. Zusatzbezeichnung Allergologie	75
4.7. Einstellung zum Anaphylaxie-Register	78
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>80</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>82</b>
<b>7. Danksagung</b>	<b>93</b>
<b>8. Lebenslauf</b>	<b>94</b>
<b>9. Publikationsliste</b>	<b>96</b>
<b>10. Erklärung</b>	<b>97</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AR	anaphylaktische Reaktion(-en)
Anaphylaxie-Register	Anaphylaxie-Register im deutschsprachigen Raum
Arztpraxen	mit den Begriff Arztpraxen werden auch medizinische Versorgungszentren (MVZ) erfasst
Grad III bzw. IV	Schweregrad III bzw. IV
niedergelassene Ärzte	auch in MVZ tätige Kollegen
NSAID	non steroidal anti-inflammatory drugs
SIT	spezifische Immuntherapie
SLIT	sublinguale Immuntherapie

### Abbildungen und Tabellen:

Allgemein	Allgemeinmedizin
Andere	Ärzte anderer Fachrichtungen (Chirurgie, Urologie etc.)
Beta-Mimetika	β <sub>2</sub> -Symptomimetika
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Innere-Spez.	Innere Medizin mit Schwerpunktbezeichnung
Innere-Haus.	Innere Medizin ohne Schwerpunkt (hausärztlich tätige Internisten)
Kortison	Kortikosteroide
Neurologie	Neurologie, Psychiatrie, Nervenheilkunde
Rö-Kontrastmittel	Röntgen-Kontrastmittel

In dieser Arbeit wurde auf eine beide Geschlechter ansprechende Sprachform (Ärztinnen und Ärzte, Dermatologinnen und Dermatologen etc.) zu Gunsten der Lesbarkeit verzichtet und die männliche Form verwendet. Selbstverständlich sind hiermit auch die weiblichen Vertreter dieser Gruppen gemeint.

# 1. Einleitung

## 1.1. Anaphylaxie – Geschichte, Definition und Schweregradeinteilung

Was ist Anaphylaxie? Das Paradoxon der modernen Allergologie besteht darin, dass es bis jetzt keine einheitliche, weltweit akzeptierte Antwort auf diese Frage gibt. Und das, obwohl schon 1902 erstmals Anaphylaxie beschrieben wurde [1]. Damals induzierten Portier und Richet experimentell eine Hypersensibilität von Hunden bei der Immunisierung mit einem Seeanemontoxin. Ziel war es, die Versuchstiere gegen das Gift der Seeanemone unempfindlich zu machen. Dafür bekamen sie wiederholt subletale Mengen des Toxins. Als nach einigen Wochen deutlich geringere Toxinmengen wieder injiziert wurden, starben einige Hunde völlig unerwartet schon wenige Minuten später. Um dieses Phänomen zu beschreiben, schlugen Portier und Richet den Begriff Anaphylaxie vor, der aus den griechischen Worten a- (gegen) und phylaxis- (Schutz) zusammengesetzt war. 1913 erhielt Richet für seine Grundlagenforschung zur Anaphylaxie den Nobelpreis für Medizin und Physiologie.

In den darauf folgenden Jahrzehnten wurden zahlreiche Studien über die Epidemiologie der Anaphylaxie publiziert, jedoch fällt ein Vergleich der Ergebnisse schwer, da es bisher keine einheitliche Definition, keine Schweregradeinteilung und keine diagnostischen Kriterien gibt [2, 3]. Um die Schwere der Reaktion zu bestimmen, müssen verschiedene Symptome berücksichtigt werden: Reaktion der Haut und Schleimhaut (Rötung, Schwellung, Urtikaria, Pruritus etc.), gastrointestinale Symptome (Nausea, Diarrhö, abdominale Schmerzen und Krämpfe etc.), Reaktion des Respirationstraktes (Dyspnoe, Bronchospasm, Stridor, Hypoxämie etc.) und Kreislaufsymptomatik (Tachykardie, Blutdruckabfall, Synkope, Herzstillstand).

In einigen Studien wurden Anaphylaxiekriterien von Ring und Messmer, die die Anaphylaxien in vier Schweregrade unterteilen [4, 5], angewendet. Für Studien über durch Insektenstich ausgelöste Anaphylaxien haben sich Kriterien von Müller durchgesetzt [6]. Nach Müller werden Anaphylaxien ebenso wie nach Ring und Messmer in vier Schweregrade unterteilt, aber nur Grad I mit isolierten Hautsymptomen entspricht Grad I nach Ring und Messner. Gerade bei schwereren Anaphylaxien gibt es keine Übereinstimmung. Es gibt auch andere Kriterien und Schweregradeinteilungen der Anaphylaxie, wie z.B. die von Pumphrey und Stenworth [7]. Die 2005 erschienene

Publikation von Mehl et al. über Anaphylaxien bei Kindern verwendete eine Schweregradeinteilung, die auf der von Müller angewandten Einteilung aufbaut [8]. Einige Autoren wie der australische Wissenschaftler Brown verwenden in ihren Arbeiten nur eine unscharfe Beschreibung wie milde, moderate oder schwere/lebensbedrohliche Anaphylaxie [9]. Der Hauptkritikpunkt der meisten Schweregradeinteilungen besteht darin, dass Reaktionen mit Todesfolge nicht nur beim höchsten Schweregrad auftreten. So geht aus Studien zu fatalen Reaktionen hervor, dass der Tod von Patienten auch durch schwere Bronchoobstruktion und Atemstillstand ohne vorherige schwere kardiovaskuläre Symptomatik verursacht wurde [10, 11, 12]. Meistens wurden jedoch dabei Anaphylaxien ohne Kreislaufsymptomatik niedrigeren Stufen zugeordnet, so dass in der Folge derartige Reaktionen in einigen Fällen vom medizinischen Personal aufgrund dieser Einstufung nicht als lebensbedrohlich eingeschätzt wurden.

Diese kaum noch hinnehmbare Situation bewegte die führenden Allergologen in den USA auf einem Symposium über Definition und Management der Anaphylaxie im April 2004 neue Definitionen, klinische Kriterien und Behandlungsleitlinien der Anaphylaxie zu diskutieren [3]. Im Juli 2005 schlugen die Teilnehmer des zweiten Symposiums Anaphylaxie und Allergologie-Netzwerkes folgende einfache Definition der Anaphylaxie vor, die nicht nur für medizinisches Personal, sondern auch für die allgemeine Bevölkerung gut verständlich ist: „Anaphylaxie ist eine schwere allergische Reaktion, die sehr schnell eintritt und zum Tode führen kann“ [2]. Auf diesem Symposium wurden auch klinische Kriterien, bei denen die Diagnose Anaphylaxie zu 95% wahrscheinlich ist, vorgeschlagen. Ob diese Definition und die klinischen Kriterien weltweit akzeptiert werden, wird sich zeigen.

In der 2008 erschienenen Publikation von Treudler et al. wurde diskutiert, dass die Nutzung von diesen Kriterien zur unzureichenden Diagnostik durch medikament- oder kontrastmittelinduzierte Anaphylaxien führen kann [13]. Diese Studie zeigte auch, wie unterschiedlich Ergebnisse in Abhängigkeit von benutzten Anaphylaxiekriterien ausfallen können. Deswegen sind alle Versuche, eine einheitliche Definition und klinische Kriterien der Anaphylaxie zu erarbeiten, für die weitere Anaphylaxieforschung und klinische Arbeit wichtig.

Historisch bedingt, wurden Anaphylaxien als IgE-vermittelte allergische Reaktionen vom Typ I klassifiziert [14]. Sie sind ein Ergebnis der Freisetzung biologisch aktiver preformierter oder neu synthetisierter Botenstoffe wie Histamine, Leukotriene oder Prostaglandine aus degranulierten Mastzellen und Basophilen. Nicht IgE-vermittelte

Reaktionen wurden dagegen als anaphylaktoide Reaktionen definiert. Diese Reaktionen beziehen sich auf die direkte Mastzell- und Basophilendegranulation. Das klinische Bild ist aber in beiden Fällen absolut ähnlich und eine lebensbedrohliche Reaktion kann innerhalb von einigen Minuten bis wenigen Stunden eintreten. Die ärztliche Behandlung ist trotz verschiedener pathophysiologischer Mechanismen gleich. Später wurden auch IgG- und komplementvermittelte immunologische Mechanismen von Anaphylaxien entdeckt [15]. Diese Entwicklungen zeigten die Notwendigkeit einer neuen Klassifikation der anaphylaktischen Reaktionen. Die Welt - Allergie - Organisation (WAO) schlug 2003 eine neue Einteilung der Anaphylaxien in allergisch / immunologisch bedingte und nicht allergisch / nicht immunologisch bedingte Anaphylaxien vor [16]. Allergisch bedingte Anaphylaxien unterteilen sich in IgE-vermittelte und nicht IgE-vermittelte Anaphylaxien, die durch IgG oder durch die zur Aktivierung der Komplementkaskade führende Immunkomplexe ausgelöst werden. Heute sind mehrere Auslöser von allergischen (z.B. Nüsse, Insektengifte, Latex, Penicillin etc.) und nicht allergischen Anaphylaxien (z.B. Opiate, Muskelrelaxanten, Dextrane, Vancomycin, Aspirin etc.) bekannt. In dieser Arbeit wird der Begriff Anaphylaxie bzw. anaphylaktische Reaktion (nachfolgend: AR) sowohl für immunologisch als auch für nichtimmunologisch bedingte Reaktionen verwendet.

## **1.2. Epidemiologie**

Epidemiologische Daten über Anaphylaxie und besonders über den lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock sind begrenzt. In der Zeit von 1950 bis 1970 wurden erste Studien über die durch Nahrungsmittel, Medikamente und Insektengift ausgelösten Anaphylaxien publiziert [6]. Erste Fälle von idiopathischen Anaphylaxien wurden erst in den siebziger Jahren veröffentlicht. Über durch Latex oder Sport ausgelösten Anaphylaxien wurde erstmals in den achtziger Jahren berichtet [17].

Eine der ersten umfangreichen epidemiologischen Studien wurde 1999 von Yocum et al. publiziert. Sie beinhaltete vor allem epidemiologische Daten über AR von 1983 bis 1987 in Olmsted Country (Minnesota, USA) [18]. Die in dieser Studie ermittelte Inzidenz von Anaphylaxien lag bei 2,1 pro 10.000 Personen pro Jahr. Wegen der fehlenden Anaphylaxie-Definition benutzten die Autoren eigene klinische Kriterien.

Aber nicht nur Auswahl der Anaphylaxiekriterien, sondern auch die Studienpopulationsauswahl beeinflusst die Studienergebnisse. So wird die Prävalenz



der schweren AR bei den aufgrund einer Anaphylaxie stationär behandelten Patienten höher sein als bei den Patienten, die in der Notaufnahme versorgt werden (nur die Patienten mit schwersten Anaphylaxien werden stationär aufgenommen). Genauso können die Daten über die Prävalenz der AR in den Notaufnahmen nicht auf die gesamte Population übertragen werden, da wiederum nicht alle Patienten mit Anaphylaxien in den Notaufnahmen behandelt werden. Die meisten epidemiologischen Studien über AR wurden an Patienten in den Notaufnahmen oder an stationär behandelten Patienten mit Anaphylaxien durchgeführt. So wurde die Inzidenz der Anaphylaxie in der Notaufnahme mit 9,6 per 10.000 für Australien [19], 2 für die Schweiz [20], 3,4 für Italien [21], 2,7 für Frankreich [22] und 1,6 für UK [23] ermittelt. Für Thailand wurde eine höhere Inzidenz von 22,3 per 10.000 Notaufnahmen publiziert [24].

Der Anteil der stationär behandelten Patienten pro 10.000 stationäre Behandlungen lag bei 1,7 für UK [25], 0,3 für Florida (USA) [26], 1,1 für Australien [27] und 1,4 für Korea [28]. Für Thailand wurden wiederum höhere Zahlen von 5,5 Anaphylaxiepatienten pro 10.000 stationäre Behandlungen registriert [29]. Die Zahl der mit Anaphylaxien stationär behandelten Patienten ist insgesamt kleiner als die Zahl der Patienten mit Anaphylaxien in Notaufnahmestatistiken. Dies zeigt, dass die meisten AR in der Notaufnahme erfolgreich behandelt werden konnten und keine stationäre Behandlung benötigt wurde.

Die Daten aus Anaphylaxie-Registern verschiedener Länder bzw. Regionen liefern trotz kleinerer methodologischer Unterschiede meistens ähnliche Prävalenzdaten von schweren Anaphylaxien und beziehen sich auf die Gesamtlandes- oder Bezirkspopulation. So lag die Prävalenz der schweren AR für UK, Australia und die USA zwischen 0,5 und 1 pro 10.000 [30, 31, 32]. Für Kinder und junge Erwachsene wurden höhere Prävalenzzahlen zwischen 1 und 1,5 pro 10000 gemeldet [33]. In einigen Registern (Schweden, Norwegen) werden nur schwere und fatale AR auf Nahrungsmittel erfasst.

Tödlich enden zwischen 0,65 und 2% von schweren Anaphylaxien, es gibt ca. 2-3 anaphylaxiebedingte Todesfälle pro eine Million Einwohner jährlich [19, 20, 32]. In UK wurde ein Register zur Erfassung aller fatalen AR etabliert, in dem jährlich ca. 20 Fälle registriert wurden. [12, 34]. Im 2006 gegründeten Anaphylaxie-Register für deutschsprachigen Raum (nachfolgend Anaphylaxie-Register) wurden im ersten Jahr zwei fatale Reaktionen von insgesamt 236 gemeldeten Reaktionen registriert [35]. Die

in Australien durchgeführte Studie von Poulos et al. zeigte eine steigende Tendenz zu stationären Behandlungen mit der Diagnose Anaphylaxie [27]. Die Anzahl der tödlichen Fälle hat sich zwischen 2002 und 2004 im Vergleich mit der Periode 1997-2001 verdoppelt. Auch die Studie von Sheikh et al. verzeichnete in England eine kontinuierliche Steigerung von stationären Behandlungen mit der Diagnose Anaphylaxie von 1991 bis 1995 [36]. Die Zahl von stationären Behandlungen verdoppelte sich im Zeitraum 1994-1995 gegenüber dem Zeitraum 1991-1992.

Auch die Studie von Decker et al. ermittelte eine Steigerung der Anaphylaxie-Inzidenz in den USA von 4,7 auf fast 5,9 pro 10.000 Personen pro Jahr zwischen 1990 und 2000 [37]. Es ist mehr als die doppelte Inzidenz der Anaphylaxie im Vergleich mit einer zehn Jahre zuvor publizierten Studie von Yochum et al. [18]. Dabei wurden beide Studien an gleicher Population durchgeführt. Dieser drastische Anstieg der Inzidenz löste gleich Diskussionen über eine Anaphylaxie-Epidemie aus und warf die Frage auf, ob Anaphylaxie unterdiagnostiziert oder überdiagnostiziert sei [38]. In die Studie von Decker et al. wurden ca. 25% der Patienten mit weniger spezifischen, kodierten Allergie - Diagnosen aufgenommen, wenn aus der Akte hervorging, dass sie eine Anaphylaxie erlitten. In der Studie von Yocum et al. wurde dagegen nur die Enddiagnose Anaphylaxie berücksichtigt. Trotzdem kann mit diesem methodologischen Unterschied der Anstieg der Anaphylaxie-Inzidenz in der Studie von Decker et al. nicht erklärt werden.

Sheikh et al. zeigte ebenfalls in einer 2008 erschienenen Publikation einen weiteren dramatischen Anstieg der Anaphylaxien in England von 6,7 auf 7,9 pro 10.000 im Zeitraum von 2001 bis 2005 [39]. Die errechnete Lebenszeitprävalenz stieg seit 2001 um 51% und betrug in dieser Studie 0,75%.

Asthma und andere atopische Erkrankungen stellen einen in Bezug auf Anaphylaxie prädisponierenden Faktor dar [18, 40, 41, 42]. Insofern beeinflusst die steigende Prävalenz dieser Erkrankungen in allen entwickelten Ländern auch die Prävalenz von Anaphylaxien.

### **1.3. Auslöser der Anaphylaxie**

Nahrungsmittel, Medikamente und Insektenstiche gehören zu den häufigsten Anaphylaxieauslösern [13, 18-20, 35]. AR auf Latex, Pollen, Tierhaare und anderen Allergene sind insgesamt viel seltener; ihr prozentualer Anteil liegt meistens im

einstelligen Bereich. Die Häufigkeit von bestimmten Auslösern unterscheidet sich jedoch stark in Abhängigkeit von der Populationsauswahl; so ist z. B. die Prävalenz der durch Latex ausgelösten Anaphylaxien bei stationär behandelten Patienten viel höher als in der gesamten Population [43]. Das Auslöserprofil zeigt auch länder- und altersspezifische Unterschiede [42].

### *1.3.1. Nahrungsmittel*

Bis zu 20% der Weltbevölkerung vermeidet mindestens ein Nahrungsmittel wegen einer angeblichen Allergie [44]. Die selbstberichtete Lebenszeitprävalenz von Hyperempfindlichkeitsreaktionen auf Nahrungsmittel sowohl allergischer als auch nichtallergischer Genese lag in Schweden bei 25%; für eine deutsche Großstadtpopulation (Berlin) wurde sogar eine ebenfalls selbstberichtete Lebenszeitprävalenz von 34,9% ermittelt [45, 46]. Die orale, doppelblinde placebokontrollierte Provokation, die als „Goldstandard“ der Diagnostik gilt, zeigt aber, dass diese, meistens durch Fragebogenanalysen gewonnenen Daten zu überhöhten Zahlen führen. So lag die tatsächliche, mit Provokation bestätigte Prävalenz der Nahrungsmittelhyperempfindlichkeit in der Berliner Gesamtpopulation bei 3,6% (2,5% IgE-vermittelt und 1,1% nicht IgE-vermittelt) [46]. In Schweden betrug die tatsächliche Prävalenz von IgE-vermittelten Nahrungsmittelreaktionen 6% [45]. In den USA leiden ca. 3,5%- 4% der Bevölkerung an Nahrungsmittelallergien [47, 48]. Für Frankreich und die Niederlande wurde eine etwas geringere Prävalenz von je 3,2 bzw. 2,4% ermittelt [49, 50]. Bei Kindern ist die Prävalenz von Nahrungsmittelallergien größer als bei Erwachsenen. Schon 1987 berichtete Bock, dass 6% aller Kinder unter 3 Jahren gegen eines oder mehrere Nahrungsmittel überempfindlich sind [51]. Die bei Kindern häufigen Anaphylaxieauslöser wie Milch, Eier und Soja verlieren in der zweiten Lebensdekade ihre Bedeutung, die Erdnuß-, Nuß- und Fischallergien bleiben dagegen meistens lebenslang bestehen [42]. Laut Studien verlieren nur 20% der Kinder ihre Erdnussallergie bis ins Erwachsenenalter [52, 53]. Bei Erwachsenen in westlichen Ländern sind Erdnüsse und Baumnüsse, gefolgt von Fisch und Schalentieren die am häufigsten Anaphylaxie auslösenden Nahrungsmittel [35, 54-58]. In den zehn Jahren von 1994 bis 2004 hat sich die Prävalenz von Erdnusallergien bei Kindern fast verdoppelt [57]. Die in den in letzten Jahren durchgeführten Studien zeigten, dass Erdnüsse auch bei Kindern die häufigsten Anaphylaxieauslöser geworden sind [8, 33, 35, 59].

Durch ihre kontinuierlich steigende Anzahl sind die durch Nahrungsmittel ausgelösten AR inzwischen die häufigsten Anaphylaxien in den Notaufnahmen weltweit [58]. Trotzdem verursachen sie seltener als andere Auslöser lebensbedrohliche Reaktionen [56]. In der Studie von Clark et al. wurden nur 3% der Notaufnahmepatienten mit Nahrungsmittelanaphylaxien stationär behandelt [56]. Auch fatale Reaktionen auf Nahrungsmittel sind im Vergleich mit anderen Auslösern selten. In Australien betrug der Anteil der Nahrungsmittel an allen Auslösern von tödlichen Anaphylaxien nur 6% [60]. In den USA verursachen durch Lebensmittel ausgelöste Anaphylaxien ca. 100 bis 150 Todesfälle jährlich [18, 40]. Die Studie von Pumphrey zeigte, dass bei allen an durch Nahrungsmittel ausgelösten Anaphylaxien gestorbenen Patienten nicht der kardiogene Schock, sondern eine Atemwegsobstruktion mit folgendem Atemstillstand die Todesursache war [11]. Dabei war die Zeit von der Allergenaufnahme bis zum Symptombeginn mit ca. 30 min. relativ lang. In den Studien von Pumphrey, Sampson et al., Bock et al. und Sicherer et al. wurde gezeigt, dass Erdnüsse, Nüsse und Meeresprodukte im Vergleich mit anderen Lebensmitteln besonders schwere AR verursachen [11, 40, 41, 57].

Leider gibt es sehr wenige Daten über die Prävalenz der allergischen Reaktionen in Asien. Nahrungsmittelallergien scheinen dort insgesamt seltener zu sein. Sie folgen aber der globalen Tendenz der Steigerung. Wegen sehr unterschiedlicher Essgewohnheiten existieren dort landesspezifische Nahrungsmittelallergene, wie Mollusken, Schalentiere, Algen und Obst. Andere „typische“ Allergene wie Nüsse sind sehr selten [61].

In einigen Fällen ist eine Nahrungsaufnahme in Kombination mit physischer oder emotionaler Anstrengung (Stress) für eine Anaphylaxie verantwortlich. Meistens tritt eine AR innerhalb von 2 bis 4 Stunden nach der Aufnahme eines bestimmten Lebensmittels (häufig bei Weizen oder Schalentieren) auf, in seltenen Fällen provoziert jedes Lebensmittel nach der Anstrengung Anaphylaxie [62, 63]. Da die Reaktion nicht unmittelbar nach der Nahrungsaufnahme eintritt, ist die Suche nach dem Auslöser schwierig. In ca. 6-20% der Anaphylaxien kann Auslöser nicht ermittelt werden [33, 35, 60, 64]. Gerade die anstrengungsinduzierte Form der Anaphylaxie kann für diese Fälle verantwortlich sein. Bevor die Ausschlussdiagnose idiopathische Anaphylaxie gestellt wird, sollte eine nahrungsmittelassoziierte anstrengungsinduzierte Anaphylaxie in Erwägung gezogen werden [35, 63, 65].

### 1.3.2. Medikamente

Medikamente lösen je nach Studienpopulation ca. 13,7 bis 49% aller Anaphylaxien aus [19, 20, 35, 37, 66]. Sie sind die häufigsten Anaphylaxieauslöser in der Altersgruppe über 55 Jahre [26, 27, 60]. In diesen Patientengruppen sind Multimorbidität und die Einnahme von mehreren Medikamenten, was das Anaphylaxie-Risiko erhöht, häufig [26, 60, 66]. So wurde in einer großen internationalen Studie gezeigt, dass die Einnahme von  $\beta$ -Blockern einen erheblichen Risikofaktor für eine Anaphylaxie darstellt [67]. Im Unterschied zu nahrungsmittelausgelösten Anaphylaxien sind medikamentenausgelöste AR durch einen hohen Anteil von kardiovaskulären Symptomen bis hin zu Kreislaufkollaps und durch ihren raschen, innerhalb weniger Minuten beginnenden Eintritt charakterisiert. In Studien der fatalen AR in UK betrug die Median-Zeit von der Allergenverabreichung bis zu Atem- oder Herzstillstand bei iatrogen ausgelösten Anaphylaxien nur ca. 5 min. (bei nahrungsmittelausgelösten Anaphylaxien dagegen ca. 30 min., bei Insektengift ca. 15 min.) [11]. Dabei waren bei 80% der verstorbenen Patienten keine allergischen Reaktionen auf das verabreichte Medikament bekannt [68]. Diese Besonderheiten erklären die höchste Rate von fatalen Reaktionen bei medikamentenausgelösten Anaphylaxien. In der im Jahre 2008 publizierten Studie von Liew et al. betrug in Australien die Rate der fatalen AR, die mit Sicherheit oder hoher Wahrscheinlichkeit durch Medikamente ausgelöst waren, 57% [60]. Pumphrey schätzte, dass ca. die Hälfte aller fatalen Anaphylaxien durch medizinische Interventionen ausgelöst waren [11].

Antibiotika und NSAID (non steroidal anti-inflammatory drugs) gehören zu den häufigsten Anaphylaxieauslösern unter Medikamenten [19, 32, 66, 69]. Antibiotika, besonders Penicillin und andere  $\beta$ -Laktamantibiotika sind auch die häufigsten Auslöser von fatalen Anaphylaxien. Schätzungsweise sind in den USA Antibiotika für bis zu 75% aller tödlich verlaufenden Anaphylaxien verantwortlich [31]. Impfungen als Anaphylaxieauslöser spielen besonders bei Kindern eine große Rolle, verursachen aber selten lebensbedrohliche Anaphylaxien [64].

Auch bei Anästhesien sind Anaphylaxien nicht selten – die Inzidenz von schweren AR variiert zwischen 0,5 und 3,5 pro 10.000 [70, 71]. Die Mortalitätsrate von Anaphylaxien während der Anästhesie liegt trotz der Überwachung des Patienten und der Möglichkeit, Adrenalin sofort i.v. zu verabreichen, bei ca. 4%. Die Diagnosestellung ist unter perioperativen Bedingungen schwierig, bei den meisten Patienten ist der

kardiovaskuläre Kollaps das einzige Zeichen. Muskelrelaxantien, vor allem Curarederivate, sind die häufigsten Auslöser während einer Anästhesie [70, 71]. Auch der Anteil der antibiotikainduzierten Anaphylaxien während einer Anästhesie wächst stetig [70].

Röntgenologische Untersuchungen mit jodhaltigen Kontrastmitteln bergen auch Anaphylaxiegefahren. Hochosmolare Lösungen verursachen in ca. 0,1-0,4% der Fälle schwere AR, für niedrigosmolare Lösungen ist diese Rate ca. zehnmal kleiner [72, 73]. Nur ca. 4% von AR auf Röntgen-Kontrastmittel haben eine immunologische Ursache (IgE-vermittelt); die überwiegenden Fälle sind auf eine nicht immunologische Hyperempfindlichkeit zurückzuführen [73]. Der Anteil von Kontrastmitteln an allen medikamentenausgelösten Anaphylaxien beträgt ca. 2% [74].

### *1.3.3. Insektengifte*

Eine Insektengiftanaphylaxie war der erste dokumentierte Anaphylaxiefall überhaupt; der ägyptische Pharao Menes starb plötzlich im Jahre 2640 v. Chr. nach einem Wespenstich [75]. Erste wissenschaftliche Beschreibungen über 11 Todesfälle nach Bienenstichen stammen aus dem Jahre 1880 [76]. Ein großer Teil der AR auf Insektgift wurde durch die Gattung Hymenoptera ausgelöst: Bienen, Wespen, Hornissen. Laut verschiedener Studien lösen Hymenopterenstiche bei 0,5 - 5% der Bevölkerung schwere spezifische Reaktionen aus [31, 77, 78]. Der Anteil der durch Hymenoptera ausgelösten AR in den Notaufnahmen variiert in verschiedenen Ländern zwischen 2 und 59% [19, 20, 21, 22]. In den USA fordern Hymenopterenstiche ca. 40-100 Tote pro Jahr [31, 79]. In den alten Bundesländern Deutschlands wurde der Anteil der durch Insektenstich ausgelösten fatalen AR auf ca. 10 pro Jahr geschätzt [80]. Vermutet werden allerdings höhere Zahlen von fatalen Anaphylaxien, da ohne die Kenntnis der näheren Umstände die Todesursache in solchen Fällen sehr schwer zu diagnostizieren ist [21]. In der Studie von Clark et al. hatten 18% von allen Patienten, die nach einem Insektenstich in die Notaufnahme kamen, eine schwere AR, stationär behandelt wurden jedoch nur 3% [79]. 39% von diesen Patienten hatten in der Vergangenheit allergische Reaktionen auf Insektenstiche. In der Studie von Peng et al. hatten 11% der Patienten mit spezifischen Reaktionen auf Insektenstiche schwere Anaphylaxien entwickelt [29]. Jedoch sind die Behandlungsmöglichkeiten gerade für solche Patienten gut. Studien zeigen, dass gerade die Patienten mit durch Hymenopterenstich induzierter Anaphylaxie besonders von spezifischer Immuntherapie (SIT) profitieren [81].

#### 1.4. Notfallversorgung der Anaphylaxie

Generell hat sich für Anaphylaxien folgende Regel bewährt: je schneller nach einer Antigenexposition die Symptome eintreten, desto schwerer ist die zu erwartende Reaktion [31]. Bei 86% der fatalen Reaktionen setzten die Symptome innerhalb von 20 Minuten nach Allergenexposition ein, 51% der Patienten starben innerhalb 1 Stunde nach dem Beginn der Symptomatik [82]. Aber auch ein langsamer Beginn kann zum Tode führen. Besonders bei AR auf Nahrungsmittel sind mehrere Fälle bekannt, bei denen Atem/Herzstillstand nach mehr als 6 Stunden nach Allergeneinnahme auftraten [11, 32].

Die Symptome der Anaphylaxie können in unterschiedlicher Ausprägung und Reihenfolge erscheinen. Besonders bei iatrogenen Einwirkungen kann die Kreislaufreaktion ein einzelnes Symptom sein und rasch, innerhalb von wenigen Minuten, zum Herzstillstand führen. Bis zu 20% der Fälle zeigen einen biphasischen Verlauf. Die spätere Phase kann, ohne erneute Exposition und auch nach erfolgreicher Therapie, bis zu 24 Stunden nach den Initialsymptomen auftreten und viel schwerer als die erste Reaktion verlaufen [83, 84]. Die mittlere Zeit zwischen beiden Phasen betrug in der Studie von Ellis et al. 10 Stunden [85]. Mehrere Fälle von prolongierten Reaktionen, bei denen Symptome auch nach 24 Stunden seit Allergenexposition eintreten oder wiederkehren, sind auch bekannt [85, 86].

Eine schnelle Diagnose und ein rascher Behandlungsbeginn bei Verdacht auf Anaphylaxie sind extrem wichtig, weil die Chancen auf Unterbrechung des Reaktionsverlaufs am besten sind, wenn Adrenalin innerhalb von 30 min. ab Beginn der Symptomatik verabreicht wird [40, 87].

Die Akutbehandlung der Anaphylaxie sollte gemäß den internationalen Leitlinien durchgeführt werden. Jedoch haben viele Länder ihre eigenen Leitlinien, die sich erheblich unterscheiden [3, 88, 89]. So wurden von Alrasbi et al. die nationalen Leitlinien verschiedener Länder miteinander verglichen [89]. Positiv ist, dass in allen Richtlinien die zentrale Rolle von Adrenalin als Notfallmedikament anerkannt wurde. Hinsichtlich der Anwendung von Kortikosteroiden, H1- und H2-Antihistaminika und Bronchodilatoren existieren unterschiedliche Auffassungen. Es ergeben sich auch deutliche Differenzen bei der Art der Verabreichung und der Dosierung aller Notfallmedikamente. Es gibt auch keine Klarheit darüber, bei welcher Symptomatik welche Medikamente eingesetzt werden sollen. So empfehlen Leitlinien in den USA und

Kanada die Adrenalinanwendung bereits bei sehr milden Symptomen, da es nicht möglich ist vorherzusagen, wie sich eine Anaphylaxie entwickelt [90]. Mögliche Nebenwirkungen werden durch das Risiko einer fatalen Reaktion bei nicht rechtzeitiger Gabe von Adrenalin aufgewogen. In Deutschland dagegen werden bei leichteren Anaphylaxien nur Antihistaminika empfohlen, weil diese Reaktionen bei meisten Patienten ohne Adrenalingabe sistieren [65]. Neue epidemiologische Studien für eine exaktere Risikobeurteilung sind dringend erforderlich. Aber es bleibt letztendlich auch eine ethische Diskussion, inwieweit viele Patienten den Risiken von möglichen Adrenalinnebenwirkungen ausgesetzt werden um einem anaphylaxiebedingten Tod abzuwenden [91].

Selbst in einem einzelnen Land existieren häufig unterschiedliche Leitlinien. Dadurch wird die Situation zusätzlich noch unübersichtlicher. Viele dieser Leitlinien sind nur Klinikintern im Gebrauch. Es ergibt sich auch die Frage, wieviele Ärzte wenigstens eine dieser Leitlinien kennen und sie auch im Notfall erfolgreich anwenden können.

#### *1.4.1. Adrenalin*

Bei der medikamentösen Behandlung der Anaphylaxie ist Adrenalin - die erste Wahl, es sollte bei jeder Anaphylaxie mit pulmonaler und/oder kardiovaskulärer Symptomatik angewendet werden [2, 65]. Die Wirksamkeit von Adrenalin ist in mehreren Studien bewiesen [92, 93]. Dennoch schreitet in einigen Fällen die Anaphylaxie trotz rechtzeitiger Verabreichung von Adrenalin weiter fort und führt zum Tode [12]. Intramuskuläre Gabe von Adrenalin ist der subcutanen oder inhalativen Gabe überlegen [94, 95]. Die Resorption verläuft sicherer und schneller; die maximale Plasmakonzentration bei einer Injektion in den Oberschenkel ist bei Kindern schon nach 8 min., bei Erwachsenen nach ca. 10 min. erreicht [95, 96]. Es wird empfohlen, die Dosis von 0,3 mg (max. 0,5 mg) Adrenalin in 1: 1000 Verdünnung in die Außenseite des Oberschenkels zu injizieren. Die Injektion in den lateralen Oberschenkel erwies sich vorteilhaft gegenüber einer Injektion in den Oberarm. Einige europäische Leitlinien empfehlen höhere Initialadrenalin Dosen für Erwachsene von 0,5 mg - 1 mg [97]. Bei Bedarf kann eine erneute Injektion in Abhängigkeit von Wirkung und Nebenwirkung nach 5 - 15 Minuten erfolgen. Bei Kindern beträgt die Dosis 0.1mg/10kg Körpergewicht [2, 65, 98].

Eine intravenöse Applikation kann langsam in Verdünnung 1:10000 nur bei schwerem hypotensiven Schock erwogen werden, da Adrenalin bei rascher Applikation



Tachyarrhythmien auslöst. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit kann eine zu schnelle intravenöse Adrenalinapplikation zu Angina pectoris und selten zu toxischen Herzmuskelnekrosen führen; hier ist eine besonders langsame Applikation erforderlich. Eine hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie und tachykarde Herzrhythmusstörungen stellen relative Kontraindikationen dar. Anaphylaxien bei Patienten, die  $\beta$ -Blocker einnehmen, verlaufen meist schwer; sie brauchen eine höhere Dosis Adrenalin sowie eine zusätzliche Glukagongabe [99, 100]. Es gibt auch Daten darüber, dass auch ACE-Hemmer den Verlauf von AR ungünstig beeinflussen [101].

#### *1.4.2. Antihistaminika*

Antihistaminika wirken langsamer als Adrenalin, haben aber eine größere therapeutische Breite. Sie werden zur Blockade der Histaminwirkung bereits bei Anaphylaxien mit leichter Symptomatik wie Urtikaria, Angioödemem und Rhinokonjunktivitis eingesetzt [2, 65]. Klassische Antihistaminika zeigen ihren Wirkungseintritt erst nach 40-60 Minuten bei oraler Aufnahme. Die volle Wirkung entfaltet sich nach mindestens 4 Stunden. Für die intravenöse Gabe bei der Akutbehandlung von Anaphylaxien stehen nur die klassischen sedierenden H1-Antihistaminika Dimetinden (Fenistil) und Clemastin (Tavegil) zur Verfügung [65]. In den USA wird auch die stark sedierende Nebenwirkung von Diphenhydramin für die Beruhigung der meistens aufgeregten Patienten mit Anaphylaxie genutzt. Dieses Antihistaminikum wird in einer Dosis von 25-50 mg/kg (für Kinder 1-1.25 mg/kg) intravenös oder intramuskulär, bei milderer Anaphylaxie auch oral, appliziert [2, 98]. In Studien zeigten die neuen, oralen, kaum sedierenden H1-Antihistaminika Cetirizin und Fexofenadin einen schellen Wirkungseintritt [65]. In der Schweiz sind diese Medikamente für die orale Notfalltherapie von Anaphylaxien bereits empfohlen. Die verstärkte Wirkung einer Kombination von H1- und H2-Antihistaminika wurde in Studien belegt [2, 65, 98]. Einige Daten zeigten aber, dass die alleinige H2-Antihistaminika-Gabe bei Anaphylaxiepatienten Luftnot und Bradykardien auslösen kann [65].

#### *1.4.3. Glukokortikoide*

Im Gegensatz zu Adrenalin liegen zur Anwendung von Kortikosteroiden keine klinischen Studien vor, die ihre Wirksamkeit beweisen. Dank ihrer antiinflammatorischen Wirkung gehören sie zu den Medikamenten für die Anaphylaxie- und Asthma-Behandlung. Jedoch sind sie wegen des langsamen Wirkungseintritts (erst nach ca. 30

min.) für akute Therapie von AR ungeeignet. Es wird vermutet, dass Glukokortikoide einem biphasischen oder protrahierten Reaktionsverlauf vorbeugen können [40, 84]. Zu diesem Zweck werden gleichbleibende Dosen von 1-2 mg/kg Methylprednisolon alle 6 Stunden empfohlen. Eine einmalige orale Einnahme von 50-100 mg Prednisolonequivalent ist bei milderem AR in den meisten Fällen ausreichend [2, 98].

#### *1.4.4. Andere Medikamente und Maßnahmen*

Anaphylaxie ist eine lebensbedrohliche Notfallsituation. Insofern muss am Anfang auf ABC – Regel (Atmung, Beatmung, Circulation) geachtet werden.

β2-Sympatomimetika (z.B. Salbutamol) werden besonders für die Behandlung von Patienten mit nahrungsmittelinduzierten Anaphylaxien, bei Kindern, Asthmatikern und bei anderen Patienten, bei denen eine pulmonale Symptomatik in Vordergrund steht, eingesetzt [2].

Die Sauerstofftherapie mittels Maske oder endotrachealem Tubus ist bei durch Bronchospasmen verursachter Hypoxie indiziert. Auch hämodynamisch instabile Patienten profitieren von einer Sauerstoffgabe. Eine intravenöse Volumensubstitution ist für die Vermeidung der Hypotension wichtig, weil sich bei schweren Anaphylaxien durch extravasale Plasmaexudation das Blutvolumen um bis zu 35% innerhalb der ersten 10 min. verringern kann. Die Vasodilatation sorgt für weiteren Blutdruckabfall und einen Schock. Bei persistierender Hypotension muss die Volumensubstitution mit kolloidalen und kristalloidalen Lösungen (10-20 ml/kg) erfolgen. Bis zu 2-3 Liter i.v. Flüssigkeitszufuhr sind innerhalb kurzer Zeit möglich [2, 65].

### **1.5. Prävention ( Patientenbetreuung und Selbstmedikation)**

Patienten, die eine Anaphylaxie erlitten haben, sollten für weiterführende allergologische Untersuchungen und die nachfolgende Behandlung zum Allergologen überwiesen werden. Um weitere AR zu vermeiden, ist es wichtig, den Auslöser zu ermitteln. Dazu dienen die genaue Anamnese, der Nachweis spezifischer IgE-Antikörper im Blut, die Serumtryptase-Bestimmung (auch eine basale Tryptase-Bestimmung zum Ausschluss der spezifischen Mastozytose) und allergologische Hauttestungen [102]. Nachdem der Anaphylaxieauslöser ermittelt wurde, soll der Patient einen Allergieausweis bekommen (Kinder auch ein Notfallarmband). Weiterhin soll er über Vermeidungsstrategien und Risikofaktoren aufgeklärt werden, so dass die

Wahrscheinlichkeit einer erneuten Anaphylaxie minimiert werden kann. Bei gegebenen Indikationen (z.B. Pollen- oder Insektengiftallergie) können die Patienten mit einer SIT erfolgreich behandelt werden [81]. Patienten mit Kontrastmittelunverträglichkeit oder durch Medikamente ausgelösten Anaphylaxien profitieren von einer vorhergehenden prophylaktischer Gabe von Antihistaminika und Glukokortikoiden, sofern ein Verzicht auf diese Medikamente unmöglich ist (bei lebensbedrohlichen Infektionen, onkologischen und Autoimmunerkrankungen) [103]. In solchen Fällen kann auch eine Desensibilisierung mit speziellen Protokollen durchgeführt werden (z.B. bei Reaktionen auf NSAID, Chemotherapeutika, Antikörper) [104].

Patienten, denen ein Notfallset verschrieben wurde, sollten gleichzeitig aufgeklärt werden, wie man es benutzt. In Deutschland gehören ein Adrenalinautoinjektor, ein H1-Antihistaminikum, ein Glukokortikoid und bei respiratorischer Symptomatik ein inhalatives  $\beta$ 2-Sympatomimetikum zur Notfallsetausrüstung [65]. In den USA ist ein Antihistaminikum im Set im Unterschied zum Adrenalinautoinjektor und zum Glukokortikoid nicht obligat. Auch ein  $\beta$ -Mimetikum wird in einigen Ländern nur Patienten mit überwiegend respiratorischen Symptomen, Asthmatikern und Patienten mit schweren nahrungsmittelausgelösten Anaphylaxien empfohlen [105]. Bei der Verordnung des Notfallsets müssen die speziellen Kontraindikationen, Medikamentendosierungen und Applikationsformen bei Kindern und älteren Patienten berücksichtigt werden. Den Adrenalinautoinjektor gibt es in zwei Dosierungen: 0,3 mg für Erwachsene und 0,15 mg für Kinder [65, 106]. In Europa sind die kommerziellen Autoinjektoren wie z.B. Anapen und Fastjekt (beide auch in Kinderdosierung), in den USA z.B. EpiPen und EpiPen Jr. erhältlich. Sie alle beinhalten Adrenalin in einer 1:1000 Lösung. Experten bemängeln, dass nur zwei verfügbare Dosierungen keine optimale gewichtsabhängige Behandlung der Kinder ermöglichen [25, 90]. Bei schweren AR ist häufig eine zweite Adrenalininjektion lebensrettend. Mehr als ein Drittel der Patienten, die eine Adrenalininjektion bekommen, brauchen mindestens eine weitere [107]. Besonders häufig wird eine zweite Injektion bei Patienten mit Erdnuss- oder Nußallergie gebraucht [90, 107]. Das könnte bei Benutzung von Autoinjektoren, die nur eine Injektion erlauben, problematisch werden. In den USA ist ein neuer Autoinjektor, Twinject, erhältlich, der bei Bedarf auch eine zweite Injektion ermöglicht [106].

Die Indikationen zur Notfallset-Verordnung sind nicht eindeutig und wurden häufig diskutiert [2, 25, 108]. Experten sind in sich dahingehend einig, dass folgende Indikationen maßgeblich für die Verordnung des Notfallsets sind:

- Anaphylaxie mit pulmonalen oder kardiovaskulären Symptomen, bei denen ein Kontakt mit dem Auslöser außerhalb einer medizinischen Einrichtung bzw. Behandlung möglich ist (Nahrungsmittel, Insektenstiche, Latex, Aeroallergene etc.)
- anstrengungsassoziierte Anaphylaxie
- idiopatische Anaphylaxie [2, 14, 106].

Diese Indikationsgruppe berücksichtigt aber nicht die Fälle, bei denen eine vorangegangene AR milder war als die folgende Reaktion. Dies ist häufig bei Erdnuss- und Nussallergie der Fall [90, 109]. Fischprotein gilt auch als ein potentes Allergen. Einige Autoren empfehlen, Patienten, die schon bei einem geringeren Kontakt mit Fisch allergisch reagieren, ein Notfallset zu verordnen [110]. Die Studien zeigen, dass auch bei Hymenopterenstichen nachfolgende Reaktionen viel schwerer verlaufen können [111]. In der Studie von Braganza et al. erlitten 21% der Kinder eine schwere Anaphylaxie auf ein bekanntes Allergen, das zuvor nur milde Allergie verursachte [112]. Pumphrey kritisiert in seinen Arbeiten, dass nur die Patienten mit vorhergehenden schweren Anaphylaxien eine Notfallset-Verordnung erhalten haben. In seiner Studie über fatale Anaphylaxien im Großbritannien beobachtete er, dass nur 22% der Patienten mit fatalen Nahrungsmittelanaphylaxien und 18% der Patienten mit fatalen Insektengiftanaphylaxien zuvor schwere allergische Reaktion erlitten hatten [11]. Auch Patienten mit Risikofaktoren, z.B. Asthma bronchiale oder spezifischer Mastozytose, wird empfohlen, wegen der Möglichkeit besonders schwerer Anaphylaxien ein Notfallset mit sich zu führen [36, 41, 42]. Retrospektive Studien von Pumphrey zeigten, dass die überwiegende Zahl von fatalen Reaktionen nicht vorhersagbar ist [68]. Praktisch jede Anaphylaxie kann tödlich verlaufen. Deswegen schlagen einige Autoren vor, dass auch diejenigen Patienten, die keine absoluten Indikationen für eine Notfallset-Verschreibung aufweisen, aber medizinische Hilfe aufgrund der Entfernung nicht schnell genug erreichen können, ebenfalls ein Notfallset bekommen. Sie plädieren dafür, dass im Zweifelsfall immer eine Adrenalininjektion gegeben werden sollte statt abzuwarten [17, 90].

Es ist verständlich, dass nicht eindeutige Empfehlungen zur Notfallset-Verschreibung für Unsicherheit bei den behandelnden Ärzten sorgen. So wurden in der Studie von Braganza et al. nur 17,5% der Kinder mit AR in der pädiatrischen Notaufnahme und in der Klinik ein Adrenalinautoinjektor verschrieben, in der Studie von Campbell et al. - nur 36,6% der in der Notaufnahme behandelten Patienten [112, 113]. Wahrscheinlich spielt auch die Angst vor iatrogenen Schädigung des Patienten infolge von

Adrenalinnebenwirkungen eine Rolle [20]. Fälle, in denen Patienten, und besonders Kinder, aufgrund einer Adrenalinüberdosierung verstorben sind, erwecken mehr Aufmerksamkeit, als fatale AR infolge von unzureichender Behandlung [11].

Aber die Problematik der Notfallset-Verschreibung ist nicht die einzige in der Prävention. Studien zeigen, dass auch die Patienten, die einen Adrenalinautoinjektor verordnet bekamen, ihn entweder zur Zeit der Reaktion nicht dabei hatten oder seine zulässige Verwendungsdauer überschritten war. Kemp et al. fanden, dass nur 53% der Patienten mit Anaphylaxie mit bekanntem Auslöser einen Autoinjektor trugen, dagegen 91% der Patienten mit idiopatischer Anaphylaxie [69]. Aber sogar die Patienten, die den Autoinjektor tragen, nutzen ihn in vielen Fällen gar nicht oder falsch bzw. zu spät. Die Daten der Publikation von Arkwright et al. zeigen, dass 69% der Eltern, die für ihre Kinder mit nahrungsinduzierten Anaphylaxien einen Adrenalinautoinjektor verordnet bekamen, nicht in der Lage waren, diesen richtig zu nutzen [114]. Dies ist umso weniger überraschend, da gemäß der Publikation von Grouhi et al. nur 25% der Ärzte ihren Patienten die korrekte Nutzung des Autoinjektors zeigen konnten [115]. In der Studie von Gold et al. bekamen nur 12% der Kinder, denen ein Notfallset verordnet wurde, bei erneuter Anaphylaxie eine Adrenalininjektion. Dabei wurde fast allen diesen Kinder Adrenalin nicht verabreicht, bevor sie schwere pulmonale oder kardiale Symptome entwickelten [116]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Bock et al.: nur 10% der Kinder mit fatalen Anaphylaxien bekamen Adrenalin innerhalb der ersten Minuten nach Reaktionsbeginn [41]. In der Studie von Pumphrey (Gesamtpopulation) waren es nur 14% der fatalen Anaphylaxiefälle, in denen Adrenalin injiziert wurde, bevor Atem- oder Herzstillstand eintrat [11]. Die Gründe für die zu späte Adrenalininjektion können ganz unterschiedlich sein: fehlendes Erkennen einer beginnenden Anaphylaxie oder die Schwierigkeit, ihre Schwere abzuschätzen, die spontane Erholung nach vorherigen Episode, das Vertrauen auf die Wirkung von eingenommenen Antihistaminika oder inhalativen  $\beta$ -Sympathomimetika, Angst vor Adrenalinnebenwirkungen oder vor Nadeln. Laut Sampson et al. war die Abwesenheit einer kutanen Symptomatik bei beginnender AR häufig für ein zu spätes Erkennen der Episode verantwortlich [40].

Alle diese Gründe sprechen für die Entwicklung einer einheitlichen, international anerkannten Strategie in der Anaphylaxiebehandlung, in der Prävention und beim adäquaten Training sowohl des medizinischen Personals, des Personals von Kindereinrichtungen als auch für das Training von Patienten und ihrer Angehörigen. Die Effizienz solcher Maßnahmen wurde in USA und Europa bewiesen [105, 117].

## 1.6. Entwicklung der Fragestellung

Die bisher publizierten epidemiologischen Studien zeigten, dass Anaphylaxien seltene, aber lebensbedrohliche Ereignisse sind. Bis zu 5% aller schweren anaphylaktischen Reaktionen enden fatal [19, 20, 32]. Rasche und nicht vorhersagbare Verläufe lösen nicht nur bei Patienten, sondern auch bei hilfeleistenden Personen (Eltern, Lehrer, Freunde, Kollegen) ein Gefühl von Angst, Hilflosigkeit und Überforderung aus [41, 114, 116]. Häufig ist auch das medizinische Personal (Notärzte, Ärzte in der Notaufnahme und niedergelassene Ärzte) mit der Akutbehandlung und der Weiterbetreuung von Patienten mit Anaphylaxie überfordert [115]. Ursache dieser Situation ist das Fehlen einer einheitlichen, international akzeptierten Anaphylaxiedefinition und Schweregradzuordnung [2, 3]. Dies erschwert es wiederum, einheitliche Leitlinien für die Behandlung von akuten anaphylaktischen Reaktionen und für eine Prävention von erneuten Anaphylaxien zu schaffen. Studien zeigen weltweit, dass nicht einmal die Hälfte der Anaphylaxiepatienten in der Notaufnahme mit Adrenalin behandelt werden [8, 23, 35, 56, 112]. Auch die Nachbetreuung der Patienten, die eine anaphylaktische Reaktion erlitten haben, ist gemäß vorliegenden Publikationen nicht optimal [112, 113]. Immer noch zu wenige Ärzte verschreiben ihren Patienten mit dem Risiko einer erneuten schweren Anaphylaxie ein Notfallset. Auch für die Zusammensetzung der Medikamente für die Notfallselbstmedikation und ihre Dosierungen gibt es keine einheitlichen Empfehlungen. Diese Situation ist umso bedauerlicher, weil die Prävalenz der Anaphylaxien in allen industrialisierten Ländern eine deutlich steigende Tendenz zeigt [37-39, 59]. Neue, gut vergleichbare epidemiologische Studien sind in dieser Hinsicht dringend erforderlich.

Für Deutschland gab es bisher keine Daten über Inzidenz und Prävalenz der anaphylaktischen Reaktionen in der gesamten Population. 2005 publizierten Mehl et al. eine an der deutschen Kinderpopulation (von 0 bis 12 Jahren) durchgeführte Studie über Anaphylaxien [8]. Im Juli 2006 wurde das Anaphylaxie-Register etabliert, das erstmals anaphylaktische Reaktionen im gesamten deutschsprachigen Raum erfasst [35]. Von Juli 2006 bis August 2008 wurden 869 schwere anaphylaktische Reaktionen registriert, darunter 2 fatale. Die allergologischen Kliniken in Deutschland, Österreich und der Schweiz melden die Daten zu Alter und Geschlecht der Patienten, Auslösern der Anaphylaxie und Kofaktoren, Ort und Umständen des Auftretens, Personen, die eine Notversorgung geleistet haben und den im Notfall verabreichten Medikamenten [35].

Um möglichst alle anaphylaktischen Reaktionen zu erfassen, sind nicht nur die Daten von in der Notaufnahme bzw. stationär behandelten Patienten, sondern auch die Daten von niedergelassenen Ärzten wichtig. Laut Register treten nur rund 14% der schweren Anaphylaxien im Krankenhaus oder in der Arztpraxis auf [35]. In der Studie von Mehl et al. traten auch 14% der Anaphylaxien bei Kindern in Kliniken oder Arztpraxen auf [8]. So sollte der Anteil von Anaphylaxien, die in Arztpraxen auftreten, vermutlich nicht mehr als 10% aller schweren Anaphylaxien in der Gesamtpopulation betragen. Die Daten aus dem Register zeigen, dass der Hausarzt selbst in ca. 12% der gemeldeten Anaphylaxien die Erstbehandlung leistete, in ca. 3% der Fälle wurde die Notfallbehandlung vom niedergelassenen Facharzt/Allergologen durchgeführt [35]. Diese Prozentzahl beinhaltet nicht nur Behandlung der in Praxis selbst ausgelösten, meistens iatrogenen Anaphylaxien, sondern auch die Notbehandlung der Patienten, die mit einer außerhalb der Praxis ausgelösten anaphylaktischen Reaktion die Arztpraxis aufsuchten. Vor allem wird aber durch die niedergelassenen Ärzte die Nachbetreuung der Patienten mit Anaphylaxie geleistet.

In den letzten 10-15 Jahren erschien eine Reihe von Publikationen über Anaphylaxien in den Notaufnahmen [19-24] und bei stationär behandelten Patienten [25-29]. Auch Daten über gesamte Populationen sind über Landesregister oder fragebogengestützte Studien erhoben worden [30-35]. Es existieren aber bis jetzt keine Studien über Anaphylaxien im Bereich der niedergelassenen Ärzte, obwohl es allein in Berlin mehr als 6.800 niedergelassene Ärzte gibt. Viele Fragen bleiben in dieser Hinsicht offen: wie häufig sehen die niedergelassenen Ärzte Patienten mit Anaphylaxien; wie schwer waren diese Reaktionen; welche Auslöser waren die Häufigsten und wie oft konnte der Auslöser nicht ermittelt werden; welche Notfall-Medikamente werden für die Selbstmedikation verordnet? Und zuletzt: gibt es Unterschiede zwischen Allergologen und Ärzten, die diese Zusatzbezeichnung nicht tragen? Ziel dieser Promotionsarbeit war es, durch Befragung der niedergelassenen Ärzte im Berliner Raum Antworten auf diese Fragen zu erhalten. Auch sollten die erhobenen Daten mit den Daten aus dem Anaphylaxie-Register, das zurzeit primär Meldungen von Klinikärzten erhält, verglichen und die Frage beantwortet werden, ob es Unterschiede zwischen den Daten gibt und wodurch sie sich ggf. erklären lassen.

Langfristig sollen auch niedergelassene Ärzte in die Arbeit des Anaphylaxie-Registers einbezogen werden um durch ihre Meldungen das Register zu erweitern. Deswegen hatte der zweite Teil dieser Arbeit das Ziel, die Meinung niedergelassener Ärzte über

das neu entstandene Anaphylaxie-Register zu befragen und ihre Bereitschaft zur Meldung der von ihnen betreuten Anaphylaxiefälle per Internet-Fragebogen zu ermitteln. Auch die Frage, wodurch die Meldebereitschaft erhöht werden kann, war zu beantworten, um weiter gezielt mit dieser großen Ärztegruppe zu kooperieren.



## 2. Material und Methoden

### 2.1. Auswahl der Praxen

Im Zeitraum von Oktober 2006 und Mai 2007 wurden an 2031 niedergelassene Berliner Ärzte Fragebögen zur Anaphylaxie per Post versandt. Hierbei wurden folgende Fachrichtungen, eingeteilt in zwei Gruppen, angeschrieben:

#### Gruppe 1:

- Allgemeinmedizin,
- Innere Medizin ohne Schwerpunkt (hausärztlich tätige Internisten)
- Dermatologie,
- Pädiatrie,
- Hals-Nasen-Ohrenheilkunde

#### Gruppe 2:

- Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Pneumologie
- Onkologie ( Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Hämatomunkologie und Gynäkologie mit dem Schwerpunkt Onkologie)
- Innere Medizin mit anderem Schwerpunkt (Kardiologie, Gastroenterologie, Nephrologie etc.)
- Radiologie
- Anästhesiologie
- Neurologie und Psychiatrie
- andere Ärzte, die keiner dieser Fachrichtungen angehörten (Chirurgie, Urologie etc.)

Die Gruppe 1 umfasst die Fachrichtungen, die mit einer großen Anzahl an Praxen (mindestens 280 Praxen) in Berlin vertreten sind. Hier war das Ziel, mindestens 100 ausgefüllte Fragebögen zurück zu erhalten.

In der Gruppe 2 wurden die Ärzte derjenigen Fachrichtungen zusammengefasst, die mit weniger als 280 Praxen in Berlin vertreten sind, von denen aber vermutet wird, dass sie ebenfalls Patienten mit Anaphylaxien behandeln (mit Ausnahme der Fachrichtung Pneumologie, die zwar wenige Vertreter hat, aber viele Anaphylaxiefälle zeigte), so

dass es nicht zu erwarten war, von jeder dieser Fachrichtung 100 ausgefüllte Fragebogen zu erhalten.

Die Auswahl der Praxen erfolgte zufällig aus der Internetdatei [www.aerzte-berlin.de](http://www.aerzte-berlin.de), gleichmäßig über alle Berliner Bezirke verteilt.

## 2.2. Fragebogen

Der 1-seitige Fragebogen beinhaltete zwei Teile. Teil A erfragte Informationen zu den behandelten anaphylaktischen Reaktionen der letzten fünf Jahre. Folgende Informationen wurden im Einzelnen erfragt:

- geschätzte Anzahl der Fälle schwerer allergischer Reaktionen mit pulmonaler Beteiligung (Grad III) und anaphylaktischem Schock (Grad IV) in den letzten 5 Jahren. Die Schweregradeinteilung von Anaphylaxien wurde von Mehl et al. übernommen [8] (Tab.1)
- häufigste Auslöser dieser Fälle
- geschätzte Zahl der Fälle, in denen der Auslöser nicht ermittelt werden konnte
- Notfallmedikamente, die am häufigsten verordnet wurden

**Tab.1: Schweregradeinteilung der Anaphylaxien (nach Mehl et al. [8])**

Grad I	Lokale Reaktion	Erythem, Pruritus, Induration
Grad II	Milde spezifische Reaktion (ohne pulmonale und/oder kardiovaskuläre Symptome)	Urtikaria, Flash, Angioödem, Bauchschmerz, Diarrhö, Nausea, Erbrechen
Grad III	Schwere spezifische Reaktion (pulmonale, aber keine kardiovaskulären Symptome)	Dyspnoe, Bronchospasmus, Stridor, Brustenge, schweres keuchendes Atmen
Grad IV	Anaphylaktischer Schock (kardiovaskuläre Symptome)	Tachykardie, Hypotension Vigilanzminderung, Kollaps, Herz -Kreislaufstillstand

Teil B beinhaltete Fragen zum persönlichen Standpunkt in Bezug auf die Einrichtung eines Anaphylaxie-Registers:

- Einschätzung der Wichtigkeit des Anaphylaxie-Registers,
- Bereitschaft, Anaphylaxiefälle per Internet zu melden
- wodurch könnte diese Bereitschaft erhöht werden (hier wurde eine Antwortmöglichkeit „Vergeben von Weiterbildungspunkten“ als Beispiel genannt).

Ärzte, die keine Anaphylaxien in ihrer Praxis behandelten, wurden angehalten, nur die Fragen des Teils B zu beantworten.

Erfahrungsgemäß und in Übereinstimmung mit Literaturangaben liegt die Rücklaufquote bei Ärztebefragungen bei durchschnittlich 30-35%. Sie nimmt mit der Länge des Fragebogens ab. Um die Rücklaufquote des Fragebogens zu erhöhen, wurde der Fragebogen auf eine Seite begrenzt. Der Originalfragebogen ist auf der Seite 28 dargestellt.

### **2.3. Statistik**

Die erhobenen Daten wurden mit dem statistischen Programm SPSS für Windows (Version 14.0) ausgewertet. Für die statistische Korrelation wurden der Chi-Quadrat Test und der Mann-Whitney U-Test verwendet.  $P < 0,005$  wurde als signifikant betrachtet.



## Fragebogen zur Anaphylaxie

### Betreuen Sie in Ihrer Praxis Patienten mit Anaphylaxie?

JA Bei JA → weiter mit Teil A und B  
NEIN Bei NEIN → weiter mit Teil B

### A. Fragen zu Anaphylaxiefällen in Ihrer Praxis

1) Schätzen Sie bitte ab, wie viele schwere allergische Reaktionen Sie in den letzten 5 Jahren behandelt haben:

1.1 Schwere spezifische Reaktion ca. \_\_\_\_\_ Fälle

(pulmonale, aber ohne kardiovaskuläre Reaktion;  
Lungenenge, schweres keuchendes Atmen, Stridor, Dyspnoe)

1.2 Anaphylaktischer Schock ca. \_\_\_\_\_ Fälle

(Tachykardie, RR↓, Kollaps, verminderte Vigilanz)

2) Welches waren die häufigsten Auslöser der anaphylaktischen Reaktion?

1. \_\_\_\_\_ 4. \_\_\_\_\_  
2. \_\_\_\_\_ 5. \_\_\_\_\_  
3. \_\_\_\_\_ 6. \_\_\_\_\_

3) Wie häufig konnte der Auslöser nicht ermittelt werden? ca. \_\_\_\_\_ Fälle

4) Welche „Notfall“-Medikamente verordnen Sie Anaphylaxiepatienten am häufigsten?

1. \_\_\_\_\_  
2. \_\_\_\_\_  
3. \_\_\_\_\_

### B. Fragen zum Anaphylaxie-Register in Deutschland

1) Halten Sie ein Anaphylaxie-Register zur Erfassung anaphylaktischer Reaktionen für wichtig?

Ja Nein Unentschlossen

2) Wären Sie bereit die in Ihrer Praxis behandelten anaphylaktischen Fälle per Internet-Fragebogen zu melden?

Ja Nein

3) Wodurch könnte Ihre Motivation zum Ausfüllen des Internet-Fragebogens erhöht werden?  
(z.B. indem fürs Ausfüllen Fortbildungspunkte vergeben werden)

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Praxisstempel

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Rücklaufquoten der Fragebögen

Insgesamt sind 2031 Fragebögen an die niedergelassenen Ärzte verschiedener Fachrichtungen in Berlin verschickt worden. 704 Fragebögen wurden ausgefüllt und zurückgesandt; davon 108 von Allgemeinmedizinern, 102 von hausärztlich tätigen Internisten, 118 von Dermatologen, 128 von Kinderärzten und 102 von HNO-Ärzten. Außerdem antworteten 30 Pneumologen, 16 Onkologen, 31 Internisten mit Schwerpunktbezeichnung, 15 Radiologen, 20 Anästhesisten, 14 Neurologen und Psychiater (nachfolgend Neurologen) und 20 Ärzte anderer Fachrichtungen (Chirurgen, Urologen etc. – nachfolgend Andere). Eine Übersicht über die Anzahl der verschickten und zurück erhaltenen Fragebögen sowie über die Rücklaufquoten ist in der Tabelle 2. dargestellt.

**Tab.2: Teilnehmende Arztpraxen**

Fachrichtung	Praxenzahl im Berlin gesamt*	zugestellt	geantwortet	Rücklaufquote, %
Allgemeinmedizin.	1671	306	108	35,3
Innere Medizin, ohne Schwerpunkt (Innere-Haus.)	1333	335	102	30,4
Dermatologie	288	286	118	41,3
Pädiatrie	360	304	128	42,1
HNO	280	266	102	38,3
Pneumologie	65	61	30	49,2
Onkologie	151	105	16	15,2
Innere Medizin mit Schwerpunkt (Innere-Spez.)	157	102	31	30,4
Radiologie	174	69	15	21,7
Anästhesiologie	154	65	20	30,8
Neurologie und Psychiatrie	259	38	14	36,8
Andere Fachrichtungen		61	20	32,8

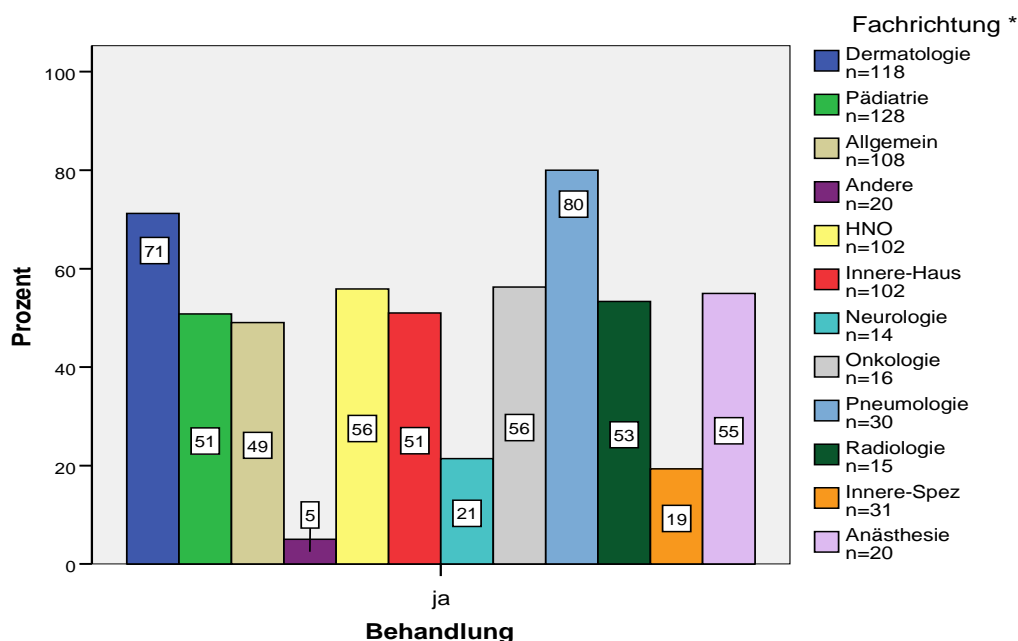
\*Praxenzahl laut Internetdatei [www.aerzte-berlin.de](http://www.aerzte-berlin.de). Stand Mai 2007.

Insgesamt lag die Rücklaufquote bei 34,7% und zeigte abhängig von der Fachrichtung signifikante Unterschiede (Tab.2). Sie lag bei den Pneumologen mit 49,2 % am höchsten, danach folgten Pädiater und Dermatologen mit jeweils 42,1% und 41,1%. Als

Nächste sind HNO-Ärzte, Neurologen, Allgemeinmediziner und Anästhesisten, bei denen Behandlungsquote in mittleren Bereich lag (38,3 - 30,6%), zu nennen. Hausarztstätige Internisten (ohne Schwerpunkt) und Internisten mit Schwerpunktbezeichnung zeigten mit 30,4 % die gleiche Beteiligungsquote, die allerdings fast um 5% unter der Beteiligungsquote von Allgemeinmediziner (35,3%) lag. Die geringste Beteiligung wurde mit jeweils 21,7% bei Radiologen und 15,2 % bei Onkologen festgestellt (Tab.2).

### 3.2. Behandlung der Anaphylaxie in Abhängigkeit von der medizinischen Fachrichtung

Insgesamt behandelten 373 Ärzte (53%) Patienten mit Anaphylaxie. Unter den Ärzten verschiedener Fachrichtungen verteilte sich diese Quote unterschiedlich (Abb.1):



\* n = Gesamtzahl der zurückerhaltenden Fragebogen

**Abb.1: Behandlung der Anaphylaxie in Abhängigkeit der Fachrichtung**

Die höchste Prozentzahl bei der Behandlung von Patienten mit Anaphylaxien zeigten die Pneumologen mit 80% (24), danach folgten die Hautärzte mit 71% (84). Am wenigsten dagegen wurden die Behandlungen durch die Ärzte anderer Fachrichtungen (5%, 1) und Internisten mit Schwerpunktbezeichnung (19%, 6) durchgeführt. Nur 21%

der Neurologen (3) behandelten Anaphylaxien. Bei den restlichen Facharztgruppen verteilte sich die Anaphylaxiebehandlungsquote gleichmäßig und lag zwischen 49 und 56% (Abb.1).

### 3.3. Anaphylaktische Reaktionen Schweregrad III und IV

Insgesamt wurden von allen teilnehmenden Ärzten in den letzten fünf Jahren 1827 schwere Anaphylaxien gemeldet. Dabei meldeten 246 Ärzte (66,0% der Ärzte, die Patienten mit Anaphylaxie betreuen) mehr als eine AR. Von allen Reaktionen wiesen 80,5% (1470) Schweregrad III und 19,5% (357) Schweregrad IV (nachfolgend Grad III bzw. IV) auf. Auf die Fachrichtungen verteilte sich die Gesamtzahl von Anaphylaxien folgendermaßen (Tab.3):

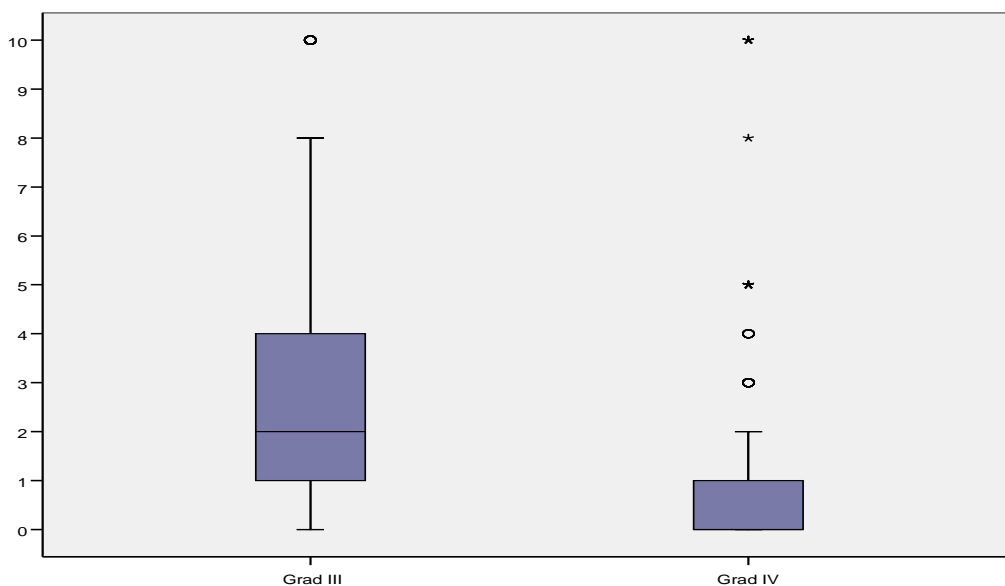
**Tab.3: Anaphylaxien Grad III und IV pro Fachrichtung**

Fachrichtung	Gesamtzahl Grad III	Gesamtzahl Grad IV	Relation Grad IV/ Grad III
Allgemeinmed.	182	32	0,18
Innere-Haus	222	29	0,13
Dermatologie	364	130	0,36
Pädiatrie	359	34	0,09
HNO	131	42	0,32
Pneumologie	68	31	0,46
Onkologie	85	39	0,46
Innere-Spez	14	0	0
Radiologie	23	10	0,43
Anästhesiologie	17	8	0,47
Neurologie	3	2	0,66
Andere	2	0	0
Summe	1470	357	0,24

Die niedrigste Relation Fälle Grad IV / Fälle Grad III zeigen die Internisten ohne Schwerpunkt und die Ärzte anderer Fachrichtungen, da es bei ihnen keine Fälle mit Reaktionen Grad IV gab (Tab.3). Pädiater meldeten nur 34 Reaktionen Grad IV gegenüber 359 Reaktionen Grad III, was einer Relation von 0,09 entspricht. Auch die hausärztlich tätigen Internisten und Allgemeinmediziner behandelten vielmehr Patienten mit leichteren Anaphylaxien, hier betragen die Relationen entsprechend 0,13 und 0,18. Im Mittelfeld liegen HNO-Ärzte (0,32) und die Dermatologen (0,36). Bei Radiologen

(0,43), Onkologen, Pneumologen (beide 0,46) und Anästhesisten (0,47) stieg die Relation zu Gunsten der Patienten mit schwereren Reaktionen Grad IV. Am höchsten war die Relation mit 0,66 bei niedergelassenen Neurologen.

Dividiert man die Gesamtzahl Reaktionen Grad III bzw. Grad IV durch die Zahl aller Praxen, die Anaphylaxiepatienten behandeln (373), so ergibt sich ein Mittelwert der Fälle Reaktionen Grad III bzw. Grad IV pro Praxis während eines fünfjährigen Zeitraums. Dieser Wert liegt bei 3,94 (95% KI 3,12 - 4,77, Median =2) für Reaktionen Grad III und 0,96 (95% KI 0,76 – 1,15, Median = 0) für Reaktionen Grad IV (Abb. 2).



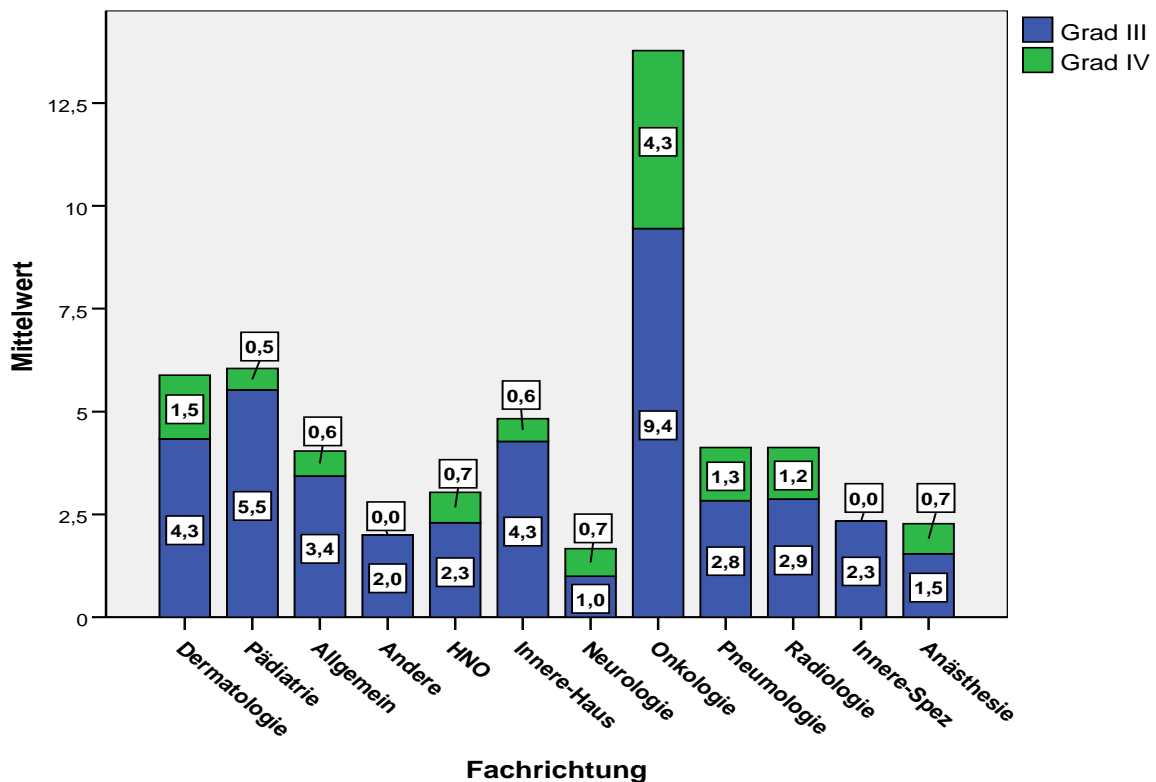
**Abb.2: Reaktionen Grad III und IV pro Arztpraxis**  
**Zeitraum: letzte fünf Jahre, (n = 373)**

Der Mittelwert der AR pro Arztpraxis in den jeweiligen Fachrichtungen ist in Abb. 3 gezeigt (berücksichtigt sind nur die Praxen, die auf die Frage, ob Patienten mit Anaphylaxie in der jeweiligen Praxis behandelt wurden, eine positive Antwort gaben).

Hier weist die Fachrichtung Onkologie mit insgesamt 13,8 AR pro Praxis (Summe Grad III und Grad IV) die mit Abstand höchste Zahl an Fällen auf. Onkologische Praxen haben auch mit 4,3 Fällen pro Praxis die höchste Zahl der Reaktionen Grad IV. An zweiter Stelle stehen die Kinderärzte mit insgesamt 6,0 Fällen pro Praxis; bei ihnen ist allerdings die Zahl der schweren Anaphylaxien Grad IV, wie oben bereits beschrieben, sehr niedrig. Ihnen folgen mit 5,9 Fällen pro Praxis die Hautärzte; sie weisen aber die zweithöchste Zahl der Reaktionen Grad IV pro Praxis (um 2,8 weniger als bei



Onkologen) auf. Bei anderen Fachärztegruppen liegt der Mittelwert der Fälle pro Praxis unter 5. Die kleinsten Werte wurden bei den Internisten mit Schwerpunkt, bei Anästhesisten (jeweils 2,3), bei Ärzten anderer Fachrichtungen (2,0) und bei Neurologen (1,7) festgestellt. Einen relativ niedrigen Mittelwert mit 3,0 Fällen pro Praxis zeigten auch die HNO-Ärzte (Abb. 3).



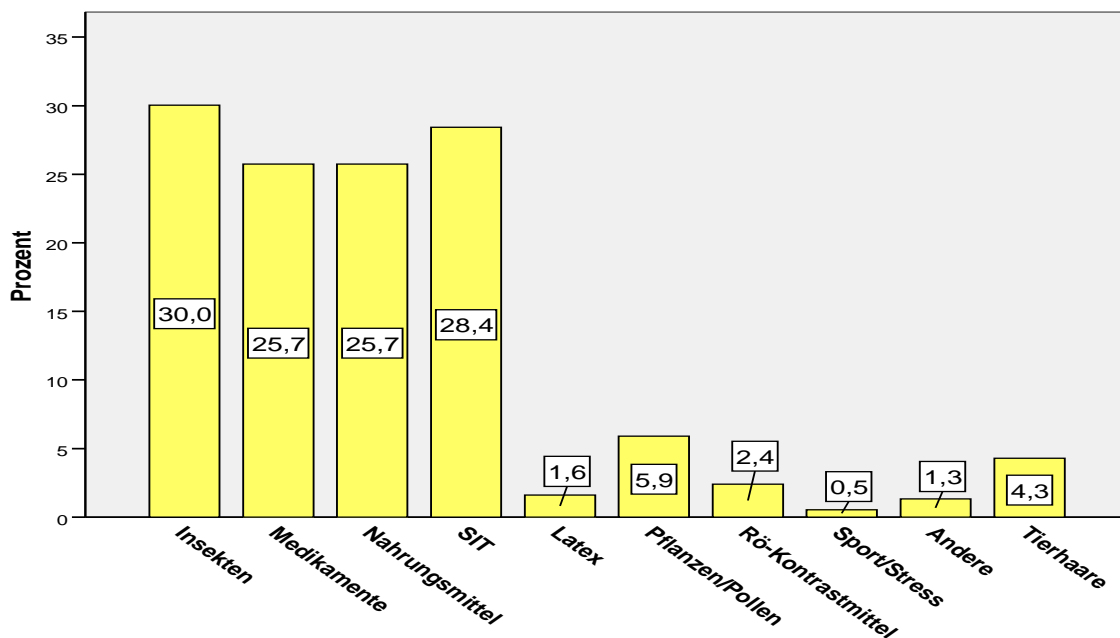
**Abb.3: Mittelwert der Reaktionen Grad III und IV pro Praxis verschiedener Fachrichtungen, Zeitraum: letzte fünf Jahre, (n = 373)**

### 3.4. Auslöser der Anaphylaxie

#### 3.4.1. Auslöser gesamt und in Abhängigkeit der Fachrichtung

Von den 373 Ärzten, die Anaphylaxiepatienten betreuen, konnten 71 Ärzte (19,0%) keinen Auslöser nennen, 148 Ärzte (39,7%) nannten einen Auslöser und 87 Ärzte (23,3%) zwei Auslöser. Drei Auslöser wurden von 48 Ärzten gemeldet (12,9%). 10 Ärzte (6,1%) nannten mehr als 3 Auslöser. In der Abb. 4 sind alle gemeldeten Auslöser von AR dargestellt. Da eine Nennung von mehreren Auslösern zulässig war, ist die Summe aller Prozentsätze größer als 100 %.

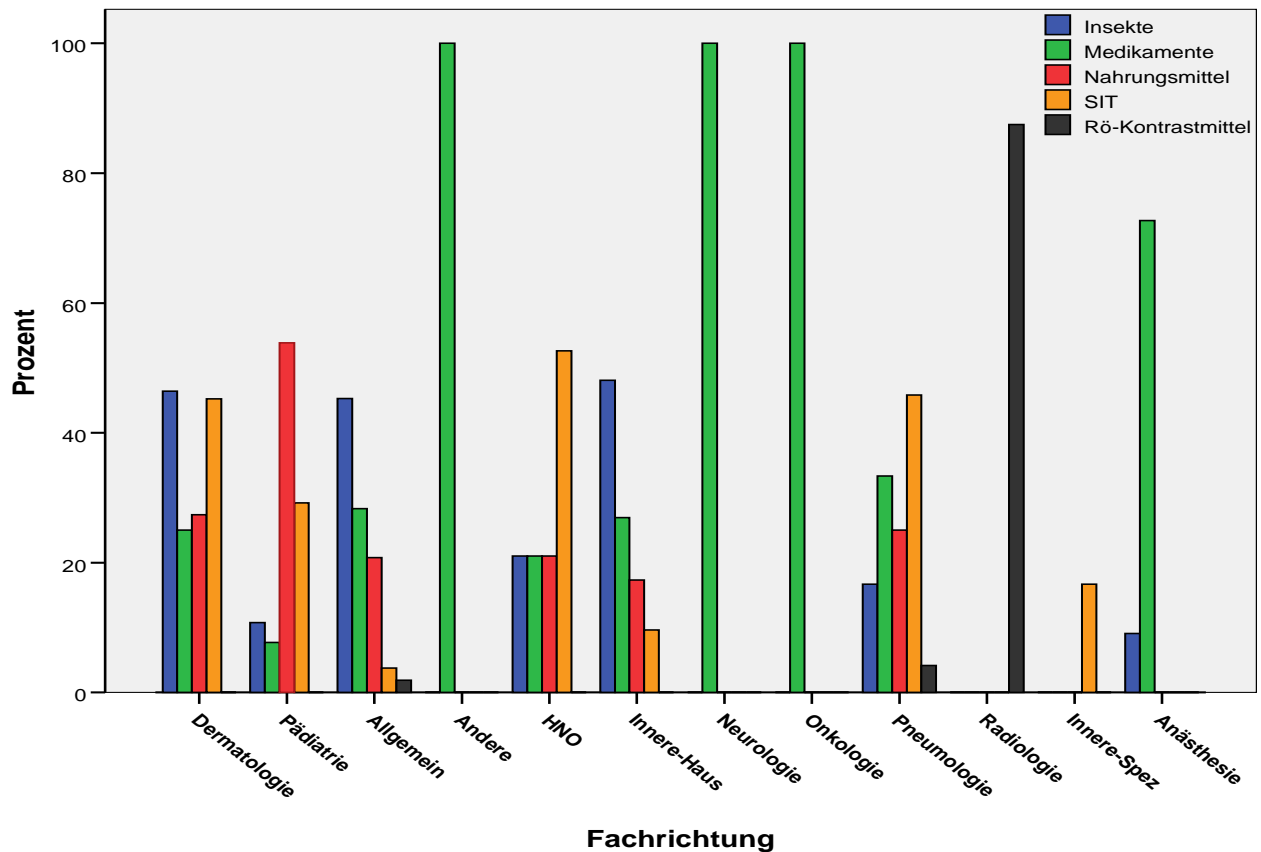
Die häufigsten Anaphylaxieauslöser waren Insekten. Sie wurden von 30,0% der Ärzte (112 Meldungen) genannt. Die spezifische Immuntherapie war mit 28,4% (106 Meldungen) der zweithäufigste Auslöser. Darauf folgten mit jeweils 25,7% (96 Meldungen) Nahrungsmittel und Medikamente. Von anderen Auslösern waren die Pflanzen/Pollen mit 22 Meldungen für nur 5,9% der schweren allergischen Reaktionen verantwortlich und Tierhaare für 4,3% (16). Röntgen-Kontrastmittel wurde von 2,4% der Ärzte (9) und Latex von 1,6% der Ärzte (6) als Anaphylaxieauslöser genannt. Sport oder Stress wurden von 0,5% der Ärzte gemeldet (2). Unter anderen Auslösern (1,3%, 5 Meldungen) wurden ätherische Öle, Hausstaubmilben (von je 2 Ärzten genannt) und Dialysemembran (eine Nennung) zusammengefasst.



**Abb.4: Anaphylaxieauslöser in Arztpraxen (n = 373)**

Die Verteilung der 4 häufigsten Auslöser – Nahrungsmittel, Medikamente (Röntgen-Kontrastmittel wurde getrennt dargestellt), SIT und Insekten - variierte zwischen den Praxen verschiedener Fachrichtungen (Abb. 5). So waren die Medikamente bei den Fachrichtungen Onkologie, Neurologie und Ärzten anderer Fachrichtungen in 100% der Fälle Anaphylaxieauslöser. Internisten mit Schwerpunktbezeichnung meldeten dagegen keine medikamenteninduzierten Anaphylaxien. Der Auslöser Nahrungsmittel variierte auch stark: die höchste Quote von Meldungen zeigten die Kinderärzte mit 54%, von Ärzten einer ganzen Reihe von weiteren Fachrichtungen (Internisten mit

Schwerpunktbezeichnung, Anästhesisten, Radiologen, Neurologen, Onkologen und Ärzte anderer Fachrichtungen) wurde dieser Auslöser gar nicht genannt. Die Verteilung von anderen Auslösern zeigte auch große Schwankungen: SIT von 0% bis 53% und Insekten von 0% bis 48% (Abb.5).



**Abb.5: Häufige Anaphylaxieauslöser pro Fachrichtung, (n = 373)**

Bei Fachrichtungen, die mehrere Auslöser meldeten, zeigte sich ein ähnliches Auslöserprofil nur in Praxen von Allgemeinmedizinern und hausärztlich tätigen Internisten: am häufigsten wurden Insekten als Auslöser genannt, gefolgt von Medikamenten. Nahrungsmittel wurden an dritter Stelle genannt, SIT war nur der vierthäufigste Anaphylaxieauslöser. Pädiatrische Praxen zeigten ein besonderes Auslöserprofil: Nahrungsmittel waren nur bei dieser Fachärztesgruppe der häufigste Auslöser (54%), Medikamente dagegen waren im Unterschied zu den meisten anderen Fachrichtungen von untergeordneter Bedeutung (8%) (Abb.5).

Detaillierter werden die Fachrichtungen hinsichtlich der Analyse der einzelnen Auslöser in den darauf folgenden Kapiteln verglichen.

### 3.4.2. Nahrungsmittel

Nahrungsmittel wurden von 25,7% der Ärzte (96), die Patienten mit Anaphylaxien betreuen, als Auslöser genannt.

Die Kinderärzte bildeten die größte Gruppe, die Patienten mit nahrungsmittelinduzierten Anaphylaxien behandelte. 54% der Pädiater (35), die Patienten mit Anaphylaxien behandelten, gaben Nahrungsmittel als Auslöser an (Abb. 5). Die zweitgrößte Gruppe, mit einem allerdings nur halb so großen Prozentsatz an behandelnden Ärzten (27%, 23), waren die Dermatologen. Auch 25% der Pneumologen (6) und jeweils 21% der Allgemeinmediziner (11) und HNO-Ärzte (12) nannten Nahrungsmittel als Auslöser. Bei den hausärztlich tätigen Internisten betrug die Behandlungsquote von nahrungsmittelausgelösten Anaphylaxien nur 17% (9).

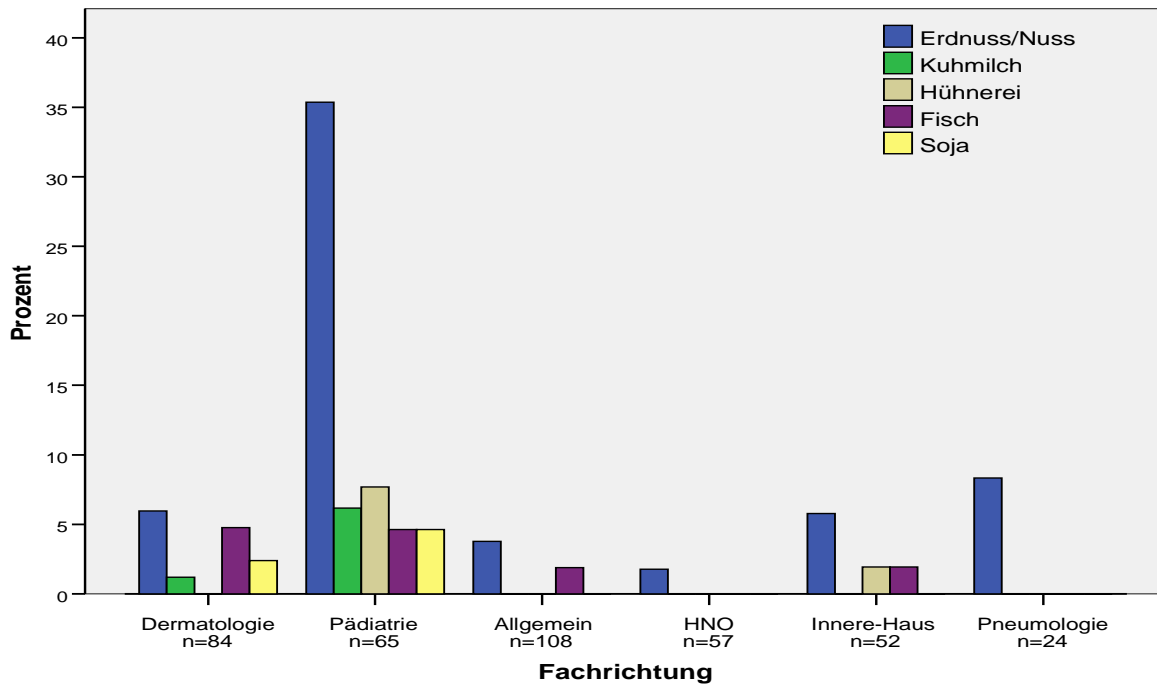
Von den 96 Ärzten, die Nahrungsmittel als Anaphylaxieauslöser meldeten, gaben 61 von ihnen konkrete Lebensmittel wie Erdnuss, Soja, Fisch, Kuhmilch oder Hühnerei an. Deswegen war es möglich, die häufigsten Auslöser unter den Nahrungsmitteln festzustellen. Am häufigsten wurden die AR durch Nüsse/Erdnüsse ausgelöst (36 Meldungen; 9,6%). Dabei wurden Erdnüsse 24-mal genannt, 4-mal Haselnüsse und 6-mal Nüsse allgemein. Fisch war in 9 Fällen (2,4%) zweithäufigster Anaphylaxieauslöser, an dritter Stelle folgte Hühnerei mit 6 gemeldeten Fällen (1,6%). Kuhmilch und Soja waren mit jeweils 5 Fällen (1,3%) vierthäufigster Anaphylaxieauslöser unter den Nahrungsmitteln. Schalentiere und Gewürze wurden 3-mal genannt, Erdbeeren und Rotwein jeweils zweimal, Äpfel und Orangensaft jeweils einmal.

Die Verteilung von den am häufigsten genannten Nahrungsmitteln variierte zwischen verschiedenen Fachärztegruppen erheblich (Abb.6).

So gab mehr als ein Drittel der Kinderärzte (35,4%), die Patienten mit Anaphylaxien betreuen, Auslöser Erdnüsse/Nüsse an. Dies war fast 9-mal häufiger als bei Allgemeinmedizinern (3,8%) und 6-mal häufiger als bei hausärztlich tätigen Internisten (5,8%). Den Auslöser Erdnüsse/Nüsse nannten auch 8,3 % der Pneumologen, sowie 6% der Dermatologen und 1,8% der HNO-Ärzte. Pneumologen und HNO-Ärzte nannten sonst keinen weiteren Auslöser unter den Nahrungsmitteln.

Fisch als Anaphylaxieauslöser wurde von 4,6% der Pädiater, 4,8% der Dermatologen und von nur je 1,9% der Allgemeinärzte und der hausärztlich tätigen Internisten genannt (Abb.6). Hühnerei und Kuhmilch waren zweit- und dritthäufigster Auslöser bei Kinderärzten mit jeweils 7,7% und 6,2%. Von Allgemeinmedizinern wurden sie

dagegen gar nicht genannt. Auch bei hausärztlich tätigen Internisten kam der Auslöser Kuhmilch nicht vor, lediglich Hühnerei wurde von 1,9% der Internisten als Auslöser genannt. AR auf Soja wurden von 4,6% der Kinderärzte und 2,4% der Dermatologen genannt (Abb. 6).



**Abb.6: Die häufigsten Anaphylaxieauslöser unter Nahrungsmitteln in Arztpraxen**

### 3.4.3. Medikamente

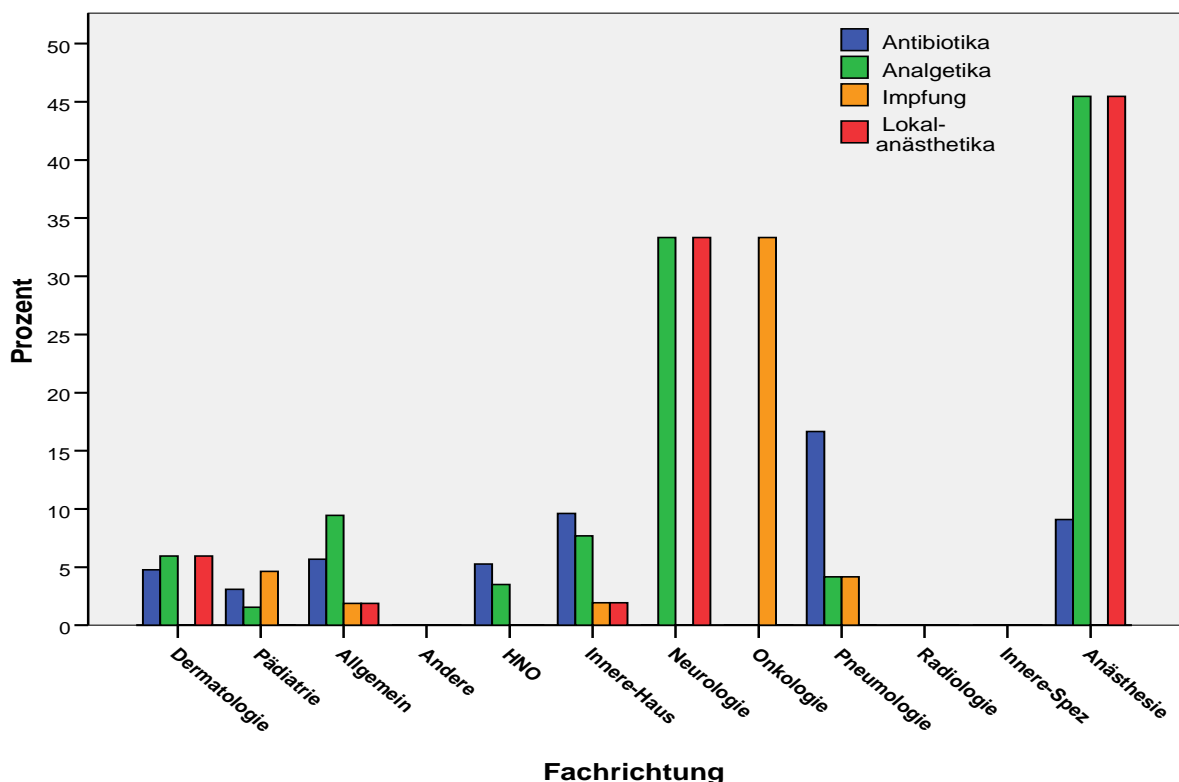
25,7% der Ärzte (96) meldeten medikamentenausgelöste Anaphylaxien (Abb.4). Zusammen mit Nahrungsmitteln sind Medikamente dritthäufigster Anaphylaxieauslöser in den Arztpraxen im Berliner Raum. Auch hier war die Verteilung zwischen Arztpraxen verschiedener Fachrichtungen sehr unterschiedlich (Abb. 5).

Medikamente waren die einzigen Anaphylaxieauslöser (100%) bei den Fachrichtungen Onkologie, Neurologie und bei Ärzten „anderer“ Fachrichtungen. Auch bei 73% der Anästhesisten waren Medikamente für AR verantwortlich. Bei Pneumologen lag die Medikamentenquote bei 33%, bei Allgemeinmedizinern und bei hausärztlich tätigen Internisten bei jeweils 28% und 27%. Dermatologen behandelten medikamentenausgelöste Anaphylaxien in 25% der Fälle, HNO-Ärzte in 21% der Fälle. Bei Kinderärzten betrug die medikamenteninduzierte Anaphylaxienquote nur 8%.

Internisten mit Schwerpunktbezeichnung und Radiologen meldeten keine medikamenteninduzierte AR, Radiologen nannten jodhaltige Kontrastmittel in 88% der angegebenen Anaphylaxien. Kontrastmittel nannten auch Pneumologen in 4% der Fälle und Allgemeinmediziner in 2% der Fälle.

Von 96 Ärzten, die Medikamente als Anaphylaxieauslöser angaben, nannten fast alle (94) auch die Medikamentengruppe oder sogar den Medikamentenstoff. Bedeutendster Anaphylaxieauslöser unter den Medikamenten waren Analgetika; sie wurden von 6,4% der Ärzte (24) angegeben. Als häufigstes Analgetikum nannten niedergelassene Ärzte Diclofenac (9-mal), gefolgt von Metamizol und ASS (jeweils 4 und 2 Nennungen). Nach Analgetika folgten mit 5,9 % (22) Antibiotika. Hier wurden am häufigsten Penizillin, Amoxicillin und Moxifloxacin (jeweils 7-mal; 4-mal und 2-mal) genannt. Lokalanästhetika und Impfung nannten jeweils 3,5% (13) und 2,4% (9) der Ärzte.

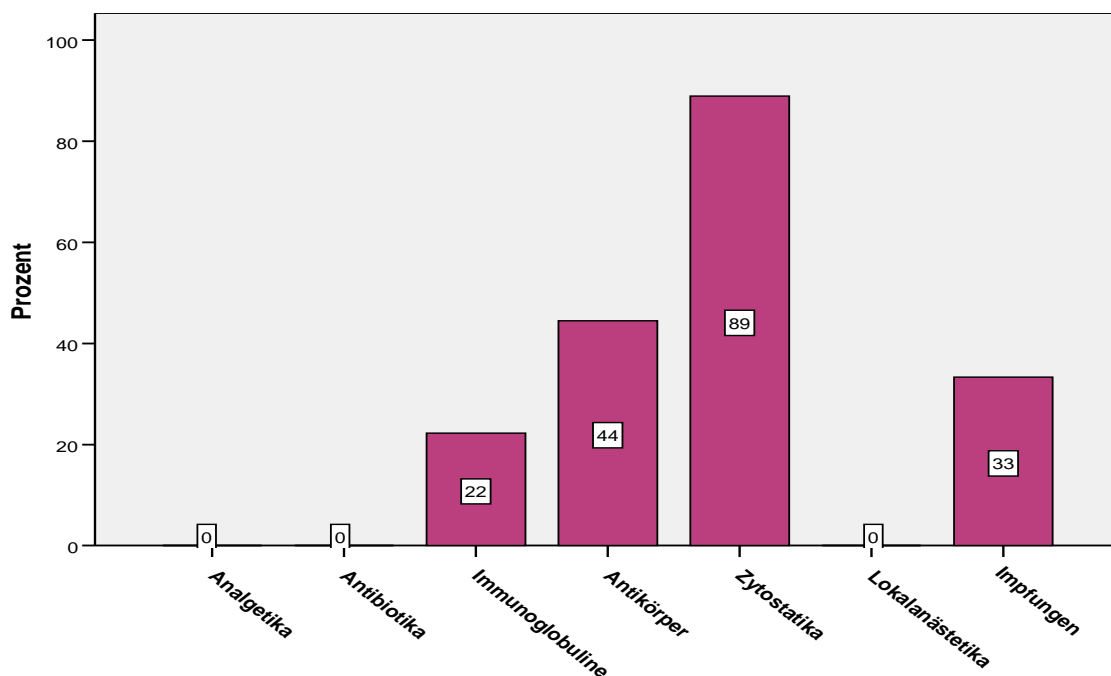
Die Verteilung der vier häufigsten Auslöser in den Praxen verschiedener Fachrichtungen ist in Abb. 7 dargestellt.



**Abb.7: Die häufigsten Anaphylaxieauslöser unter Medikamenten in Arztpraxen (n=373)**

Antibiotika wurden mit 17% am häufigsten von Pneumologen genannt, gefolgt von hausärztlich tätigen Internisten (10%) und Anästhesisten (9%). Schmerzlösende Medikamente und Lokalanästhetika spielten besonders bei Anästhesisten (45%) und Neurologen (jeweils 33%) eine große Rolle. In allgemeinmedizinischen Praxen waren Analgetika mit jeweils 9% die häufigste Gruppe unter anaphylaxieauslösenden Medikamenten. Hausärztlich tätige Internisten gaben Analgetika in 8% der Fälle als Anaphylaxieauslöser an. In dermatologischen Praxen waren Analgetika und Lokalanästhetika mit je 6% die häufigsten anaphylaxieauslösenden Medikamente. In pädiatrischen Praxen waren Impfungen mit 5% die Hauptauslöser von Anaphylaxien. Antibiotika wurden nur von 3% der Kinderärzte genannt, Analgetika von 1,5% (Abb.7). In onkologischen Praxen wurden die insgesamt häufigsten Medikamentenauslöser wie Antibiotika, Analgetika und Lokalanästhetika gar nicht erwähnt; Impfungen nannten 33% der Onkologen.

Die genaue Analyse zeigte, dass bei Onkologen andere Medikamente eine größere Rolle hinsichtlich der Anaphylaxieauslösung spielten (Abb. 8).



**Abb.8: Häufigste Auslöser unter Medikamenten in der Onkologie (n=9)**

Zytostatika gaben 89% der Onkologen (8) an. Sie waren in onkologischen Praxen die häufigsten Anaphylaxieauslöser. Dabei wurden 6-mal Taxane genannt, 2-mal platinhaltige Verbindungen (Oxaliplatin) und 2-mal alkylierende Mittel (Alkeran und Bendamustin). Antikörper waren mit 4 Nennungen (44%) der zweithäufigste Anaphylaxieauslöser in der Onkologie. Immunoglobuline wurden 2-mal (22%) genannt (Abb. 8). 8 von 9 Onkologen, die Patienten Anaphylaxien betreuen, nannten mehrere anaphylaxieauslösende Medikamente.

Neurologen meldeten jeweils einmal Lokalanästhetika und Analgetika (Tramadol) und 2-mal das fachspezifische Antiepileptikum Lamotrigin als Anaphylaxieauslöser.

#### *3.4.4. Insekten*

Insekten nannten 30% der Ärzte (112) als Auslöser. Diese sind damit insgesamt der häufigste Anaphylaxieauslöser (Abb.4). Davon wurden in 63% der Fälle (70) Wespen, in 13% (15) Bienen und in 24% (27) allgemein Insekten angegeben.

An erster Stelle wurden Insekten als Anaphylaxieauslöser nur in Praxen von hausärztlich tätigen Internisten (48%, 25), von Dermatologen (46%, 39) und von Allgemeinärzten (45%, 24) genannt (Abb.5). Auch 21% der HNO-Ärzte (12), 17% der Pneumologen (4), und 11% der Kinderärzte (7) nannten Insekten als Auslöser. Bei diesen Fachrichtungen waren sie aber nicht die häufigsten Auslöser. Auch ein Anästhesist (9%) behandelte eine durch Wespenstich ausgelöste Anaphylaxie.

#### *3.4.5. Spezifische Immuntherapie (SIT)*

SIT wurde von 28,4% der Ärzte (106) als Anaphylaxieauslöser genannt. Somit war sie insgesamt die zweithäufigste Ursache von schweren Anaphylaxien. Bei den Fachrichtungen HNO und Pneumologie war Hyposensibilisierung mit jeweils 53% (30) und 46% (11) der häufigste Auslöser (Abb. 5). Dermatologen gaben die SIT als Auslöser mit 45% (38) nur um ein Prozent weniger an als Insekten. Auch bei Kinderärzten war die Hyposensibilisierung mit 29% (19) der zweithäufigste Auslöser, allerdings mit größerem Abstand zu den mit 54% am häufigsten genannten Nahrungsmitteln. 10% der hausärztlich tätigen Internisten (5), aber nur 4% der Allgemeinmediziner (2) erwähnten die SIT als Anaphylaxieauslöser. Auch ein Internist mit Schwerpunktbezeichnung nannte Hyposensibilisierung als Auslöser (17%). Von



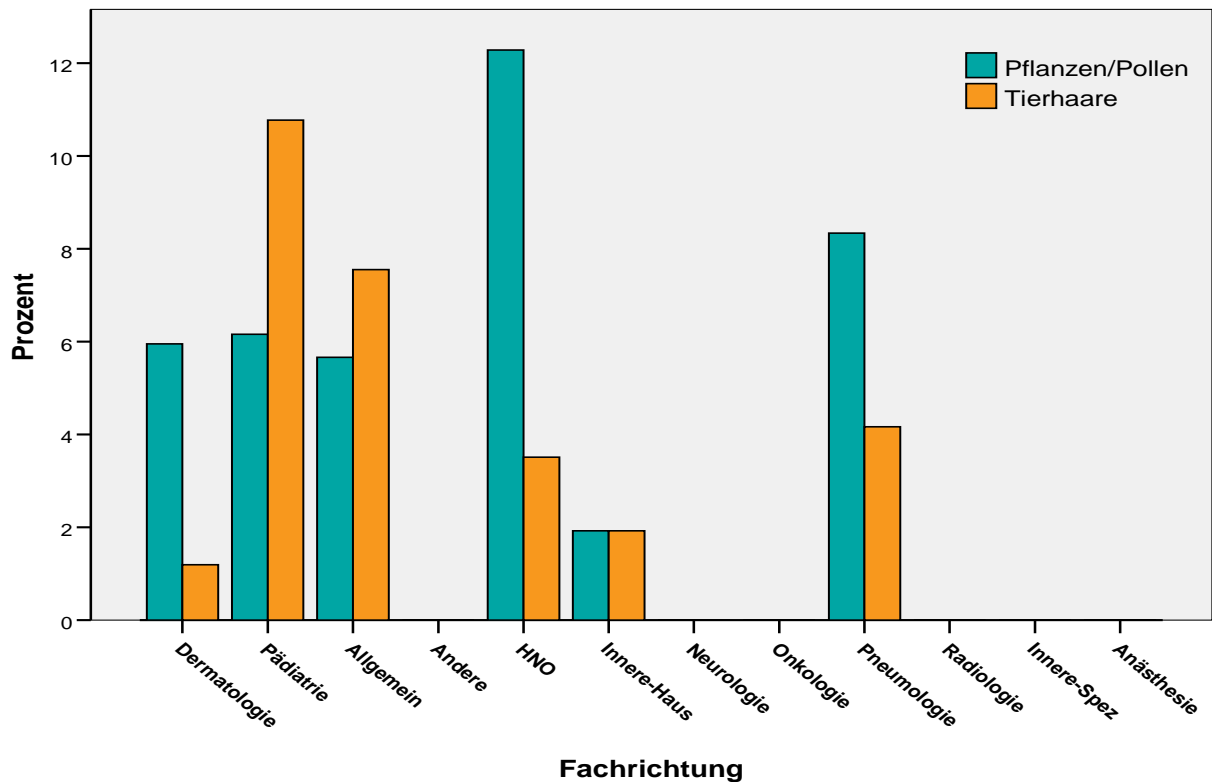
den Ärzten anderer Fachrichtungen (Onkologie, Neurologie, Radiologie, Anästhesie und Andere) wurde die SIT als Auslöser nicht erwähnt.

#### 3.4.6. Weitere Auslöser

Von den weiteren Auslösern wurden die Pflanzen/Pollen von 22 Ärzten (5,9% aller Ärzte, die Anaphylaxiepatienten behandelten) als Auslöser genannt (Abb.5). Insofern waren sie die fünfthäufigste Auslösergruppe. Dabei nannten 9 Ärzte nur Pflanzen/Pollen allgemein und 13 machten detaillierte Angaben. So wurden Beifuss- und Birkenpollen am häufigsten (jeweils 4-mal) genannt. „Gräser“ allgemein nannten 3 Ärzte, „Früblüher“ 2 Ärzte. Der prozentuale Anteil von Ärzten, die Pollen nannten, war bei HNO-Ärzten mit 12,3% am größten, gefolgt von Pneumologen mit 8,3% (Abb.9). Auch 6,2% der Kinderärzte, 6,0% der Dermatologen und 5,7% der Allgemeinmediziner nannten Pflanzen/Pollen als Auslöser. Bei hausärztlich tätigen Internisten spielte dieser Auslöser mit nur 1,9% eine untergeordnete Rolle. In Arztpraxen anderer Fachrichtungen kamen Pflanzen/Pollen als Auslöser von schweren allergischen Reaktionen nicht vor.

Tierhaare waren von insgesamt 16 Ärzten (4,3%) als Auslöser genannt (Abb. 5). Die Mehrzahl dieser Ärzte (10) nannte Katzenhaare als Auslöser und 6 Ärzte Tierhaare allgemein; andere Tiere wurden nicht erwähnt. Am meisten waren von tierhaarausgelösten, schweren allergischen Reaktionen jüngere Patienten betroffen: 10,8% Kinderärzte nannten Tierhaare als Auslöser (Abb.9). Tierhaare wurden auch von 7,5% der Allgemeinmediziner, 4,2% der Pneumologen und 3,5% der HNO-Ärzte genannt. Hausärztlich tätigen Internisten und Dermatologen (1,2%) nannten diesen Auslöser selten: nur in jeweils 1,9% und 1,2% der Fälle. In der Pädiatrie waren die Tierhaare gemeinsam mit Insekten der dritthäufigste Auslöser nach den Nahrungsmitteln und der SIT; sie spielten eine größere Rolle als Medikamente und Pollen, die entsprechend an vierter und fünfter Stelle genannt wurden.

Latex als Anaphylaxieauslöser nannten nur 6 Ärzte (1,6%): 2 Pneumologen, 2 hausärztlich tätige Internisten und jeweils ein Dermatologe und ein Anästhesist. Physische Anstrengung (Sport) oder Stress wurden nur 2-mal erwähnt (0,5%): von einem Dermatologen und einem HNO-Arzt.



**Abb.9: Angaben zu Aeroallergenen als Auslöser in Arztpraxen (n=373)**

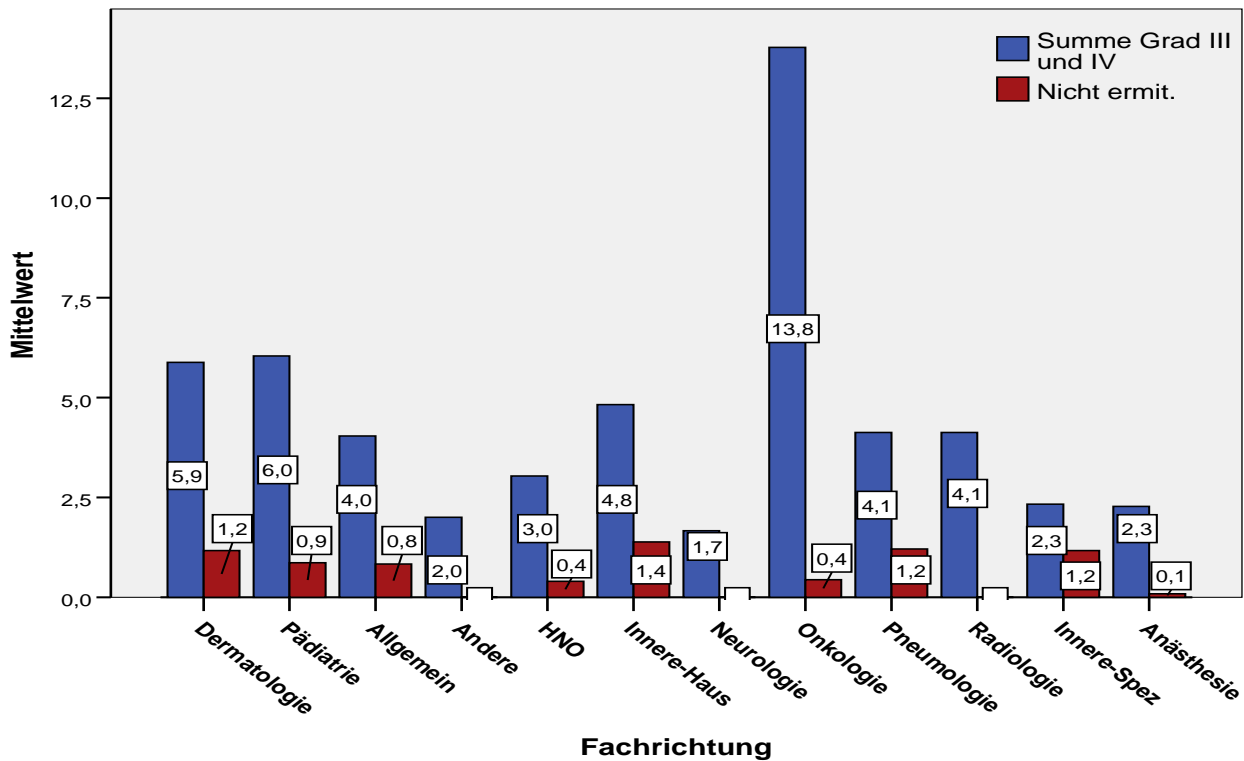
### 3.4.7. Nichtermittelte Auslöser

Insgesamt meldeten alle Ärzte, die Patienten mit Anaphylaxie betreuen, 1827 Reaktionen Grad III und IV. Davon konnte bei 334 Reaktionen (18,3%) der Auslöser nicht ermittelt werden.

Am höchsten war der Anteil der Fälle, in denen der Auslöser nicht ermittelt werden konnte, bei Internisten mit Schwerpunktbezeichnung; dort lag er bei 50,0%. Auch in Praxen von Pneumologen (29,7%) und von hausärztlich tätigen Internisten (28,7%) war dieser Anteil hoch. Bei Allgemeinmedizinern konnte in 20,6% der Fälle ein Auslöser nicht ermittelt werden, bei Dermatologen in 19,8% der Fälle und bei Kinderärzten in 14,2%. Anästhesisten und Onkologen hatten wenige Reaktionen mit unbekanntem Auslöser – nur jeweils 4,0% und 3,2%. Die Ärzte der Fachrichtungen Radiologie, Neurologie und Andere gaben keine AR mit unbekanntem Auslöser an.

Der Mittelwert der Fälle pro Praxis mit unbekanntem Auslöser lag über alle Fachrichtungen bei 0,9 (im Zeitraum von 5 Jahren). Angesichts der sehr

unterschiedlichen Zahlen von Anaphylaxiebehandlungen pro Praxis ergeben sich größere Unterschiede zwischen den Fachrichtungen gegenüber dem Mittelwert (Abb.10).



**Abb.10: Mittelwert der Fälle mit nichtermittelten Auslösern vs. Gesamtfälle pro Praxis verschiedener Fachrichtungen, Zeitraum: letzte fünf Jahre, (n =373)**

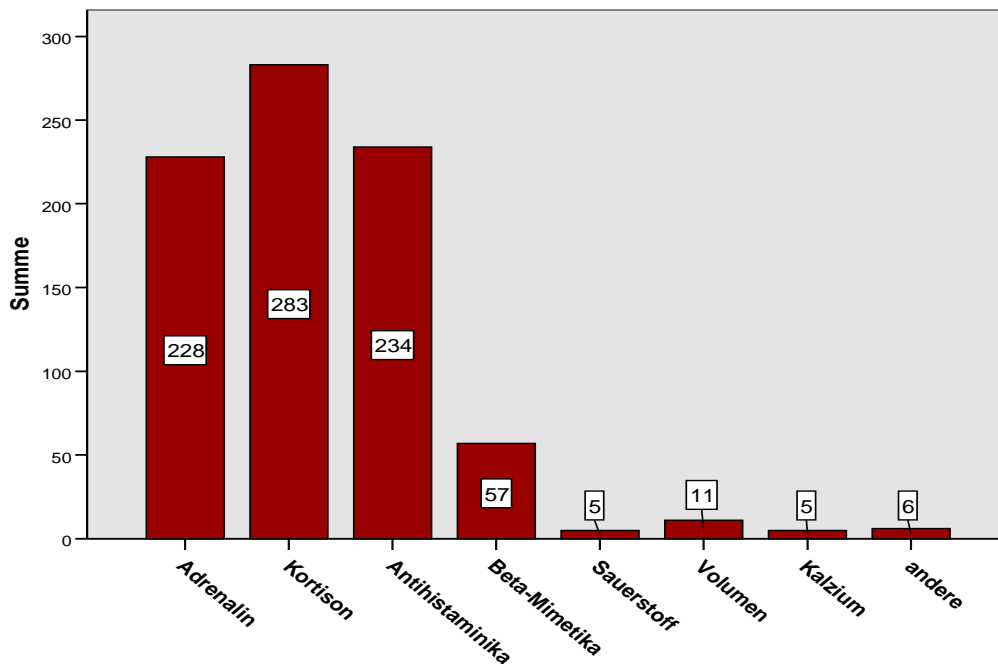
Bei den Anästhesisten, Onkologen und HNO-Ärzten lag der Anteil der Fälle mit nichtermitteltem Auslöser pro Praxis bei 0,1; 0,4 und 0,5. Bei Allgemeinmedizinern lag die Quote bei 0,9. Kinderärzte meldeten durchschnittlich einen Fall pro Praxis, in dem ein Auslöser nicht ermittelt werden konnte. Bei Pneumologen und Internisten mit Schwerpunktbezeichnung lag der Mittelwert der Fälle mit unbekanntem Auslöser bei 1,2. Dermatologen und hausärztlich tätige Internisten kamen auf den höchsten Mittelwert von 1,4 Fällen pro Praxis.

### 3.5. Notfallmedikamente

#### 3.5.1. Notfallmedikamente gesamt

In der Abb. 11 sind alle genannten Notfallmedikamente dargestellt. Die Summe aller Nennungen ist größer als die Zahl der Praxen (bzw. Summe aller Prozentsätze ist größer als 100%), da mehrere Nennungen zulässig waren).

Kortikosteroide waren die am häufigsten verordneten Notfallmedikamente. Sie wurden von 283 Ärzten (75,3%), die Patienten mit AR behandeln, verordnet. Dabei wählten 210 Ärzte Kortison/Hydrokortison, 51 Ärzte (davon 28 Dermatologen) Betametason (Celestamin) und 22 Ärzte (davon 13 Pädiater) - Kortison in Zäpchenform (Rectodelt).



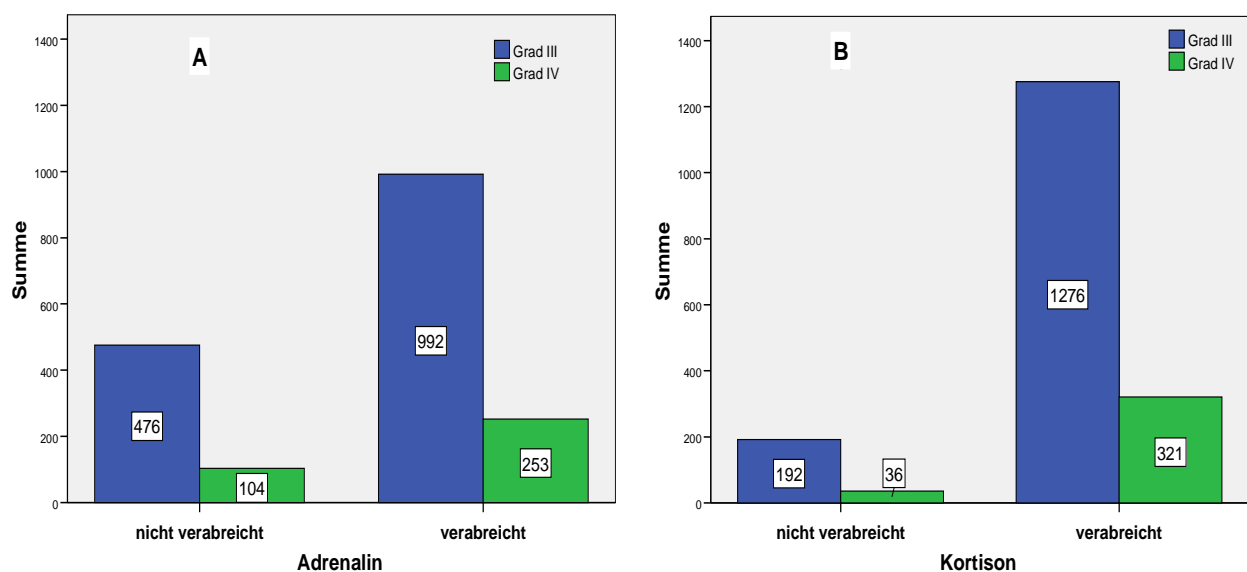
**Abb.11: Verordnete Notfallmedikamente (n = 373)**

Antihistaminika verordneten 234 Ärzte (62,5%). Von den 143 Ärzten, die nicht nur den unspezifischen Begriff „Antihistaminika“, sondern auch den Wirkstoff oder den Handelsnamen des Präparats nannten, wurden überwiegend die klassischen Antihistaminika Dimetinden (Fenistil, 73-mal, 51%) und Clemastin (Tavegil, 37-mal, 26%) erwähnt. Das neuere, weniger sedierend wirkende Antihistaminikum Ceterizin wurde nur von 33 Ärzten (23%) verordnet.

Adrenalin wurde nur als insgesamt dritthäufigstes Medikament von 228 Ärzten (60,9%) verordnet. 146 Ärzte, die insgesamt 476 Reaktionen Grad III (32,4% von allen gemeldeten AR Grad III) und 104 Reaktionen Grad IV (29,1%) in den Fragebögen angaben, verordneten ihren Patienten kein Adrenalin. Kortison wurde dagegen bei nur 192 gemeldeten Reaktionen Grad III und nur 36 Reaktionen Grad IV nicht verordnet (je.13,1 und 10,1%) (Abb.12).

β2-Sympathomimetika wurden an vierter Stelle genannt, mit großem Abstand nach den drei am häufigsten verordneten Medikamenten (Abb.11). Medikamente dieser Gruppe verordneten 56 Ärzte (15%).

Elektrolytlösungen (Volumen) wurden 11-mal genannt (2,9%), Kalzium und Sauerstoffgaben jeweils 5-mal (1,3%). Andere Medikamentengaben (z.B. auch homöopathische Mittel) nannten 7 Ärzte (1,6%). Diese Medikamente hatten mit einem geringen Anteil an den Verordnungen eher eine untergeordnete Bedeutung.

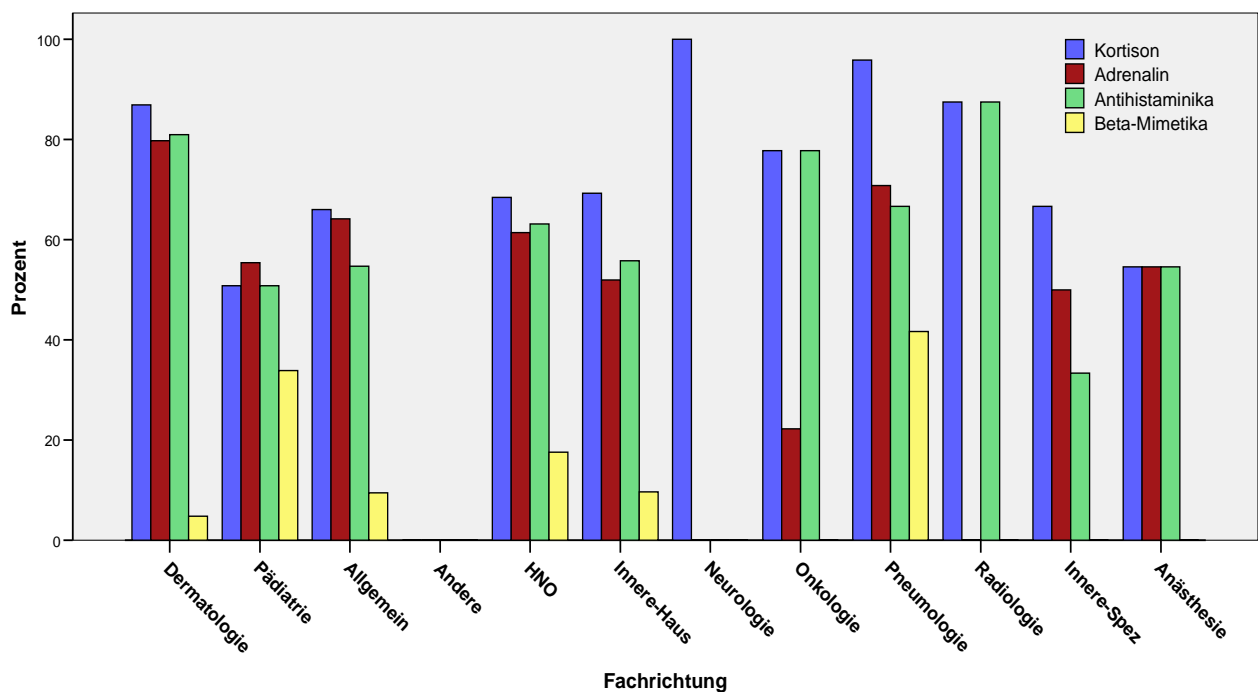


**Abb.12: Vergleich der Anzahl der Reaktionen Grad III und IV bei denen Adrenalin (A) und Kortison (B) verordnet bzw. nicht verordnet wurden**

### 3.5.2. Notfallmedikamente in Abhängigkeit der Fachrichtung

Wie bei den Auslösern von AR ergaben sich auch bei den Verordnungen von Notfallmedikamenten größere Variationen zwischen den Fachrichtungen (Abb.13).

Diese Variationen erstreckten sich von 100 bis 0% (Ärzte „anderer“ Fachrichtungen verordneten z.B. gar keine Medikamente). Adrenalin wurde am häufigsten von Dermatologen mit 80% und Pneumologen mit 71% verordnet. Darauf folgten Allgemeinmediziner mit 64% und HNO-Ärzte mit 61%. Bei Kinderärzten und Anästhesisten lag die Verordnungsquote bei jeweils 55%, bei hausärztlich tätigen Internisten und Internisten mit Schwerpunktbezeichnung bei jeweils 52 und 50%. Nur 22% der Onkologen, die Anaphylaxien behandeln, verordneten ihren Patienten Adrenalin. Von Neurologen, Radiologen und Ärzten anderer Fachrichtungen wurde kein Adrenalin verordnet.



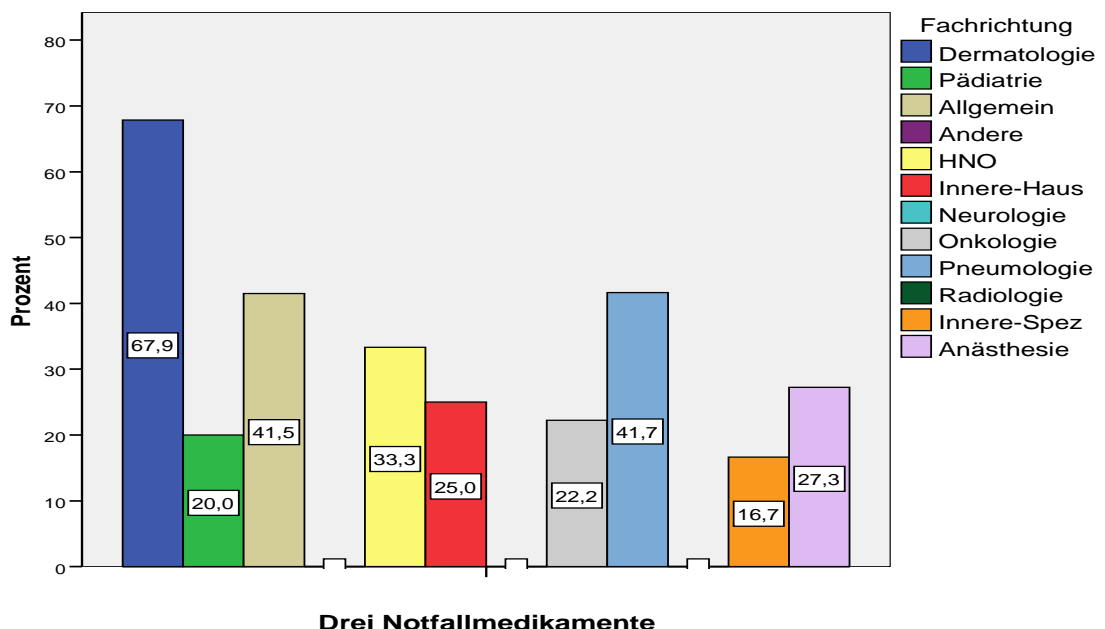
**Abb.13: Die häufigsten Notfallmedikamente pro Fachrichtung (n= 373)**

Nur Pädiater verordneten Adrenalin häufiger als Kortison und Antihistaminika. Alle anderen Fachärztegruppen verordneten am häufigsten Kortison. So war Kortison überhaupt das einzige Medikament, das von Neurologen verordnet wurde. Es verordneten aber alle Neurologen (100%), die Patienten mit AR behandelten. Pneumologen zeigten auch eine sehr hohe Kortisonverordnungsrate – 96%. Ebenso verordneten 88% der Radiologen, 87% der Dermatologen und 78% der Onkologen Kortison. Bei hausärztlich tätigen Internisten und Internisten mit Schwerpunktbezeichnung lag diese Quote bei jeweils 69 und 67%, bei HNO-Ärzten und

Allgemeinmedizinern bei jeweils 68 und 66%. Bei Anästhesisten sank diese Quote auf 55% und war bei Pädiatern am niedrigsten: nur 51% der Kinderärzte verordneten ihren Patienten Kortikosteroide.

Antihistaminika waren insgesamt die am zweithäufigsten verordneten Medikamente. Hier lag die Verordnungsquote zwischen 88% bei Radiologen und 33% bei Internisten mit Schwerpunktbezeichnung. In Kinderarztpraxen lag die Verordnungsquote bei 51%. Neurologen verordneten keine Antihistaminpräparate.

β-Mimetika spielten nur bei den Pneumologen mit 42% und bei den Pädiatern mit 34% der verordnenden Ärzte eine bedeutende Rolle. Ansonsten wurde diese Medikamentengruppe auch von HNO-Ärzten (18%), hausärztlich tätigen Internisten (10%), Allgemeinmedizinern und Dermatologen (jeweils 9 und 5%) verordnet (Abb. 13). Insgesamt verordneten 141 Ärzte (37,8%) ihren Patienten mit schweren Anaphylaxien alle drei obligatorischen Notfallmedikamente (Adrenalin, Kortikosteroid und Antihistaminikum). Bei Vergleich der Fachrichtungen stellte sich heraus, dass bei Dermatologen der Anteil solcher Ärzte mit 67,9% (57) am größten war (Abb.14). Ihnen folgten Pneumologen mit 41,7% (10) und Allgemeinmediziner mit 41,5% (22). Nur jeder dritter HNO-Arzt verordnete seinen Patienten alle drei Notfallmedikamente (33,3%, 19).



**Abb.14: Anteil der Ärzte, die drei Notfallmedikamente verordneten (Adrenalin, Kortison und Antihistaminikum)**

Bei Anästhesisten war diese Quote 27,3% (3), bei Onkologen - 22,2% (2) und bei Kinderärzten - 20,0% (13). Nur ein Internist mit Schwerpunkdbezeichnung verordnete Adrenalin, Kortison und Antihistaminikum. Unter Radiologen, Neurologen und Ärzten anderer Fachrichtungen war keiner, der alle drei diese Medikamente verordnete (Abb.14).

### 3.6. Zusatzbezeichnung Allergologie

Die Zusatzbezeichnung Allergologie hatten 87 von 704 teilnehmenden Ärzten, was einer Quote von 12,4% entspricht. Die meisten davon waren Dermatologen (54). Ebenso trugen auch 16 Pneumologen sowie jeweils 6 Pädiater und HNO-Ärzte und 2 hausärztlich tätige Internisten diese Bezeichnung. Der prozentuale Anteil der Allergologen war jedoch bei den Pneumologen mit 53% am höchsten (Abb.15). Es folgten Dermatologen mit 46%. Bei Kinder- und HNO-Ärzten betrug der Anteil der Allergologen dagegen nur jeweils 7% und 6%, bei hausärztlich tätigen Internisten 2%. Unter Allgemeinmedizinern und Ärzten anderer Fachrichtungen waren keine Allergologen (Abb.15).

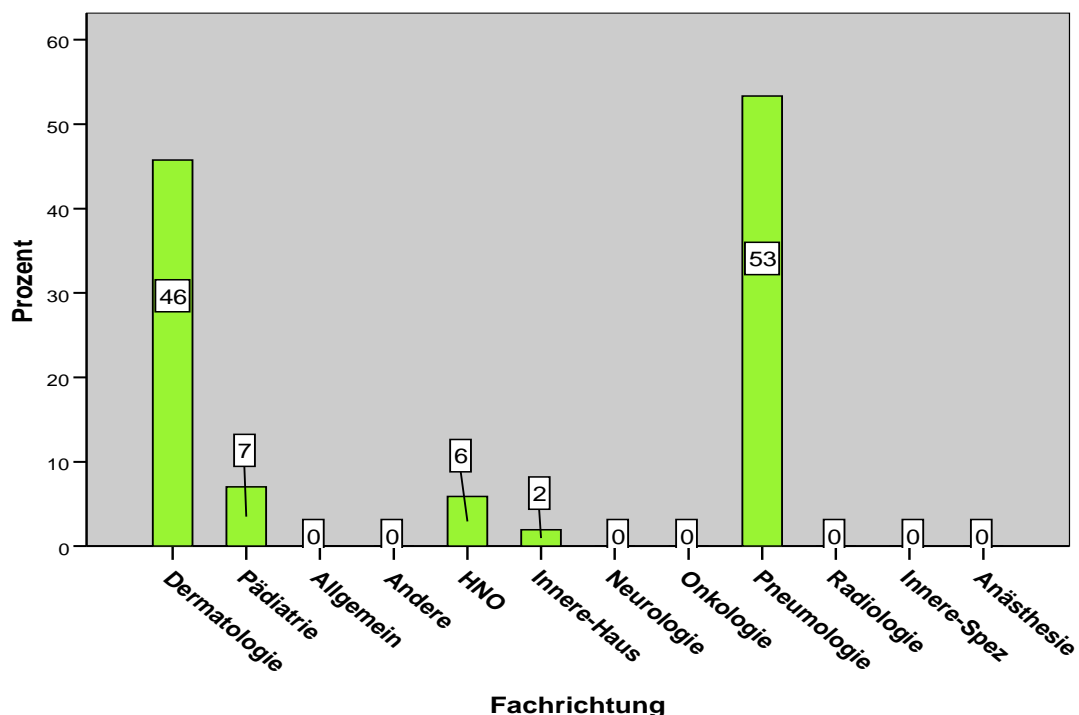


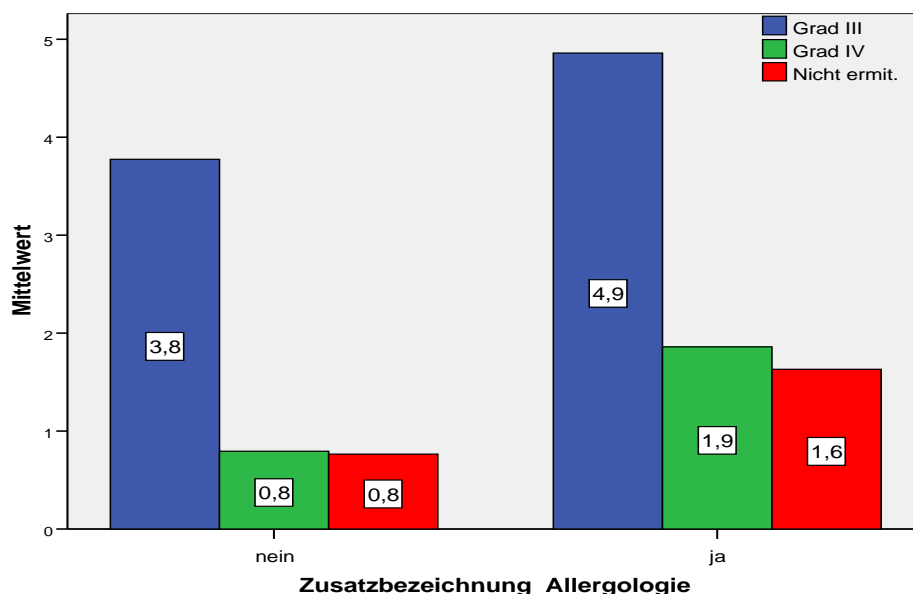
Abb.15: Zusatzbezeichnung Allergologie pro Fachrichtung (n =704)



66 % der Allergologen (57) gaben an, dass sie Patienten mit Anaphylaxien behandeln. Bei Nichtallergologen war die Behandlungsquote mit nur 51% (316) signifikant niedriger ( $p=0,012$ , Chi-Quadrat Test).

Bei Allergologen lag auch der Mittelwert der Reaktionen Grad III bzw. Grad IV pro Praxis mit 4,9 bzw. 1,9 deutlich über den entsprechenden Mittelwerten aller Praxen (4,0 bzw. 1,0). Der Anteil der schwersten Reaktionen Grad IV war in allergologischen Praxen signifikant höher als in nicht allergologischen (1,9 vs. 0,8,  $p=0,007$ , Mann-Witney U-Test) (Abb.16). Bei den AR Grad III war der Unterschied zwischen Allergologen und Nichtallergologen nicht signifikant (4,9 vs. 3,8,  $p=0,185$ ).

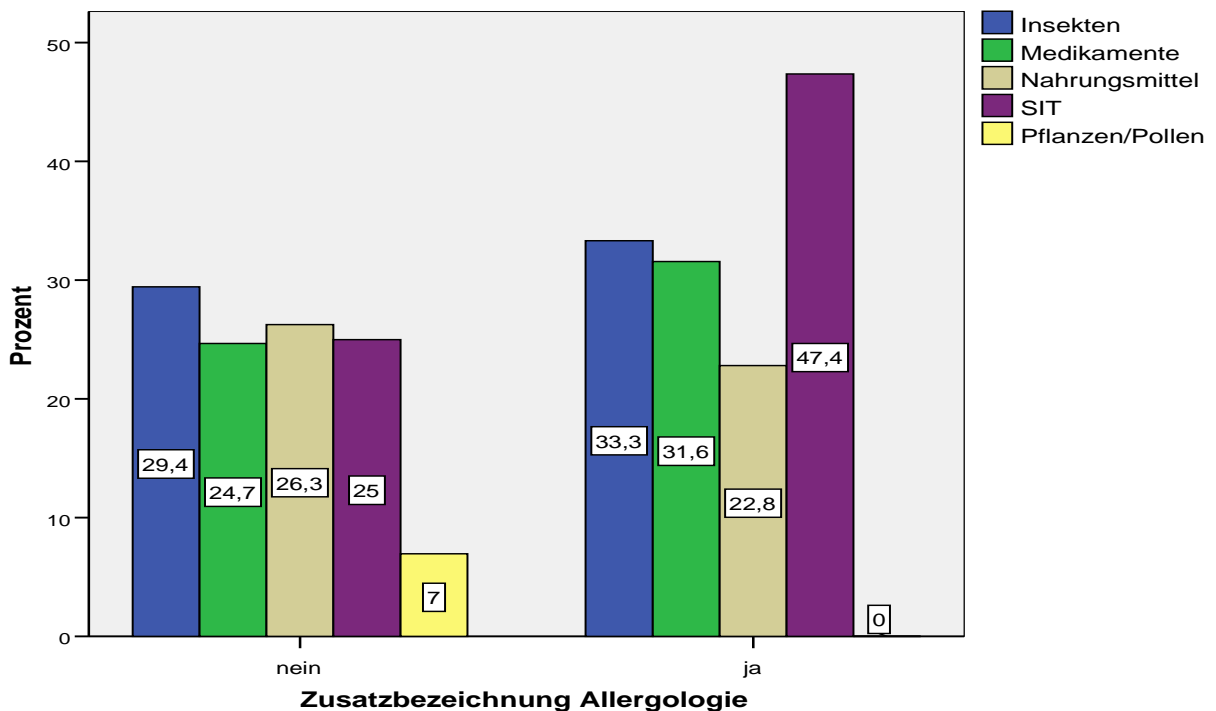
Der Anteil der Reaktionen, bei denen ein Auslöser nicht ermittelt werden konnte, lag bei den Allergologen mit 24,3% gegenüber denjenigen Nichtallergologen, bei denen in 16,7% der Fälle der Auslöser nicht ermittelt werden konnte (gesamte Fälle: 18,3%), fast 1,5-mal höher. Der Mittelwert der Fälle mit nicht ermitteltem Auslöser war in den allergologischen Praxen mit 1,6 pro Praxis doppelt so hoch wie in den nichtallergologischen Praxen, wo er bei 0,8 lag ( $p=0,036$ , Mann-Witney U-Test) (Abb.16)



**Abb.16: Mittelwert der Reaktionen Grad III bzw. Grad IV und Reaktionen mit nichtermittelten Auslösern, abhängig von der Zusatzbezeichnung Allergologie, Zeitraum: letzte fünf Jahre, (n = 373)**

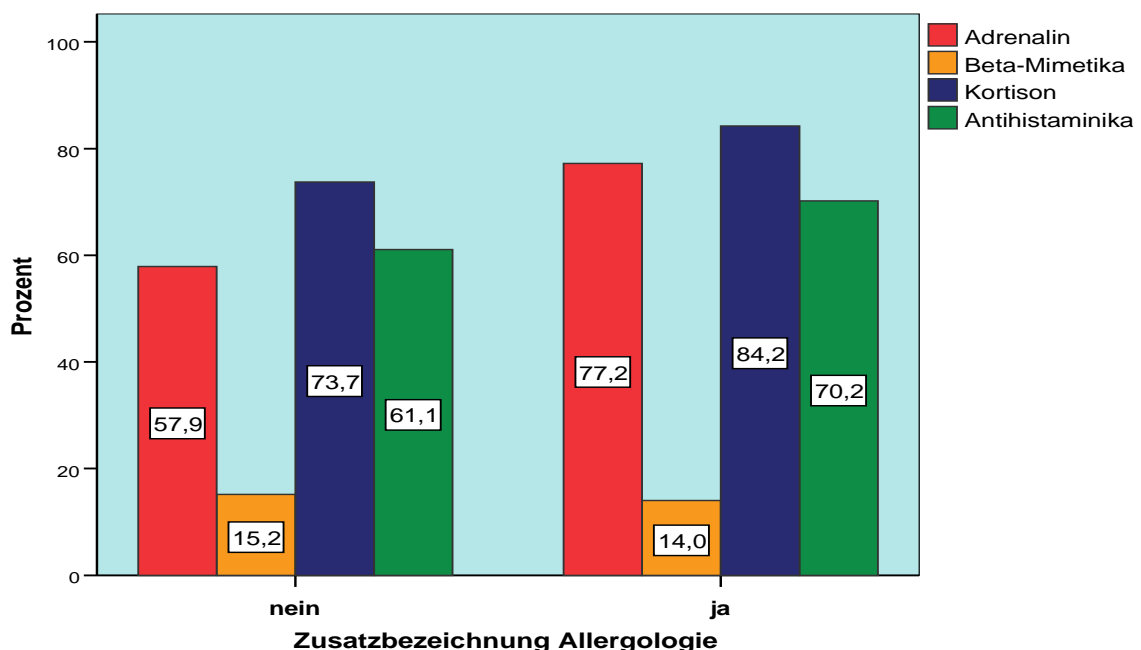
Beim Vergleich häufiger Anaphylaxieauslöser zeigten sich ebenfalls Unterschiede zwischen Allergologen und Nichtallergologen (Abb.16). Statistisch signifikant war dieser Unterschied bei SIT, die 47,4% der Allergologen (27), jedoch nur 25,0% Nichtallergologen (79) als Auslöser nannten ( $p = 0,001$ , Chi-Quadrat Test).

Medikamente nannten auch mehr Allergologen als Nichtallergologen (31,6% vs. 24,7%,  $p=0,27$ , nicht signifikant). Pflanzen/Pollen dagegen wurden von 7% der Nichtallergologen und keinem Allergologen erwähnt (0% vs. 7%,  $p=0,04$ , signifikant). Bei anderen Auslösern (Nahrungsmittel und Insekten) waren die Unterschiede zwischen Allergologen und Nichtallergologen noch kleiner und nicht statistisch signifikant (Abb.17). So meldeten den Auslöser Insekten nur 3,9% der Allergologen mehr als Nichtallergologen (33,3% vs. 29,4%,  $p= 0,55$ ). Beim Auslöser Nahrungsmittel betrug der Unterschied 3,5% (22,8% vs. 26,3%,  $p=0,58$ ). Dieser Auslöser wurde jedoch häufiger von Nichtallergologen (26,3%) als von Allergologen (22,8%) genannt (Abb.17).



**Abb.17: Häufige Auslöser, abhängig von der Zusatzbezeichnung Allergologie (n= 373)**

Es zeigten sich auch Unterschiede zwischen Allergologen und Nichtallergologen hinsichtlich verordneter Notfallmedikamente; bei der Verordnung von Adrenalin war der Unterschied mit 19,3% am größten, und zeigte statistische Signifikanz (77,2% (44) vs. 57,9%, (183)  $p=0,006$ , Chi-Quadrat Test) (Abb.18). Unterschiede bei der Verordnung von anderen Medikamenten waren nicht statistisch signifikant. Kortisonhaltige Medikamente verordneten 84,2% der Allergologen (48) und 73,7 % Nichtallergologen (233) ( $p=0,09$ ). Antihistaminika wurden von 70,2% der Allergologen (40) und 61,1% der Nichtallergologen (193) verordnet ( $p=0,12$ ). Nur bei der Verordnung von  $\beta$ -Sympathomometika war der prozentuelle Anteil der Nichtallergologen mit 15,2% (48) etwas größer als der Anteil der Allergologen (14,0%, 8), die diese Medikamente verordneten ( $p=0,8$ ). Sowohl in allergologischen, als auch in nichtallergologischen Praxen war Kortison das am häufigsten verordnete Medikament (Abb.18). Mehr als die Hälfte der Allergologen (52,6%) verordnete ihren Anaphylaxiepatienten alle drei Notfallmedikamente (Adrenalin, Kortison und Antihistaminikum). Bei Nichtallergologen lag dieser Anteil nur bei 34,8%. Dieser Unterschied war auch statistisch signifikant ( $p=0,03$ , Chi-Quadrat Test).



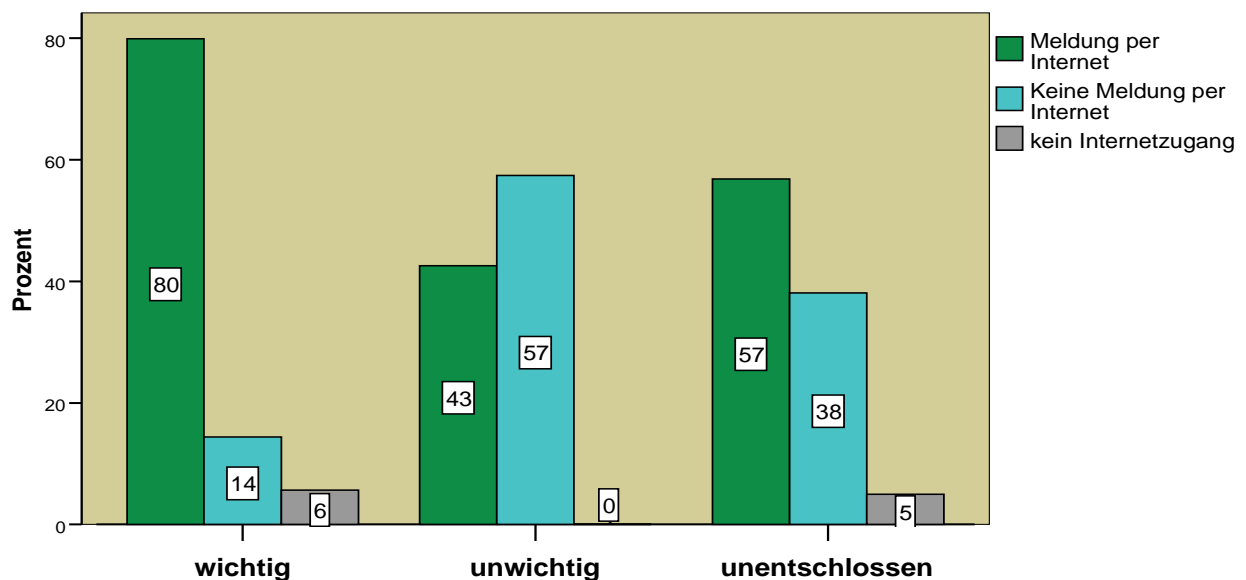
**Abb. 18: Anteil der vier am häufigsten verordneten Notfallmedikamente in Abhängigkeit von der Zusatzbezeichnung Allergologie**

### 3.7. Einstellung zum Anaphylaxie-Register

#### 3.7.1. Wichtigkeit des Registers und Bereitschaft zur Mitarbeit

Im Teil B des Fragebogens wurden Fragen zur Einstellung zum Anaphylaxie-Register gestellt. Von 700 Ärzten, die den Teil B ausfüllten, gaben 493 (70,4%) an, dass sie das Anaphylaxie-Register für wichtig halten. 47 Ärzte (6,7%) hielten das Register für nicht wichtig, 160 Ärzte (22,9%) waren unentschlossen.

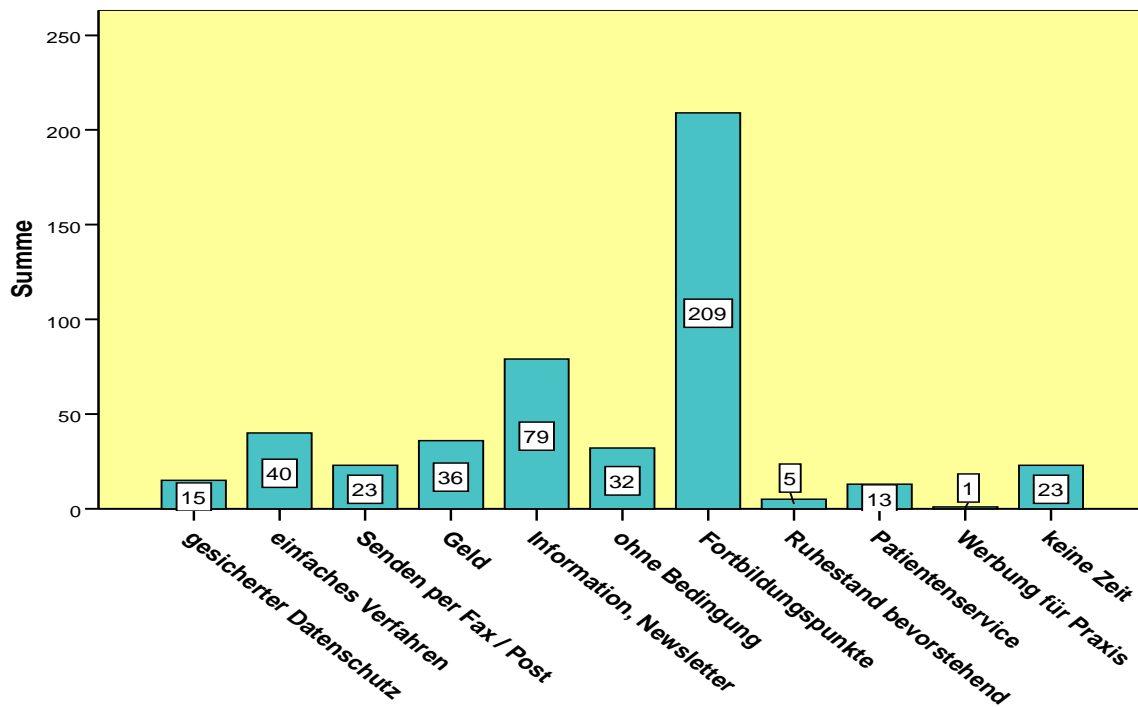
Zu einer Meldung neuauftretener AR per Internet waren 505 Ärzte (72,1%) bereit. 159 Ärzte (22,7%) zeigten keine Bereitschaft dazu. 36 der Ärzte (5,1%) hatten keinen Internetanschluss in der Praxis. 80% der Ärzte (394), die das Register für wichtig hielten, waren auch bereit, Anaphylaxiefälle zu melden (Abb.19). Von den Ärzten, die hinsichtlich der Wichtigkeit des Registers unentschlossen waren, zeigten sich 57% (91) bereit, solche Fälle zu melden. Von den Ärzten, die das Register für unwichtig hielten, waren trotzdem 43% (20) bereit, die neu aufgetretenen Fälle zu melden.



**Abb.19: Bereitschaft zur Mitarbeit am Register in Korrelation zur Einschätzung der Wichtigkeit (n =700)**

### 3.7.2. Motivationsfaktoren

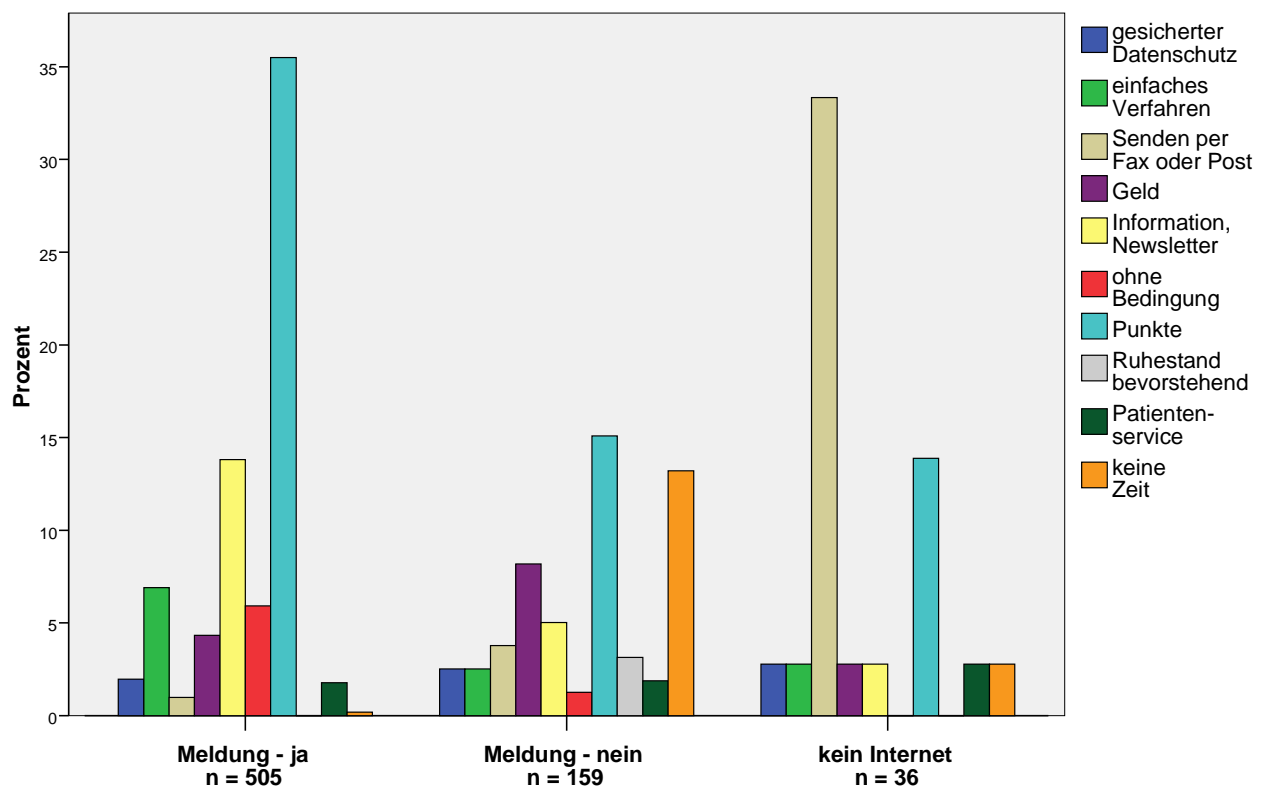
Auf die letzte Frage, wodurch die Motivation zum Ausfüllen des Internet-Fragebogens erhöht werden könnte, wurde eine Vielzahl von Antworten gegeben (Abb.20).



**Abb.20: Motivationsfaktoren hinsichtlich Teilnahme (n = 700)**

Fortbildungspunkte waren insgesamt der stärkste Motivationsfaktor, von insgesamt 209 Ärzten (29,9%) genannt. Diesen Faktor nannten somit 35,5 % der Ärzte, die bereit waren, Anaphylaxiefälle zu melden, aber auch 15% der Ärzte, die zurzeit keine Meldebereitschaft zeigten (Abb.21). An zweiter Stelle folgte der Faktor „Information, Newsletter“, genannt von 79 Ärzten (11,3%). 40 Ärzte (5,7%) wünschten ein „einfaches Verfahren“ z.B. einseitiger Fragebogen, unkompliziertes Einloggen etc. 36 Ärzte (5,1%) nannten „Geld“ – also eine entsprechende Honorierung, so unter anderem 8% der Ärzte, die keine Meldebereitschaft zeigten. Ein Arzt (0,1%) äußerte außerdem den Wunsch nach mehr Werbung für die eigene Praxis. 32 Ärzte (4,6%) waren dagegen bereit „ohne jegliche Bedingung“ Fälle zu melden (Abb.20). 23 Ärzte (3,3%) schrieben, dass sie keine Zeit zum Ausfüllen haben. 13% der Ärzte, die nicht bereit waren Anaphylaxien zu melden, gaben diesen Grund an. 23 Ärzte (3,3%) waren bereit, die

Fälle per Fax oder Post zu melden; das war mit 33% der Nennungen der Hauptfaktor in der Gruppe der Ärzte, die kein Internet hatten (Abb. 21). Für 15 Ärzte (2,1%) erwies sich der Faktor Datenschutz als besonders wichtig. 13 Ärzte (1,9%) nannten verbesserte Behandlungsmöglichkeiten für ihre Patienten. 5 Ärzte, die nicht bereit waren, Anaphylaxiefälle zu melden, nannten den in Kürze bevorstehenden Ruhestand. (Abb.21).



**Abb.21: Teilnahmemotivationsfaktoren in Abhängigkeit von der Meldebereitschaft**

## **4. Diskussion**

### **4.1. Rücklaufquoten der Fragebogen**

Die Rücklaufquote der Fragebogen betrug 34,7%. Aus früheren Studien ist bekannt, dass ca. jeder dritte Fragebogen ausgefüllt zurückgeschickt wird [46]. Somit lag die Rücklaufquote in unserer Studie im erwarteten Bereich. Die höchste Rücklaufquote bei Pneumologen kann durch die besonders große Aktualität des Themas „Anaphylaxie“ für diese Facharztgruppe erklärt werden. 80 % der Pneumologen gaben an, dass sie Patienten mit Anaphylaxie betreuen; diesen hohen Anteil weist keine andere Facharztgruppe auf. Der überwiegende Teil der Pneumologen trägt auch die Zusatzbezeichnung Allergologie; deswegen war ein großes Interesse und eine hohe Beteiligungsquote dieser Arztgruppe ohnehin zu erwarten. Auch Dermatologen, Pädiater und HNO-Ärzte - jeweils zweit-, dritt- und viertgrößte Gruppe mit Zusatzbezeichnung Allergologie-, weisen eine hohe Rücklaufquote von über 40% auf. Überraschend niedrig (15,2%) ist dagegen die Rücklaufquote bei Onkologen, besonders unter Beachtung des festgestellten höchsten Mittelwerts von AR pro Praxis. Interessant ist in diesen Zusammenhang, dass von allen Fachrichtungen die Onkologen am häufigsten auf die Frage nach der Motivation die Antwort „keine Zeit“ gaben. Deswegen könnte der Faktor „Zeit“ bei Onkologen, die per Fachdefinition schwierige und komplexe Fälle haben, für die niedrige Rücklaufquote verantwortlich sein.

### **4.2. Betreuung der Patienten mit Anaphylaxie in Abhängigkeit der Fachrichtung**

Mehr als die Hälfte der befragten niedergelassenen Ärzte (53%) gaben an, Patienten mit Anaphylaxie zu betreuen. In unserer Studie wurde nicht unterschieden, ob die AR direkt in der Praxis, z.B. nach Medikamenteneinnahme, SIT, Kontrastmittelgabe oder nach Durchführung diagnostischer Maßnahmen aufgetreten ist, ob ein niedergelassener Arzt die außerhalb der Praxis aufgetretene AR behandelte oder ob es sich um die weitere Versorgung der notfallmäßig behandelten oder selbst limitierten AR handelte. Vielmehr ging es darum, ob die Ärzte in ihrer Praxistätigkeit mit Anaphylaxien in irgendwelcher Form in Berührung kamen und Anaphylaxiepatienten leitlinienkonform weiter betreuen können. Die Daten aus dem Anaphylaxie-Register für den deutschsprachigen Raum zeigen jedoch, dass nur 10% der AR (Erwachsene und

Kinder) in Arztpraxen oder Krankenhäusern auftreten [35]; die Erstbehandlung wurde nur in 9,8% vom Hausarzt und in 3,0% von anderen Fachärzten/Allergologen durchgeführt. In der Studie von Mehl et al. war die Rate in pädiatrischen Praxen/Kliniken aufgetretener Anaphylaxien bei Kindern ähnlich niedrig (14%) [8]. Deswegen nehmen wir an, dass es sich in den meisten Fällen bei den befragten niedergelassenen Ärzten nicht um eine Erstversorgung, sondern um die weitere Betreuung der Patienten, die eine AR erlitten haben, handelt.

Wie schon oben erwähnt, zeigten Pneumologen und Dermatologen mit jeweils 80 und 71% mit Abstand die höchste Rate von Anaphylaxiebehandlungen. Die Rate über alle Fächer zusammen lag demgegenüber bei 53%. Dieses Ergebnis war zu erwarten, da Pneumologen und Dermatologen eine große Zahl von Patienten mit atopischen Erkrankungen (Asthma bronchiale und atopische Dermatitis) betreuen, bei denen das Anaphylaxierisiko erhöht ist [18, 20, 42, 118]. Auch die Hauptsymptome von Anaphylaxien – Haut und Atemwegsbeteiligung - führen diese Patienten zum Lungen- bzw. Hautarzt. Eine größere Zahl der Ärzte dieser beiden Fachrichtungen tragen die Zusatzbezeichnung Allergologie (jeweils 53% der Pneumologen und 46% der Dermatologen). Das bedeutet, dass eine höhere Zahl von Patienten entweder eine Anaphylaxie erlitten hat oder anaphylaxiegefährdet ist. Als Allergologen führen Ärzte dieser beiden Fachrichtungen häufig die SIT durch, die sich als einer der bedeutendsten Anaphylaxieauslöser herausstellte.

Gleiches trifft auch für HNO-Ärzte zu, die allerdings mit deutlichem Abstand (56%) Pneumologen und Dermatologen folgen. Die etwas überdurchschnittliche Behandlungsquote bei diesen Ärzten lässt sich durch die Behandlung der Patienten mit allergischer Rhinitis – einer anderen Erkrankung des Atopiekreises - erklären. Diese Patienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko durch z.B. eine pollenassoziierte Nahrungsmittelallergie Anaphylaxie zu erleiden. Auch die von HNO-Ärzten häufig durchgeführte SIT trägt zu dieser Quote bei.

Die gleich hohe Behandlungsquote (56%) von Anaphylaxien bei Onkologen wird in Zusammenhang mit den Reaktionen verschiedener Grade und Auslöser nachfolgend diskutiert.

Die niedrige Anaphylaxiebetreuungsrate durch Neurologen und Psychiater (21%) lässt sich dadurch erklären, dass Ärzte dieser beiden Fachrichtungen überwiegend eine alte, gemeinsame Bezeichnung „Nervenarzt“ führen, viele von ihnen jedoch aber ausschließlich psychotherapeutisch arbeiten und ihren Patienten selten Medikamente



verschreiben. Bei ausschließlich als Neurologen tätigen Ärzten sollte diese Quote höher sein, z.B. durch die Verschreibung von Antiepileptika, die von Neurologen in dieser Studie zweimal als Anaphylaxieauslöser genannt wurden.

Die ebenfalls niedrige Anaphylaxiebehandlungsrate in der Gruppe „Internisten mit Schwerpunktbezeichnung“, die Kardiologen, Nephrologen und Gastroenterologen beinhaltet, lässt vermuten, dass in diesen Gebieten verwendete Arzneimittel oder Prozeduren eine niedrigere Gefahr der Anaphylaxieauslösung haben. Sollte die AR dann doch auftreten (z.B. verzögert nach der Diagnostik/Intervention oder Medikamenteneinnahme), wurde die weitere Behandlung nicht von diesen Spezialisten, sondern eher vom zuständigen Hausarzt übernommen. Gleiches könnte auch für die unter „Andere“ zusammengefasste Facharztgruppe gelten, die überwiegend aus Urologen und Chirurgen besteht und die niedrigste Anaphylaxiebehandlungsrate (5%) aller Fachrichtungen aufwies.

#### **4.3. Häufigkeit der anaphylaktischen Reaktionen Schweregrad III und IV**

Der Mittelwert der Summe der Reaktionen Grad III und IV pro Praxis lag innerhalb des 5-jährigen Erfassungszeitraum bei 4,9. Vereinfacht kann man sagen, dass niedergelassene Ärzte, die Patienten mit Anaphylaxie betreuen, durchschnittlich einen Fall von schwerer AR mit pulmonaler und/oder kardiovaskulärer Symptomatik pro Jahr behandeln. In ca. jedem fünften Fall war das die schwerste, lebensbedrohliche Reaktion Grad IV (anaphylaktischer Schock). Auch in anderen Studien wurde gezeigt, dass AR mit kardialen Symptomen seltener auftraten als mit pulmonalen, obwohl der Anteil kardialer Symptome bei stationär behandelten Patienten im Vergleich mit den Patienten in der Notaufnahme oder im Vergleich mit der Gesamtpopulation stieg [8, 33, 42, 43, 119].

Die mit Abstand größte Zahl der AR pro Praxis (13,8) wurde von Onkologen gemeldet. Dabei hatten die Onkologen sowohl die größte Zahl von AR Grad III (9,4) als auch Grad IV (4,3) pro Praxis gemeldet. Als Auslöser wurden nur Arzneimittel genannt (100%). Deswegen ist dieses unerwartet hohe Ergebnis nur auf die sehr hohe anaphylaktische Potenz der in der modernen Onkologie verwendeten Medikamente zurückzuführen. Das findet Bestätigung in den Publikationen der letzten Jahre [120-122]. Über die anaphylaxieauslösenden Medikamente wird im Kapitel 4.4.3 Weiteres ausgeführt.

Die zweitgrößte Häufigkeit der AR in pädiatrischen Praxen (6,0 AR pro Praxis) lässt sich durch den größeren Anteil von nahrungsmittelausgelösten Anaphylaxien bei Kindern erklären. Die Rate von schwersten AR Grad IV bei Kindern ist mit 0,5 pro Praxis aber niedrig und die Relation Grad IV/Grad III mit 0,09 gering. Daraus lässt sich schließen, dass bei Kindern Anaphylaxien zwar häufig vorkommen, der lebensbedrohliche anaphylaktische Schock aber selten ist (8,7% aller Reaktionen Grad III und IV bei Kindern). Die Studien, in denen nicht nur niedergelassene Pädiater, sondern auch Kinderkliniken in die Befragung einbezogen wurden, melden allerdings einen deutlich höheren Anteil von bis zu 32 % der Reaktionen mit kardiovaskulären Symptomen bezogen auf die Gesamtheit der schweren Anaphylaxien [8, 43, 64]. Diese Diskrepanz liegt sicherlich daran, dass die meisten Reaktionen mit pulmonalen Symptomen bei Kindern keine stationäre Behandlung benötigten und deswegen in Klinikstatistiken nicht erfasst wurden.

Allgemeinmediziner haben mit 4,0 Anaphylaxiefällen pro Praxis 1,5-mal weniger Fälle als Kinderärzte, aber die Relation Grad IV/ Grad III ist bei Allgemeinmedizinern mit 0,18 doppelt so hoch wie in den kinderärztlichen Praxen. Insgesamt weisen auch andere Studien über AR in unterschiedlichem Lebensalter eine deutlich höhere Häufigkeit von Reaktionen Grad IV bei Erwachsenen im Vergleich mit Kindern auf [42, 112].

Niedergelassene Dermatologen weisen mit 5,9 Fällen pro Praxis nur eine gering niedrigere Zahl der Anaphylaxien als Kinderärzte auf. Hier steigt aber der Anteil von schwersten AR pro Praxis auf 1,5 und die Relation Grad IV/Grad III beträgt 0,36 – auf eine Reaktion Grad III kommen hier doppelt so viele Reaktionen Grad IV wie bei Allgemeinmedizinern und viermal so viele wie bei Pädiatern. Auch bei HNO-Ärzten liegt diese Relation im gleichen Bereich bei 0,33. Bei Pneumologen beträgt sie sogar 0,46. Erklärt werden kann dies wiederum durch die Behandlung von Atopikern durch Dermatologen, HNO-Ärzte und Pneumologen. Eine deutlich höhere Anteil von Reaktionen Grad IV in pneumonologischen Praxen spricht für den schwereren Verlauf der Anaphylaxien bei Asthmatikern im Vergleich mit meist auch jüngeren Patienten mit atopischer Dermatitis oder allergischer Rhinitis, die entsprechend von Dermatologen und HNO-Ärzten behandelt werden. Pneumologen betreuen eher erwachsene Patienten mit Asthma. Deswegen lassen unsere Daten sowohl auf ein häufigeres Vorkommen als auch auf einen von schwereren, kardiovaskulären Symptomen begleiteten Verlauf von Anaphylaxien bei erwachsenen Asthmatikern schließen. In anderen Studien wurden auch schwerere Verläufe von Anaphylaxien bei Patienten mit

Asthma bronchiale (sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen) gezeigt. Dabei war der Anteil der Patienten mit schweren, beinahe fatalen oder fatalen Anaphylaxien bei Asthmatikern besonders groß [11, 33, 41, 42, 118].

Ein weiterer möglicher Grund für die Erhöhung der Relation Grad IV/Grad III bei Dermatologen, HNO-Ärzten und Pneumologen könnte das „Auslöserprofil“ dieser Fachrichtungen sein. So nannten HNO-Ärzte und Pneumologen SIT als häufigsten Anaphylaxieauslöser (jeweils 53% und 46%). Bei Dermatologen war SIT mit 45% der zweithäufigste Auslöser. Dagegen nannten nur 4% der Allgemeinmediziner und 10% der hausärztlich tätigen Internisten, die auch eine niedrigere Relation Grad IV/Grad III aufwiesen (0,13), die SIT als Anaphylaxieauslöser. Es scheint, dass SIT gerade für schwerere AR verantwortlich ist. In Publikationen über AR nach durchgeführter SIT berichten Autoren über eine Häufigkeit von schweren spezifischen Reaktionen oder anaphylaktischen Schocks bei ca. 0,1 bis 0,27% der Injektionen. [123, 124]. So bestätigen diese Daten unsere Vermutung, dass nicht nur die höhere Zahl der Patienten mit Atopie, sondern auch die häufig durchgeführte SIT für den höheren Anteil der besonders schweren AR Grad IV in den Praxen von Dermatologen, Pneumologen und HNO-Ärzten verantwortlich sein könnte.

Bei Radiologen lag der Mittelwert der Gesamtfälle pro Praxis mit 4,1 genau so hoch wie bei Pneumologen. Auch der Mittelwert der Reaktionen Grad IV war mit 1,2 pro Praxis ähnlich wie bei Pneumologen (1,3); überdurchschnittlich hoch ist ebenfalls die Relation Grad IV/Grad III (0,43). Da in radiologischen Praxen in 88% der Fälle jodhaltige Kontrastmittel für die AR angegeben wurde, sprechen diese Zahlen eher für einen schweren Verlauf von kontrastmittelausgelösten Anaphylaxien. Anästhesisten meldeten insgesamt nur 2,2 Fälle pro Praxis, die Relation Grad IV/Grad III war aber mit 0,47 nach den Neurologen die zweithöchste. Diese Zahlen zeigen, dass Reaktionen auf die Medikation in der Anästhesie zwar relativ selten sind, dann aber überdurchschnittlich schwer verlaufen. In den neurologischen Praxen zeigte sich ein ähnliches Muster. Insgesamt gab es wenige schwere AR pro Praxis (1,7). Wenn aber eine Anaphylaxie dennoch eintritt, zeigt sie häufig einen schweren Verlauf (Relation Grad IV/Grad III = 0,66). Aufgrund der sehr kleinen Zahl der Neurologen, die an der Studie teilnahmen (14) und der entsprechend niedrigen Zahl der von ihnen gemeldeten Reaktionen (3 Reaktionen Grad III und 2 Reaktionen Grad IV) ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse als begrenzt einzustufen.

Da bei Anästhesisten, Neurologen und Radiologen fast ausschließlich Medikamente bzw. Kontrastmittel für AR verantwortlich waren, werden sie im Kapitel 4.4.3. „Auslöser Medikamente“ weiter diskutiert.

Niedergelassene Internisten mit Schwerpunktbezeichnung (Kardiologen, Gastroenterologen, Nephrologen etc.) und Ärzte anderer Fachrichtungen (Urologen, Chirurgen etc.) meldeten jeweils nur 14 bzw. 2 AR; keine davon waren Grad IV-Reaktionen. Deswegen spielen Anaphylaxien hier eher eine geringere Rolle, insbesondere wenn man auch den insgesamt niedrigen Anteil der Anaphylaxie behandelnden Ärzte in diesen beiden Gruppen berücksichtigt.

#### **4.4. Auslöser der Anaphylaxie**

Die vier Auslöser, die von mehr als einem Viertel aller Ärzte, die Patienten mit Anaphylaxien betreuen, genannt wurden, waren: Insekten (30%), SIT (27,4%), Nahrungsmittel und Medikamente (jeweils 25,7%). Darauf folgten erst mit größerem Abstand Pflanzen/Pollen (5,9%). Andere Auslöser wurden von weniger als 5% Ärzte genannt.

Insekten, Nahrungsmittel und Medikamente wurden in allen bisher publizierten Studien unter den drei häufigsten Auslösern genannt, allerdings in verschiedener Reihenfolge [13, 18, 19, 20, 35, 37, 69]. An unserer Untersuchung ist neu, dass SIT von 106 Ärzten (n=373) als zweithäufigster Auslöser genannt wurde.

In 18,3% der Fälle konnte ein Auslöser nicht ermittelt werden. Dieser Prozentsatz ist nicht außergewöhnlich hoch. Auch in anderen Studien lag er zwischen 6 und 20% [32, 35, 60, 64].

##### *4.4.1. Spezifische Immuntherapie*

Im Unterschied zu vielen Publikationen über AR, ausgelöst durch Insektengifte, Nahrungsmittel und Medikamente gibt es nur wenige Studien über durch SIT ausgelöste Anaphylaxien. So berichteten Lin et al., dass ca. 2,9% der SIT-Injektionen zu schweren Reaktionen führen [137]. Gastaminza et al. berichteten über ca. 5% der Patienten, die nach SIT spezifische Reaktionen entwickelten, obwohl Reaktionen nach SIT mit Aeroallergenen häufiger auftreten, als im Rahmen einer SIT mit Hymenopterengift [124]. Die Häufigkeit der anaphylaktischen Schocks während der SIT mit Hymenopterengift wird in verschiedenen Studien von 0,1 bis 3,6% angegeben [81,

125]. Diese Zahlen sind nicht sehr hoch, aber wenn niedergelassene Ärzte einiger Fachrichtungen eine größere Zahl von SIT durchführen, wird es verständlich, dass SIT für sie einen der wichtigsten Anaphylaxieauslöser darstellt. In unserer Studie war SIT bei HNO-Ärzten mit 53% und bei Pneumologen mit 46% der häufigste Anaphylaxieauslöser überhaupt, bei Dermatologen und Pädiatern - mit 45% bzw. 29% - der zweithäufigste. Bei den Ärzten, die die Zusatzbezeichnung Allergologe haben und deswegen SIT am häufigsten durchführen, war diese mit 47% mit großem Abstand vor den Insekten (33%) der am häufigsten angegebene Auslöser. Bei Nichtallergologen wurde SIT dagegen mit 25% nur als dritthäufigster Anaphylaxieauslöser genannt.

Bernstein et al. publizierten 2004 die Ergebnisse der Befragung von 646 praktizierenden Ärzten, die Mitglieder der Amerikanischen Akademie für Allergie, Asthma und Immunologie waren, über tödliche und fast tödliche Reaktionen auf SIT innerhalb von 12 Jahren (von 1990 bis 2001). In 1,7% der Praxen, die SIT durchführten, ereigneten sich fatale AR. 42% aller befragten Ärzte berichteten über „fast fatale“ Ereignisse, die in diesem Zeitraum eintraten [58]. Da sowohl einheitliche Definition als auch Schweregradeinteilung der AR fehlen, bleibt zu vermuten, dass eine „fast fatale“ AR einer Reaktion mit Schweregrad IV nach unserer Klassifikation entspricht. Berücksichtigt man, dass in unserer Studie nicht nur Reaktionen Grad IV, sondern auch Grad III erfasst wurden, die Zeiterfassungsperiode mit 5 Jahren aber kleiner als in Studie von Bernstein et al. ist, so stimmen unsere Ergebnisse über die Häufigkeit von durch SIT ausgelösten AR (in 47% der Praxen von Allergologen) mit denen von Bernstein et al. überein.

Die Daten des Anaphylaxie-Registers (D) zeigen aber, dass SIT nur bei 1,9% der Erwachsenen und bei 0,7% der Kindern AR auslöste [35]. Auch die Studien von anderen Autoren zeigen, dass die Rate von durch SIT ausgelösten Anaphylaxien zwischen 0,9 und 1,5% liegt [64, 127]. Diese Daten beziehen sich aber nur auf Kliniken, wodurch sich der große Unterschied zu unseren Daten erklärt. In der Studie von Mehl et al. an einer Kinderpopulation, in die sowohl Kliniken als auch niedergelassene Ärzte einbezogen wurden, stieg die Häufigkeit von SIT als Anaphylaxieauslöser bereits auf 12% [8]. In unserer Studie, in die nur niedergelassene Ärzte einbezogen sind, zeigte sich eine noch höhere Rate von durch SIT ausgelösten AR von 29% in den pädiatrischen Praxen. Auch die Tatsache, dass in der Studie von Mehl et al. das Alter der Kinder auf 12 Jahre begrenzt wurde, konnte zu niedrigeren Rate von SIT als

Auslöser im Vergleich mit unseren Daten beitragen, da gerade die SIT bei jüngeren Kindern weniger häufig durchgeführt wird.

Somit besteht eine große Diskrepanz bezüglich der Häufigkeiten der durch SIT ausgelösten Anaphylaxien zwischen Kliniken und niedergelassenen Ärzten. Dies lässt sich dadurch erklären, dass nur ein kleiner Anteil der Patienten, die eine AR im Rahmen der SIT erleiden, stationär behandelt wird und die SIT-durchführende Ärzte im Fall der AR diese selbst erfolgreich behandeln können. Die meisten AR treten innerhalb von 30 min. nach der Injektion auf [11], in diesem Zeitraum bleiben die Patienten zur Beobachtung in der Praxis, so dass die Ärzte im Fall einer AR sofort intervenieren können und es nicht zu einer Notbehandlung in der Klinik kommt. Auch die Tatsache, dass die meisten SIT in Praxen von Allergologen stattfinden, die mehr Kenntnisse und Erfahrungen bei der Behandlung der AR haben, trägt sicherlich zu niedrigeren Klinikbehandlungsraten von Anaphylaxien, die durch SIT ausgelöst werden, bei.

#### *4.4.2. Nahrungsmittel*

Nahrungsmittel waren gemeinsam mit Medikamenten der dritthäufigste Anaphylaxieauslöser. Sie wurden von 25,7% (96) aller Ärzte, die Anaphylaxien behandeln, genannt. Das stimmt mit Angaben aus der Literatur überein, in denen Nahrungsmittel stets als einer der wichtigsten Auslöser genannt werden [18-20, 32, 35, 137]. Besonders im Kindesalter sind die Nahrungsmittel der häufigste Anaphylaxieauslöser [8, 33, 64]. In der Publikation von Mehl et al. wurden in 57% aller Anaphylaxien Nahrungsmittel als Auslöser angegeben [8]. Auch in unserer Studie wurden Nahrungsmittel von 54% der Kinderärzte als häufigster Anaphylaxieauslöser genannt. Auch die Daten aus dem Anaphylaxie-Register zeigen, dass die Nahrungsmittel bei Kindern der häufigste Auslöser in 50,4% der Fälle und bei Erwachsenen der dritthäufigste Auslöser in 15,5% der Fälle waren [35]. In unserer Studie waren die Nahrungsmittel in allgemeinmedizinischen Praxen mit 21% etwas häufiger als Anaphylaxieauslöser vertreten; bei hausärztlich tätigen Internisten lag der Nahrungsmittelanteil mit 17% nur 1,5% höher im Vergleich zu den Daten aus dem Anaphylaxie-Register. Von Ärzten anderer Fachrichtungen behandelten nur Pneumologen, Dermatologen und HNO-Ärzte Patienten mit nahrungsmittelausgelösten Anaphylaxien - und zwar auch Vertreter dieser Fachrichtungen ohne die Zusatzbezeichnung Allergologe. Die Tatsache, dass die Zusatzbezeichnung Allergologe bei der Behandlung von nahrungsmittelbedingten Anaphylaxien keine Rolle spielte,

spricht dafür, dass die Patienten den Arzt nicht anhand der Spezialisierung „Allergologe“, sondern eher nach Symptomen aussuchten (Haut – Dermatologe, obere Luftwege – HNO-Arzt, untere Luftwege – Pneumologe).

Dermatologen nannten, obwohl weniger häufig als Kinderärzte, die gleichen Nahrungsmittel als Auslöser (Ausnahme: Hühnerei). Dies ist womöglich auf den großen Anteil an jungen Patienten in dermatologischen Praxen zurückzuführen, die an atopischer Dermatitis leiden und ein erhöhtes Risiko für Anaphylaxien haben. Frühere Studien zeigen, dass bis zu 93 - 94% der AR bei Kindern mit kutanen Symptomen einhergehen, was junge Patienten zusätzlich zum Dermatologen führt [43, 55].

Unter den in unserer Studie genannten Nahrungsmitteln waren Erdnüsse bzw., Nüsse die häufigsten Anaphylaxieauslöser. Sie wurden von fast jedem zehnten Arzt genannt (9,6%) und wurden in jeder Facharztgruppe, die Nahrungsmittel als Auslöser nannte, als häufigste Auslöser angegeben. Erdnüsse bzw. Nüsse wurden auch in anderen Untersuchungen als häufigste Anaphylaxieauslöser unter Nahrungsmitteln identifiziert, sowohl bei Erwachsenen als auch in der Gesamtpopulation [11, 54-56, 69, 74]. In der letzten Zeit trifft dies auch bei Kindern und Jugendlichen zu [8, 33, 35, 109].

Im Fachrichtungsvergleich ergab sich, dass Erdnüsse/Nüsse von 35,4% der Pädiater fast 9-mal häufiger als bei Allgemeinmedizinern (3,8%) und 6-mal häufiger als bei hausärztlich tätigen Internisten genannt wurden (5,8%). In der Literatur ist beschrieben, dass die Erdnuss/Nuss-Allergie bei ca. 80% der Betroffenen bis in das Erwachsenenalter bestehen bleibt [52, 53]. Bei ca. 8% der Patienten, die bereits eine Toleranz entwickelten, kehrt sie zurück [128]. Da Allgemeinmediziner und hausärztlich tätige Internisten hauptsächlich erwachsene Patienten betreuen, bestätigen unsere Daten die Persistenz von Erdnuss/Nussallergien bei Erwachsenen. Jedoch scheint der in unserer Studie festgestellte Unterschied zwischen diesen Fachärzten und Pädiatern in dieser Hinsicht zu groß zu sein. Eine Erklärung dafür könnte in der Verdopplung der Prävalenz von Erdnuss/Nuss Allergien bei Kindern in den letzten 10 Jahren liegen [57, 74]. Als Ursache dieser raschen Prävalenzsteigerung wird diskutiert, dass Erdnüsse/Nüsse immer häufiger ein Bestandteil von Lebensmitteln wie Keksen, Schokolade und Riegeln sind, so dass das Risiko, sie unbemerkt zu verzehren und sich schon in Kindesalter zu sensibilisieren, steigt [40, 112, 125]. Da diese Allergien persistieren, ist jetzt ein Anstieg von Nahrungsmittelallergien bei Jugendlichen zu beobachten, der hauptsächlich auf den Anstieg von Erdnussallergien zurückzuführen ist [33, 40, 41, 59]. So ist diese Tendenz in unserer Studie bei Pädiatern, die Kinder und

Jugendliche betreuen, schon zu sehen: sie zeigten eine sehr hohe Behandlungsquote (35,4%) von durch Erdnuss/Nuss ausgelösten Anaphylaxien. Im nächsten Jahrzehnt werden die derzeit betroffenen Kinder und Jugendlichen in die Gruppe der Erwachsenen übergehen, somit sollte die Anzahl von durch Erdnuss/Nuss ausgelösten Anaphylaxien auch in Praxen von niedergelassenen Allgemeinmedizinern und hausärztlich tätigen Internisten steigen.

Die Tatsache, dass Pneumologen, die eine hohe Relation Grad IV/Grad III aufweisen, die Erdnüsse/Nüsse als einzigen Nahrungsmittelauslöser nannten, spricht eher dafür, dass diese im Vergleich zu anderen Lebensmitteln schwerere Reaktionen auslösen; insbesondere bei Asthmatikern. Diese Vermutung wird durch Untersuchungen von fatalen Lebensmittelanaphylaxien bestätigt, bei denen Erdnüsse/Nüsse besonders häufig als Auslöser identifiziert wurden [41, 89, 106]. In unserer Studie wurden Erdnüsse 6-mal häufiger genannt als Haselnüsse. In der Studie von Mehl et al. und im Anaphylaxie-Register wurden Erdnüsse und Nüsse gleichhäufig genannt [8, 35]. Tendenziell aber wurden Erdnüsse bis zu 4-mal häufiger als Baumnüsse genannt [33, 41, 54, 112]. Diese zum Teil sehr großen Unterschiede sind wahrscheinlich auf eine ungenaue Dokumentation bzw. einen Recallbias bei retrospektiven Studien, die große Zeitperioden erfassen, zurückzuführen. Auch die Tatsache, dass Erdnüsse in vielen Lebensmitteln „versteckt“ sind, erschwert ihre Identifikation als Auslöser [112, 125].

Fisch wurde als zweithäufigster Auslöser (2,4%) unter Nahrungsmitteln mit großem Abstand zu Erdnuss/Nuss genannt. Es zeigte sich, dass fischausgelöste AR auch mit zunehmendem Alter des Patienten seltener werden, obwohl diese Tendenz nicht so ausgeprägt war wie im Fall der Erdnuss/Nuss. So behandelten 4,6% der Kinderärzte und 4,8% der Dermatologen Patienten mit AR auf Fisch, bei Allgemeinmedizinern und Internisten waren es noch je 1,9%. Auch die Literaturdaten zeigen, dass allergische und anaphylaktische Reaktionen auf Fisch auch im Erwachsenenalter nicht außergewöhnlich sind. Allergien auf andere exotische Meeresprodukte kommen dazu: Sushi, Schalentiere etc.. So berichtet Sicherer et al. über „Seafood“-Allergie bei 2,8% der erwachsenen Population in den USA; bei der Hälfte der Betroffenen verlief diese Allergie schwer [48]. In den asiatischen Ländern, wo traditionell mehr Meeresfrüchte verzehrt werden, sind sie mit viel höherem Anteil (zwischen 67- 71%) die häufigsten Anaphylaxieauslöser unter Nahrungsmitteln [129]. In unserer Studie wurden Schalentiere nur 3-mal als Auslöser genannt und weisen eher auf konservative Essgewohnheiten der Berliner hin.



Kuhmilch und Soja wurden nur von Kinderärzten und Dermatologen als Auslöser der AR genannt. Es spricht dafür, dass ein „Herauswachsen“ aus diesen Allergien erfolgt, was auch in anderen Studien beobachtet wurde [42, 58]. Gleiches gilt auch für Ei: während Ei in pädiatrischen Praxen noch mit 7,7% der zweithäufigste Auslöser unter Nahrungsmitteln war, wurde Ei nur von 1,9% der Internisten und von sonst keiner anderen Arztgruppe als Auslöser genannt.

Insgesamt waren Nahrungsmittel sowohl in Bezug auf die Häufigkeit, als auch die Vielfalt der bedeutendste Anaphylaxieauslöser in pädiatrischen Praxen. Für die jungen Patienten, die an nahrungsbedingten AR leiden, bleibt insofern der niedergelassene Kinderarzt der wichtigste Ansprechpartner. Wenn wir berücksichtigen, dass laut Studien die Lebensqualität der Kinder mit Erdnussallergie schlechter ist als die der Kinder mit Diabetes mellitus Typ I [130], wird deutlich, wie wichtig für Kinderärzte die Kenntnisse über Anaphylaxien sind.

#### *4.4.3. Medikamente*

Medikamente waren mit 25,7% (genannt von 96 Ärzten) der dritthäufigste Anaphylaxieauslöser. Die Literaturdaten bestätigen, dass Medikamente in der Gesamtpopulation zu den häufigsten Anaphylaxieauslösern gehören [19, 20, 35, 37, 126]. Neurologen, Onkologen und Ärzte „Anderer“ Fachrichtungen nannten Medikamente als einzigen Anaphylaxieauslöser. Bei den Anästhesisten waren sie der häufigste angegebene Auslöser, für Allgemeinmediziner und hausärztlich tätige Internisten der zweithäufigste. Für die Kinderärzte und Dermatologen hatten Medikamente nicht so große Bedeutung; sie wurden nur an vierter Stelle genannt. Diese Daten sind leicht nachvollziehbar, da Erwachsene mehr Medikamente verordnet bekommen als Kinder, dies stimmt mit den Literaturdaten überein. So zeigte sich in Studien die höchste Rate stationärer Behandlungen bei den medikamentenausgelösten Anaphylaxien in der Gruppe der 55- bis 84-jährigen [60, 66].

In unserer Studie waren nichtsteroidale Antiphlogistika die am häufigsten genannte anaphylaxieauslösende Medikamentengruppe, gefolgt von Antibiotika. Auch in anderen Publikationen wurden diese Medikamentengruppen am häufigsten genannt [20, 32, 125, 126]. Die meisten Ärzte, die Antibiotika nannten, waren Pneumologen (17%). Es liegt wahrscheinlich an einer überproportional häufigen Verordnung von Antibiotika bei exazerbierter COPD, chronischer Bronchitis und Asthma bronchiale, die häufig von Pneumologen behandelt werden.

Diclofenac und Penizillin wurden schon in Studie von Yocum et al. aus den Jahren 1983-1987 als häufigster Anaphylaxieauslöser unter Medikamenten genannt [18]. Auch 20 Jahre später blieben Diclofenac und Penicillin in unserer Studie die am meisten genannten anaphylaxieauslösenden Wirkstoffe. Es könnte aber sein, dass der Anteil der anderen Medikamenten als Auslöser tatsächlich höher ist als gemeldet, weil Diclofenac und Penicillin als Auslöser von AR sehr gut bekannt sind und bei Verdacht auf medikamentenausgelöste AR sofort die Aufmerksamkeit der Ärzte auf sich ziehen.

Bei Pädiatern wurden Antibiotika erst als zweithäufigste und Analgetika als dritthäufigste Medikamentengruppe nach Impfungen genannt. Es ist verständlich, da gerade im Kindesalter am häufigsten geimpft wird. AR auf Impfstoffe sind auch als Nebenwirkung bekannt. So traten sie in der Studie von Novembre et al. bei Impfungen von Kindern in den USA in 2% der Fälle auf; nur wenig seltener als bei Analgetika (5%) und bei Antibiotika (4%) [64]. In einigen Studien mit Kinderpopulationen wurden Vakzinationen als Anaphylaxieauslöser allerdings gar nicht erwähnt [8, 33]. Wahrscheinlich liegen diese Unterschiede wie auch bei SIT darin, dass die meisten AR auf Impfungen auftreten, bevor die Patienten die Praxis verlassen. Sie werden dann direkt von den niedergelassenen Pädiatern versorgt. Deren Daten werden dann in unserer Studie erfasst, erscheinen aber nicht in den von den anderen Studien genutzten Statistiken der Notaufnahmen und stationären Behandlungen. Wenige Patienten mit impfstoffausgelösten Anaphylaxien in den Notaufnahmen könnten auch als ein Indiz über den generell milderen Verlauf von diesen AR gewertet werden.

Impfungen wurden auch von einem Drittel der Onkologen als Auslöser genannt, was sicherlich damit verbunden ist, dass onkologische Patienten eine besondere Risikogruppe für Infektionen darstellen und deswegen (re-)immunisiert werden.

Lokalanästhetika wurden nach Analgetika und Antibiotika als dritthäufigster Anaphylaxieauslöser unter den Medikamenten genannt. In unserer Studie spielten Lokalanästhetika die größte Rolle als Auslöser bei Anästhesisten und Neurologen, genannt von 45% bzw. 33% dieser Ärztegruppen. Der relativ große Anteil der Lokalanästhetika bei Neurologen lässt sich auf die große Zahl von ambulant durchgeführten Behandlungen von Neuralgien und radikulären Schmerzen zurückzuführen und wurde gleichhäufig mit Analgetika genannt. Anästhesisten nannten Analgetika auch gleichhäufig mit Lokalanästhetika. In der Literatur werden bei der Anästhesie jedoch an erster Stelle Muskelrelaxantien, z.B. Rocuronium, als häufigster Anaphylaxieauslöser genannt. [70, 74]. In unserer Studie wurden Muskelrelaxantien

(Mercuronium) in der Anästhesie nur als dritthäufigstes anaphylaxieauslösendes Medikament von 18% der Anästhesisten genannt. Der Unterschied liegt sicherlich in der Tatsache begründet, dass in den meisten Studien Kliniken mit stationären Operationen in die Allgemeinanästhesie einbezogen wurden, bei denen Muskelrelaxanten obligat genutzt werden. Bei niedergelassenen Anästhesisten liegt der Schwerpunkt jedoch bei kleineren Eingriffen in Lokalanästhesie, ohne zentral wirkende Muskelrelaxantien. Deswegen sollten Lokalanästhetika als Anaphylaxieauslöser vergleichsweise häufiger von ambulant tätigen Anästhesisten genannt werden als von ihren klinisch tätigen Kollegen. Dennoch könnte die Anzahl von schweren AR, besonders mit kardialen Symptomen, in Praxen von Anästhesisten größer sein als gemeldet, da bei narkotisierten Patienten die Diagnose Anaphylaxie schwer zu stellen ist [70, 71, 132].

Die Fachrichtung Onkologie hat bei den anaphylaxieauslösenden Medikamenten eine besondere Stellung. Ärzte dieser Fachrichtung nannten als Anaphylaxieauslöser keine Analgetika und Antibiotika, sondern Zytostatika und Biologika - Antikörper und Immunoglobuline. Überraschend war die mit Abstand höchste Zahl AR pro Praxis (sowohl Grad III als auch Grad IV) im Vergleich zu anderen Fachrichtungen. Dieses Ergebnis ist sowohl auf ein anaphylaktisches Potenzial von Zytostatika und Biologika (Antikörper und Immunoglobuline, als auch auf die gestiegene Anzahl von ambulanten Chemotherapien zurückzuführen. Auch die in der Regel erforderliche i.v. Gabe von diesen Medikamenten stellt einen Risikofaktor für Anaphylaxie dar. Zytostatika sind schon lange als anaphylaxieauslösende Medikamente bekannt [121, 133]. In unserer Studie waren Taxane die am meisten genannten Chemotherapeutika, gefolgt von platinhaltigen Verbindungen und alkylierenden Substanzen. Auch Castells et al. berichteten, dass 96% der mit dem Taxan Paclitaxel und 73% der mit der platinhaltigen Verbindung Carboplatin behandelten Patienten Reaktionen zeigten [120]. Das anaphylaktische Potenzial von monoklonalen Antikörpern wurde auch bereits vor 20 Jahren beschrieben. So zeigten Dillman et al., dass 2,2% der Patienten, die monoklonale Antikörper als Infusion bekamen, Bronchospasmen entwickelten, ein kardiopulmonaler Kollaps wurde bei 0,6% der behandelten Patienten beobachtet [134]. In den letzten Jahren kamen die neu entwickelten Biologika dazu. Berichte über durch diese Medikamente ausgelöste AR häufen sich in der Literatur [120, 122]. Die Hypotensionsrate für mit monoklonalen Antikörpern (Alemtuzumab) behandelte Patienten wurde mit bis zu 32 % angegeben [122]. So ist es nicht überraschend, dass in unserer Studie Antikörper der zweithäufigste Anaphylaxieauslöser in onkologischen

Praxen waren. Im Anaphylaxie-Register wurde bisher nur ein Fall einer durch Biologika ausgelösten AR eingegeben (0,6% der medikamentenausgelösten AR bei Erwachsenen) [35]. Diese Diskrepanz zwischen häufigerem Vorkommen in onkologischen Praxen und seltenerem Vorkommen bei stationären Behandlungen spricht wiederum dafür, dass die in Praxen vorkommenden Anaphylaxien in den allermeisten Fällen direkt vor Ort versorgt werden, obwohl gerade onkologische Praxen die höchste Zahl von schwersten AR Grad IV pro Praxis meldeten. Offensichtlich erlaubt die prophylaktische Verabreichung von Antihistaminika und Kortikosteroiden, die in vielen onkologischen Behandlungsprotokollen verankert ist, eine schnelle Behandlung für den Fall, dass die AR doch eintritt [103].

#### *4.4.4. Insektengifte*

Insekten waren in unserer Studie die häufigsten Anaphylaxieauslöser. Sie wurden von 30% der anaphylaxiebehandelnden Ärzte (112) genannt. Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, schließlich wurden Insekten in jeder anderen Studie, unabhängig vom Ort, immer unter den drei häufigsten Anaphylaxieauslösern genannt [74]. In Australien, den USA und in südlichen Ländern war die Prävalenz von Insektenstichen insgesamt niedriger (11-29%) als in Deutschland, in der Schweiz und in Großbritannien, wo Insektenstiche mit einer deutlich höheren Prävalenz (bis zu 58%) der häufigste Anaphylaxieauslöser waren [20, 30, 35]. In unserer Studie waren Insektengifte in den dermatologischen und allgemeinmedizinischen Praxen und in den Praxen von hausärztlich tätigen Internisten der häufigste Anaphylaxieauslöser. In diesen Praxen wurden sie von 45-48% der Ärzte genannt. Dagegen nannten nur 11% der niedergelassenen Pädiater Insektengifte als Anaphylaxieauslöser. Diese Daten stimmen mit Daten von anderen Studien bei Kinderpopulationen überein, wo Insektengifte mit einem Anteil von 12-13% nur der dritthäufigste Anaphylaxieauslöser waren [8, 64]. Von Pädiatern wurden insektengiftausgelöste Anaphylaxien vier mal seltener gemeldet als von Hausärzten, die überwiegend Erwachsene betreuen. Dies lässt vermuten, dass durch Insekten ausgelöste Anaphylaxien bei Erwachsenen viel schwerer verlaufen. Diese Vermutung wurde auch durch andere Autoren bestätigt [43]. Die allermeisten Arztpraxen, die in unserer Studie teilnahmen, befinden sich in Berlin. Urbane Strukturen bieten naturgemäß unzureichenden Lebensraum für Bienenpopulationen, so war auch zu erwarten, dass die Wespe die mit Abstand am häufigsten genannte Art war (63% von allen Insekten). Diese Daten stimmen mit den

Daten aus dem Anaphylaxie-Register überein, dort waren Insektenstiche mit 43% der gemeldeten Fälle der häufigste Anaphylaxieauslöser und die Wespe war ebenfalls die am häufigsten genannte Art [35]. Die an der Population des schweizerischen Kantons Bern durchgeführte Studie von Hebling et al., zeigte, dass Bienenstiche dort für die Anaphylaxieauslösung häufiger verantwortlich waren als Wespenstiche [20]. Die Relation Bienen /Wespen/andere Insekten variiert insgesamt in verschiedenen Studien und ist sicherlich von der Insektenarten, die in den in diese Studien einbezogenen Gegenden am häufigsten verbreitet sind, abhängig.

#### 4.4.5. Weitere Auslöser

Sogenannte Aero- oder Inhalationsallergene (Pollen, Tierhaare und Hausstaubmilben) wurden von nur je 5,9% (22), 4,3% (16) und 0,5% (2) der Ärzte als Auslöser genannt. Aeroallergene sind bekannte Auslöser von allergischer Rhinoconjunctivitis und Asthma bronchiale [131]. Jedoch gibt es nur Einzelfallberichte darüber, dass diese Allergene schwere AR verursachten, meistens bei einem direkten Hautkontakt [74]. Wahrscheinlich lösten auch die in unserer Untersuchung genannten Inhalationsallergene schwere Asthmaanfälle aus, deren Symptomatik Anaphylaxien mit bronchopulmonaler Beteiligung ähnlich ist. Die differenzialdiagnostische Abgrenzung dieser beiden Krankheitsbilder ist bei geringerer Ausprägung weiterer Anaphylaxiesymptome (Urtikaria, Angioödem etc.) erschwert.

Pollen waren am meisten in HNO-Praxen (12,3%) als Auslöser von schweren allergischen Reaktionen relevant. Dies ist verständlich, da Pollen der häufigste Auslöser von allergischer Rhinitis sind, die von HNO-Ärzten behandelt wird. Pneumologen waren die zweithäufigste Facharztgruppe (8,3%), die Pollen nannte und damit Hinweise auf einen schweren Verlauf von Pollenallergien bei Patienten mit Asthma bronchiale lieferte. Nur geringe Unterschiede waren zwischen pädiatrischen, dermatologischen und allgemeinmedizinischen Praxen festzustellen (6,2; 6,0 und 5,7%). Das spricht eher für die Persistenz der Pollenallergie im Erwachsenenalter. Von allen Ärzten, die Patienten mit pollenausgelösten Reaktionen behandelten, war niemand Allergologe, obwohl gerade bei einer Pollenallergie SIT häufig durchgeführt wird (siehe auch Abschnitt 4.6. Zusatzbezeichnung Allergologie).

Interessant ist, dass Tierhaare in den pädiatrischen Praxen als dritthäufigster Auslöser und in allgemeinmedizinischen Praxen als vierthäufigster Auslöser eine viel größere Rolle spielen als in anderen Praxen (von 10,8% der Kinderärzte und von 7,5% der

Allgemeinmediziner genannt). Von diesen Fachärzten wurden Tierhaare auch häufiger als Pollen genannt. In spezialisierten Praxen von Pneumologen, HNO-Ärzten und Dermatologen hatte der Auslöser Tierhaare dagegen kaum Bedeutung (<5%) und wurde seltener als Pollen genannt. Das häufige Vorkommen in pädiatrischen Praxen deutet darauf hin, dass Tierhaare häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen schwere allergische Reaktionen auslösen und/oder dass sie bei Erwachsenen milder verlaufen und diese seltener zum Arztbesuch veranlassen. Angesichts der wenigen Ärzte (16), die Tierhaare als Auslöser nannten, sind jedoch definitive Aussagen nicht möglich. Weitere Studien über die Bedeutung von Aeroallergenen als Auslöser akuter schwerer allergischer Reaktionen sind notwendig.

Latexausgelöste Anaphylaxien waren in unserer Studie selten, nur 1,6% der Ärzte nannten Latex als Auslöser. Auch in anderen Studien wurde Latex in letzter Zeit selten als Anaphylaxieauslöser genannt [32, 64]. Eine Ausnahme bildet die Studie von Dibs et al., bei der Latex mit einem Anteil von 27% der häufigste Anaphylaxieauslöser bei den stationär behandelten Kindern war, bei außerhalb von Krankenhäusern gemeldeten Fällen kam eine durch Latex ausgelöste Anaphylaxie gar nicht vor [43]. Die Daten bestätigen, dass die in den letzten 20 Jahren steigende Zahl von AR auf Latex in letzter Zeit wieder kleiner geworden ist. Dafür sind sicherlich regulatorische Maßnahmen zu latexhaltigen Produkten bzw. der verstärkte Einsatz von latexfreien Produkten beim medizinischen Personal, bei Produzenten und bei Patienten verantwortlich [71, 132].

Kontrastmittelausgelöste AR waren mit 2,4 % der Nennungen insgesamt selten, was an einer niedrigeren Zahl der an Studie teilnehmenden niedergelassenen Radiologen lag (n=15). Von diesen gaben aber mehr als die Hälfte (53%) an, AR zu behandeln. Röntgen-Kontrastmittel waren der einzige genannte Auslöser in radiologischen Praxen. Dabei war Anteil der schwersten Anaphylaxien Grad IV relativ hoch (Relation Grad IV/Grad III lag mit 0,43 im oberen Bereich). Literaturdaten zeigen, dass mildere AR auf Röntgen-Kontrastmittel in ca. 5% der Fälle auftraten, der Anteil der schweren AR wurde auf ca. 0,02-0,5% geschätzt [72]. Laut den Studien ist Kontrastmittel für ca. 5-6% der fatalen Reaktionen verantwortlich [11], deswegen war der ermittelte hohe Anteil von anaphylaktischen Schocks in radiologischen Praxen zu erwarten.

Nur 0,5% der Ärzte nannten Sport/Stress als Auslöser. Gemeint wurden wahrscheinlich durch physische Anstrengung/Stress getriggerte, aber durch Nahrungsmittel oder Medikamente ausgelöste AR. Aus den Literaturdaten folgt, dass solche Anaphylaxien tatsächlich relativ selten sind [63]. Die Dunkelziffer könnte aber viel höher sein, da diese

Fälle schwer zu diagnostizieren sind und bei vielen Patienten die Diagnose „Anstrengungsasthma“ gestellt wird.

#### **4.5. Notfallmedikamente**

Die Betreuung von Patienten mit Anaphylaxie umfasst die Behandlung des akuten Ereignisses und die Weiterbehandlung des betroffenen Patienten. Letztere beinhaltet die Ermittlung des Auslösers, die Beratung über Vermeidungsstrategien und die Verordnung von Notfall-Medikamenten mit entsprechender Schulung über ihre richtige Verwendung im Falle einer erneuten Anaphylaxie. In unserer Studie wurden sowohl die Ärzte befragt, die selbst die Erstversorgung von Anaphylaxiepatienten vorgenommen haben, als auch die Ärzte, die die Patienten mit Anaphylaxie nachbetreuten. Um den Fragebogen möglichst kurz zu halten, wurde nicht explizit gefragt, wo die AR auftraten. Drei Situationen wären hier denkbar:

- 1. Die AR passiert in der Praxis selbst, z.B. durch SIT, Kontrastmittelgabe, Impfung, Medikamentengabe (vor allen Chemotherapie, Antikörper, Immunoglobuline etc.), Anästhesie oder andere iatrogene Einwirkungen. In dieser Situation leistet der niedergelassene Arzt die Erstversorgung selbst. Da die AR iatrogen ausgelöst wurde, besteht kaum eine Gefahr, außerhalb der Praxis eine erneute AR zu erleiden. In diesem Fall ist die Verordnung eines Notfallsets laut Leitlinien nicht erforderlich [65]. Auf die Frage nach verordneten Notfallmedikamenten benannten die Ärzte die Medikamente, mit denen sie die Patienten akut behandelten. Dies war vor allen bei niedergelassenen Onkologen, Radiologen und Anästhesisten der Fall, wo anaphylaxieauslösende Mittel in der Praxis direkt und meistens i.v. verabreicht wurden. Auch bei Pädiatern oder Hausärzten konnte eine AR durch Impfung oder Medikamentenverabreichung auch direkt in der Praxis auftreten. Bei Dermatologen, HNO-Ärzten und anderen Ärzten, die SIT durchführen, erleiden die Patienten Anaphylaxie meistens auch in der Praxis, weil sie dort nach der SIT noch 30 min. zur Beobachtung verbleiben.
- 2. Der Patient sucht bei beginnender AR (z.B. durch Insektenstich, Nahrungsaufnahme oder selbst eingenommene Medikamente) die Arztpraxis auf und wird dort behandelt. In dieser Situation behandelt der Arzt die AR auch selbst. Da es wahrscheinlich ist, dass der Patient außerhalb der Praxis eine erneute AR erleiden kann, sollten in diesem Fall Notfallset-Medikamente verordnet werden.

- 3. Der Patient kommt nach der abgelaufenen AR in die Praxis (versorgt durch Notarzt oder in der Klinik, oder bei selbstlimitierender Anaphylaxie) zur weiteren Beratung und Behandlung. In diesem Fall erfährt der Arzt nur durch die Anamnese bzw. den Arztbrief über die abgelaufene Anaphylaxie. Ärztliche Aufgabe in dieser Situation ist die Prävention vor einer erneuten AR und die Verordnung von Notfallmedikamenten. Die Versorgung in einer solchen Situation sollte vor allem für Kinder- und Hausärzte und niedergelassene Allergologen charakteristisch sein.

Bei den meisten niedergelassenen Ärzten (mit Ausnahme von Radiologen, Onkologen und Anästhesisten) sind alle drei Situationen vorstellbar, 66,0% der Ärzte gaben mehr als einen Anaphylaxiefall an, 41,3% nannten mehr als einen Auslöser. Deswegen konnte es sich bei den angegebenen Notfallmedikamenten sowohl um akut verabreichte Medikamente als auch um das verordnete Notfallset für die mögliche Selbstbehandlung zukünftiger Anaphylaxien handeln. Dadurch ist die von wenigen Ärzten angegebene Medikation mit volumenhaltigen Infusionslösungen (2,9%), mit Sauerstoff oder mit Kalzium (je 1,3%) zu erklären. Laut Anaphylaxie-Register und anderen Studien wurden die meisten Anaphylaxiepatienten durch den Notarzt oder in Kliniken versorgt [8, 35]. Deswegen nehmen wir an, dass auch die in unserer Studie befragten Ärzte in den meisten Fällen (ausgenommen iatrogen verursachte Fälle) nicht akut applizierte Medikamente, die sie selbst dem Patienten verabreichten, sondern Notfallset-Medikamente, die für Selbstbehandlung bestimmt waren, angaben. Adrenalin ist sowohl bei akuten schweren Reaktionen als auch bei der Notfallset-Verordnung das Medikament der ersten Wahl. Kortikosteroide, Antihistaminika und  $\beta$ -Mimetika gelten in beiden Fällen als Zusatzpräparate [1, 12].

Das meistverordnete Notfallmedikament waren in unserer Studie jedoch Kortisonpräparate; sie wurden von 281 Ärzten (75,3%) verordnet. Das am zweithäufigsten genannte Medikament waren Antihistaminika, verordnet von 233 Ärzten (62,5%). Genannt wurden nur H1-Blocker, dabei wurde in 51% als sedierendes Antihistaminikum Dimetinden (Fenistil) verordnet. Adrenalin verordneten 227 Ärzte (60,9%), es war nur das am dritthäufigsten verordnete Medikament. Unsere Ergebnisse sind alarmierend, jedoch nicht überraschend. In fast allen bis jetzt durchgeführten Studien über die Behandlung von Anaphylaxien wurde Adrenalin nicht als häufigstes Medikament akut verabreicht oder als Notfallsetbestandteil verordnet [8, 23, 35, 56, 112]. Die Studien zeigen weiterhin, dass nur bei 10 bis 37% der Patienten mit dem Risiko von erneuten Anaphylaxien Adrenalin verordnet wurde, obwohl in den letzten



Jahren zahlreiche Studien über den Nutzen einer frühen Verabreichung von Adrenalin sowie Leitlinien über die Verschreibung eines Adrenalinautoinjektors erschienen sind [14, 113, 135]. Dass nicht das schnell wirkende Adrenalin, sondern viel langsamer wirkende Kortikosteroide und Antihistaminika häufiger verordnet wurden, hängt wahrscheinlich damit zusammen, dass Ärzte immer noch Angst vor Adrenalinnebenwirkungen oder einer Überdosierung haben. Bei den Reaktionen Grad III könnte diese Zurückhaltung noch nachvollziehbar sein. Es wurde aber in unserer Studie bei 104 angegebenen Reaktionen Grad IV kein Adrenalin verordnet, Kortison wurde dagegen nur bei 36 Reaktionen Grad IV nicht verordnet.

Im Vergleich zu anderen Fachrichtungen verordneten Dermatologen mit 80% am häufigsten Adrenalin. Dermatologen waren auch die einzige Facharztgruppe, bei der alle drei Notfallmedikamente von der Mehrzahl der Ärzte (68%) verordnet wurden. Bei Ärzten dieser Fachrichtung war auch der Anteil von Patienten mit schweren AR hoch. Pneumologen meldeten ebenfalls einen großen Anteil von schweren Anaphylaxien; verordneten aber im Vergleich mit Dermatologen weniger Adrenalin (71%), jedoch mehr Kortikosteroide (96%) und  $\beta$ -Mimetika (42%) - die typischen Medikamente in der Asthmabehandlung. Bei Pneumologen lag auch der Anteil der Ärzte, die ein komplettes Notfallset verordneten, bei nur 42%. Obwohl die meisten Pneumologen die Zusatzbezeichnung Allergologie führen, scheinen sie - zumindest bei leichteren Fällen - auf Adrenalin zugunsten von  $\beta$ -Mimetika und Kortison zu verzichten. Auch HNO-Ärzte verordneten ihren Patienten weniger Adrenalin als Dermatologen, aber mehr  $\beta$ -Mimetika. Insgesamt war bei HNO-Ärzten der Anteil von allen verschriebenen Medikamenten deutlich geringer als bei den Dermatologen und Pneumologen; nur jeder dritte HNO-Arzt verordnete seinem Anaphylaxiepatienten ein komplettes Notfallset. HNO-Ärzte hatten aber auch weniger AR pro Praxis, auch weniger AR Grad IV als Dermatologen und Pneumologen.

Die Pädiater zeigten insgesamt eine sehr niedrige Verordnungsquote von allen Notfallsetmedikamenten (Adrenalin 55%, Kortikosteroide und Antihistaminika je 51%); ein komplettes Notfallset wurde nur von jedem fünften Kinderarzt verordnet. Diese Verordnungsrate ist wahrscheinlich auf einen sehr niedrigen Anteil von schweren Reaktionen Grad IV zurückzuführen. Kinderärzte waren aber die einzige Facharztgruppe, die Adrenalin häufiger als Kortikosteroide verordnete. Adrenalin bleibt jedoch bei Pädiatern, wie auch in den Studien von Mehl et al. und Novembre et al. gezeigt, meist schwersten Fällen vorbehalten [8, 64]. Demgegenüber ist der höhere

Anteil von verordneten  $\beta$ -Mimetika in pädiatrischen Praxen (34%) sicherlich vom hohen Anteil an Reaktionen Grad III mit pulmonaler Symptomatik bei Kindern abhängig.

Allgemeinmediziner verordneten häufiger Adrenalin als hausärztliche Internisten (64 vs. 52%). Überraschend war, dass 42% der Allgemeinmediziner ihren Patienten komplette Notfallsets verordneten, aber nur 25% der hausärztlich tätigen Internisten, obwohl Internisten insgesamt mehr Anaphylaxien meldeten. Es bleibt fraglich, ob dieser Unterschied in der fachübergreifenden Weiterbildung von Allgemeinmedizinern begründet ist. Von den Internisten mit Schwerpunktbezeichnung verordneten nur 17% der Ärzte ihren Patienten komplette Notfallsets. Diese Ärzteguppe meldete aber auch keine schweren allergischen Reaktionen Grad IV; auch der Anteil der Reaktionen Grad III war mit 2,3 pro Praxis unterdurchschnittlich.

Aufgrund der geringen Zahl von Neurologen (3), die Patienten mit Anaphylaxie betreuten, können für diese Gruppe keine genauen Aussagen getroffen werden. Alle drei Neurologen verordneten ihren Patienten nur Kortikosteroide, obwohl zwei von ihnen AR Grad IV meldeten. Von den Ärzten anderer Fachrichtungen meldete nur ein Arzt zwei medikamenteninduzierte AR Grad III; es wurden aber keine Notfallmedikamente verordnet.

Wie schon oben erwähnt, sind Anaphylaxien bei den Patienten von Onkologen, Radiologen und Anästhesisten außerhalb der Praxis unwahrscheinlich, da Medikamente bzw. Röntgen-Kontrastmittel direkt in der Praxis, meistens i.v., verabreicht werden und ggf. innerhalb von wenigen Minuten AR auslösen würden. Insofern lieferten diese Fachärzte nur Daten zu im akuten Anaphylaxiefall verabreichten Medikamenten und nicht über Medikamente für das Notfallset.

Von den Onkologen, die in ihren Praxen am häufigsten AR hatten und bei denen der Anteil der Reaktionen Grad IV auch am höchsten war, verabreichten nur 22% ihren Patienten alle drei Notfallmedikamente. Kortison und Antihistaminika wurden aber in 78% der Fälle verabreicht. Eine derartige Zurückhaltung bei der Adrenalinverabreichung könnte dadurch erklärt werden, dass onkologische Patienten bei der Verabreichung von i.v. Medikamenten, die Anaphylaxien auslösen können, häufig schon in gleicher Infusion Kortison und Antihistaminika bekommen. Bei diesem Schema können wahrscheinlich die meisten schweren AR gleich am Anfang limitiert werden, Adrenalin wird nur bei weiterer rapider Verschlechterung bzw. drohendem Schock verabreicht.

Radiologen mussten ihre Patienten im Fall einer Anaphylaxie gleich mit Notfallmedikamenten behandeln, sie meldeten auch einen relativ hohen Anteil von

Reaktionen Grad IV pro Praxis (1,2). Trotzdem behandelte nicht ein einziger der befragten Radiologen seine anaphylaktischen Patienten mit Adrenalin. Kortison und Antihistaminika wurden dagegen sehr häufig - in 88% der Fälle - verabreicht. Da die Patienten ein jodhaltiges Kontrastmittel i.v. bekommen, ist anzunehmen, dass Radiologen auch Kortison und Antihistaminika in dieser Form ihren Patienten verabreichen, sobald sie erste Anzeichen einer Anaphylaxie bemerken. Da diese Medikamente dann schneller wirken als bei oraler oder i.m. Applikation, konnte es in den meisten Fällen ausreichen. Nach fatalen AR wurde in unserer Studie nicht gefragt; aus der Literatur ist aber bekannt, dass Röntgenkontrastmittel eine der häufigsten Ursachen von fatalen Anaphylaxien sind [11]; nicht zuletzt deshalb, weil i.v. verabreichte Auslöser viel schneller (< 5 min.) wirken, als oral aufgenommene. Insofern ist Adrenalin auch in der Radiologie das Medikament der ersten Wahl, trotz der Möglichkeit, Kortison und Antihistaminika bei beginnender AR i.v. zu applizieren. 53% der in unserer Studie befragten Radiologen behandelten Patienten mit Anaphylaxie. Von 33% der Radiologen wurden AR Grad IV gemeldet. Diese Daten zeigen, dass kontrastmittelausgelösten Anaphylaxien in radiologischen Praxen ein häufiges Ereignis sind, obwohl ihr Anteil an allen Anaphylaxien laut publizierter Studien weniger als 5% beträgt [35, 74]. Eine dringende Aufklärung von niedergelassenen Radiologen über die Leitlinien zur Behandlung von Anaphylaxien ist vor diesem Hintergrund nötig.

Adrenalin wurde, genauso wie Kortikosteroide und Antihistaminika, von 55% der Anästhesisten als Notfallmedikament genannt. Jedoch verabreichten nur 27% der Anästhesisten ihren Anaphylaxiepatienten alle drei dieser Medikamente. Wahrscheinlich begrenzten sich Anästhesisten in leichteren Fällen auf ein oder zwei dieser Medikamente, die aber bei liegendem Zugang, i.v. verabreicht wurden.

#### **4.6. Zusatzbezeichnung Allergologie**

Die Zusatzbezeichnung Allergologie führten nur 12,4 % (87) von allen teilnehmenden Ärzten; die meisten von ihnen waren Dermatologen (54). Insgesamt betreuten signifikant mehr Allergologen (66%) Patienten mit Anaphylaxie als Nichtallergologen (51%). Der prozentuale Anteil der Allergologen in der jeweiligen Fachrichtung war bei den Pneumologen am höchsten, 53% der Pneumologen trugen diese Zusatzbezeichnung, gefolgt von den Dermatologen mit 46%. Ein hoher Anteil von Allergologen bei Ärzten dieser Fachrichtungen war zu erwarten, da Pneumologen und

Dermatologen die meisten Patienten mit allergischen Lungen- bzw. Hautkrankheiten betreuen. In unserer Studie waren es gerade Ärzte dieser Fachrichtungen, die die meisten Patienten mit Anaphylaxien betreuten – 80% der Pneumologen und 71 % der Dermatologen. Vergleichsweise niedrig war der Anteil der Allergologen unter HNO-Ärzte - nur 6%; sie betreuten auch wesentlich weniger Patienten mit Anaphylaxie (56% der HNO-Ärzte). In Anbetracht dessen, dass 53% der HNO-Ärzte als Auslöser SIT angaben (es war der höchste Prozentsatz unter allen Fachrichtungen), hätte man wesentlich höheren Anteil von Allergologen unter HNO-Ärzten vermuten können. Schließlich wäre gerade eine allergologische Zusatzausbildung bei Ärzten, die SIT durchführen zu erwarten. Wenn die HNO-Ärzte die SIT, bei denen Anaphylaxien als Komplikation auftraten, selbst durchführten (bei Pollinosen z.B.), sollte weiter geklärt werden, ob der hohe Anteil der HNO-Ärzte, bei denen AR während der Durchführung von SIT auftraten, auf die große Zahl von durchgeführten SIT oder auf mangelnde allergologische Kenntnisse bei HNO-Ärzten zurückzuführen ist. Es könnte auch sein, dass die Patienten mit Pollinosen besonders anaphylaxiegefährdet sind oder Pollenpräparate für SIT mehr schwere allergische Reaktionen auslösen als z.B. Insektengiftpräparate, was auch in der Literatur bestätigt wird [124]. Nach ersten Berichten ist die neue sublinguale Immuntherapie (SLIT) für die Behandlung der Pollenallergie wesentlich sicherer [136].

Insgesamt gaben fast die Hälfte der Allergologen (47%), die Patienten mit Anaphylaxien betreuen, die SIT als Auslöser an; dagegen nur 25% der Nichtallergologen. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Die anderen Auslöser – Insektengifte und Medikamente - wurden von Allergologen nicht signifikant häufiger genannt. Der Auslöser Nahrungsmittel wurde von Allergologen sogar etwas seltener genannt als von Nichtallergologen. Grund dafür ist die sehr hohe Behandlungsrate (54%) von nahrungsmittelausgelösten Anaphylaxien durch Pädiater, von denen nur 7% die Zusatzbezeichnung Allergologie tragen. Überraschend war, dass Pollen als Auslöser von keinem Allergologen genannt wurden, jedoch von 7% der Nicht-Allergologen (die meisten davon HNO-Ärzte und Pneumologen). Dadurch wird unsere Vermutung unterstützt, dass Patienten einen Arzt nicht nach der Ursache (Pollenallergie), sondern eher nach Organsymptomen aufsuchen (obere Luftwege – HNO-Arzt, untere Luftwege – Pneumologe) oder dass die Behandlung dem zuständigen Haus- oder Kinderarzt überlassen wird.

Unsere Daten zeigen, dass durch SIT ausgelöste Anaphylaxien in allergologischen Praxen ein häufiges Ereignis sind. Die Daten von Lin et al. bestätigen unsere Ergebnisse. In ihrer Studie lag die ermittelte Häufigkeit der SIT als Auslöser einer Anaphylaxie in allergologischen Praxen bei 2,9% der Injektionen [137]. Wie schon oben erwähnt, werteten andere vorangegangene Studien Daten aus Statistiken zu stationären Behandlungen bzw. zu Behandlungen in der Notaufnahme aus. Wir gehen davon aus, dass die meisten Patienten, die AR auf SIT in der Praxis erlitten, dort auch erfolgreich behandelt wurden und deswegen nicht in Notaufnahmestatistiken auftauchen. Für eine suffiziente Behandlung durch Allergologen spricht auch, dass mehr als drei Viertel aller Allergologen (77,2%) ihren Patienten Adrenalin verordneten (dagegen nur 57,9% der Nichtallergologen, signifikanter Unterschied von 19,3%). Auch Kortison wurde von Allergologen häufiger verordnet und blieb auch in dieser Ärztegruppe das am meisten verordnete Medikament. Im Vergleich mit Adrenalin ist der anteilige Unterschied bei der Verordnung von Kortison gegenüber Nichtallergologen kleiner und nicht statistisch signifikant (+10,5%). Auch Antihistaminika wurden von Allergologen nicht signifikant häufiger verordnet (+ 9,1%).  $\beta$ -Mimetika verordneten Allergologen sogar etwas seltener als Nichtallergologen (-1,2%).

Ein komplettes Notfallset wiederum verordneten signifikant mehr Allergologen als Nichtallergologen (52,6% vs. 34,8%, Unterschied +17,8%). Diese Daten zeigen, dass die allergologische Ausbildung für die Verordnung von Adrenalin und eines kompletten Notfallsets bedeutsam ist. Sicherlich haben Allergologen auch mehr Erfahrung bei der Betreuung von Patienten mit Anaphylaxie. In unserer Studie meldeten sie deutlich mehr AR pro Praxis. Der Anteil der Reaktionen Grad IV pro Praxis war bei den Allergologen sogar 2,4-mal größer als bei Nichtallergologen (1,9 vs. 0,8). Dieser Unterschied ist am wahrscheinlichsten auf die höhere Rate der durch SIT ausgelösten Anaphylaxien in allergologischen Praxen zurückzuführen, da der Auslöser SIT von Allergologen 1,9-mal häufiger genannt wurden als von Nichtallergologen.

In fast einem Viertel der gemeldeten schweren AR (24,3%) konnten Allergologen keinen Auslöser ermitteln, bei Nichtallergologen war es nur in 16,7% der Fall. Der Mittelwert der Fälle mit unbekanntem Auslöser lag bei Allergologen mit 1,6 pro Praxis doppelt so hoch wie bei Nichtallergologen. Dieses Ergebnis war überraschend; schließlich konnte man vermuten, dass gerade in allergologischen Praxen die Anamneseerhebung und Diagnostik besonders sorgfältig durchgeführt werden, was auch in der Literatur Bestätigung findet [119]. Diese signifikante Differenz könnte durch eine „Selektion“ von

besonders komplizierten Fällen in allergologischen Praxen erklärt werden bei denen eine große Auslöservielfalt in Frage kommt. Wahrscheinlich erfolgt eine Überweisung zum Allergologen bei relativ unkomplizierten Fällen mit bekannten Auslösern eher selten. Diese Vermutung bekräftigen andere Studien, in denen nur zwischen 12 und 31% der Patienten mit AR zum Allergologen überwiesen werden [19, 22, 56, 79, 113].

#### **4.7. Einstellung zum Anaphylaxie-Register**

Insgesamt antworteten 70,4 % der befragten Ärzte, dass sie ein Anaphylaxie-Register für wichtig halten. Der Anteil der Ärzte, für die ein solches Register unwichtig ist, war relativ klein (nur 6,7%). 22,7% der Ärzte waren unentschlossen. Dabei war die Prozentzahl der Allergologen, die das Register für wichtig halten, nur um 2,4% höher als bei Nichtallergologen. Insofern war Einschätzung der Wichtigkeit von der Zusatzbezeichnung Allergologie unabhängig. Auch der Anteil der unentschlossenen Allergologen und Nichtallergologen war fast gleich (23% vs. 22,8%). Diese Daten zeigen auf der einen Seite, dass das Interesse am Register und die Akzeptanz des Registers groß sind; auf der anderen Seite kann durch Informationen über das Anaphylaxie-Register und durch Publikation von ausgewerteten Daten aus dem Register das Verständnis für seine Wichtigkeit in der relativ großen Gruppe unentschlossener Ärzten erhöht werden. Unentschlossene Allergologen könnten auf speziellen allergologischen Seminaren bzw. Kongressen auf das Anaphylaxie-Register aufmerksam gemacht werden. Unsere Studie zeigte, dass Allergologen 1,3-mal mehr Patienten mit AR Grad III und fast 2,4-mal mehr mit schwersten AR Grad IV betreuen als Nichtallergologen. Auch SIT als Anaphylaxieauslöser wurde von Allergologen 1,9-mal häufiger angegeben als von Nichtallergologen. Deswegen konnten Allergologen mehr Daten über die Häufigkeit von AR, über ihre Auslöser und besonders über die Häufigkeit durch SIT ausgelöster Anaphylaxien liefern. Insofern wäre es besonders wichtig, diese Gruppe von der Wichtigkeit der Mitarbeit am Register zu überzeugen. Die Bereitschaft, Anaphylaxiefälle zu melden, lag insgesamt bei 72,1%. Dabei war sie bei den Ärzten, die das Register für wichtig hielten, mit 80% am größten und sank bei „Unentschlossenen“ auf 57%. Immerhin waren auch 43% der Ärzte, die das Register nicht für wichtig hielten, bereit, Anaphylaxien zu melden. Die Bereitschaft zur Mitarbeit am Register ist also abhängig von der Einschätzung der Wichtigkeit. Deswegen wird

sich die Aufklärungsarbeit über die Bedeutung des Registers positiv auf die Meldebereitschaft auswirken.

Innerhalb der einzelnen Facharztgruppen lag die Bereitschaft, Anaphylaxien zu melden, zwischen 61% und 93%. Am niedrigsten war sie bei Allgemeinmedizinern und Onkologen (je 61 und 62% der befragten Ärzte). Bei genauerer Analyse der Motivationsfaktoren stellte sich heraus, dass bei den Ärzten, die nicht bereit waren Anaphylaxiefälle zu melden, 13% als Begründung Zeitmangel angaben. Bei Onkologen war es sogar jede dritte. Dies ist umso bedauerlicher, da Onkologen in unserer Studie die höchste Zahl sowohl an Reaktionen Grad III als auch an Reaktionen Grad IV pro Praxis meldeten. Die Meldungen zum Register könnten von den Onkologen wertvolle Daten über AR bei Chemotherapie und bei modernen Therapien mit Antikörpern und Immunglobulinen liefern. Behandlungsleitlinien, von denen in erster Linie Onkologen profitieren würden, könnten so optimiert werden.

Bei den Anästhesisten und Radiologen, die mit je 90% und 93% die höchste Meldebereitschaft zeigten, spielte der Faktor Zeitmangel dagegen gar keine Rolle.

In unseren Fragebogen wurde speziell gefragt, wodurch die Motivation zum Melden erhöht werden könnte. Die Antwort „Fortbildungspunkte“ war als Beispiel vorgegeben und wurde auch am meisten gewählt (29,9%). Am zweithäufigsten wurde der Bedarf nach mehr Information, z.B. in Form eines Newsletter, geäußert (11,3%). Leider wurde ein Wunsch nach verbesserten Behandlungsmöglichkeiten für Patienten selten genannt (Patientenservice, 1,9%), obwohl die Information über Anaphylaxien letztendlich dieses Ziel verfolgen sollte. Auch „ein einfaches Verfahren“ wurde von Ärzten gewünscht: ein unkomplizierter, am besten einseitiger Fragebogen, der leicht ausgefüllt werden könne. In dieser Studie und in unseren folgenden Studien versuchen wir, diesen Wünschen möglichst zu entsprechen. Als unsere Studie abgeschlossen war, bekamen alle teilnehmenden Ärzte einen Newsletter mit ausgewerteten Ergebnissen und einer Zusammenfassung: Dies wird mit der Etablierung des Anaphylaxie-Registers zur Tradition werden. Auch unser zukünftiger Fragebogen ist auf einer Seite konzipiert und durch Ankreuzen leicht zu beantworten. 5% der Ärzte schrieben, dass sie keinen Internetanschluss haben, waren aber bereit, Anaphylaxiefälle per Post / Fax zu melden. Deswegen ist es möglich, AR nicht nur online, sondern auch per Post / Fax zu melden. Auch die Betreuung der Anaphylaxiepatienten soll im Berliner Raum besser werden. In der Charité wurden durch die Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie – „Training & Education“ (AGATE) spezielle Schulungen für solche Patienten organisiert.

## 5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden die Daten über schwere anaphylaktische Reaktionen in Arztpraxen im Berliner Raum erhoben und analysiert.

2031 Fragebögen sind an die niedergelassenen Ärzte verschiedener Fachrichtungen postalisch zugestellt worden mit Fragen über die Häufigkeit schwerer Anaphylaxien, ihre Auslöser und ihre Behandlung. Dabei wurden nur anaphylaktische Reaktionen mit pulmonalen (Schweregrad III) und/oder kardiovaskulären (Schweregrad IV) Symptomen in den letzten 5 Jahren erfasst. Im zweiten Teil wurden die Einstellung der Ärzte zum neu entstandenen Anaphylaxie-Register und ihre Bereitschaft, die in den Praxen vorkommenden Anaphylaxiefälle zu melden, erfragt.

704 ausgefüllte Fragebogen wurden zurückerhalten; dabei gaben 373 der Ärzte (53%) an, dass sie Patienten mit Anaphylaxie betreuen. Am höchsten war die Betreuungsrate bei Pneumologen (80%) und Dermatologen (71%). Niedergelassene Ärzte behandelten in den letzten 5 Jahren durchschnittlich 4 Patienten mit Anaphylaxie Schweregrad III und 1 Patient mit Anaphylaxie Schweregrad IV pro Praxis. Dabei wiesen Onkologen mit 13,7 Fällen pro Praxis die mit Abstand höchste Zahl der Anaphylaxien auf. Ihnen folgten die Pädiater mit 6,0 Fällen pro Praxis. Jedoch verzeichneten die Onkologen auch die höchste Zahl von schwersten Reaktionen Grad IV pro Praxis. In pädiatrischen Praxen war Anzahl von solchen Reaktionen dagegen gering (4,3 vs. 0,5 pro Praxis).

Als häufigste Auslöser wurden Insektenstiche (30,0%), SIT (28,4%), Nahrungsmittel und Medikamente (je. 25,7%) genannt. Die SIT war in Praxen von HNO-Ärzten und Pneumologen der häufigste Auslöser (je 53% und 46%); bei Dermatologen und Pädiatern der zweithäufigste (je 45% und 29%). Nahrungsmittel dagegen waren nur in pädiatrischen Praxen der häufigste Auslöser (54%). Erdnüsse/Nüsse wurden von allen Nahrungsmitteln am häufigsten genannt, jedoch war ihr Anteil in pädiatrischen Praxen mit 35% viel größer als in allen anderen Praxen, in denen er unter 10% lag. Insektengifte waren in Praxen von Allgemeinmedizinern, hausärztlich tätigen Internisten und Dermatologen mit jeweils 45%, 46% und 48% die häufigsten Auslöser. Bei Insekten wurden nur Hymenopteren, vor allem Wespen, erwähnt. Der Auslöser Medikamente war in neurologischen und onkologischen Praxen für alle schweren Anaphylaxiefälle verantwortlich. Dagegen meldeten nur 8% der Pädiater durch Medikamente ausgelöste Anaphylaxien. NSAID und Antibiotika waren die häufigsten Auslöser unter den Medikamenten. Durch Pollen, Tierhaare, Röntgen-Kontrastmittel, Latex und durch



Anstrengung induzierte schwere allergische Reaktionen kamen selten (<6%) vor. Bei 18,3% aller gemeldeten Reaktionen (334/1827) konnte kein Auslöser ermittelt werden. Die meistverordneten Notfallmedikamente waren in unserer Studie Kortikosteroide, verordnet von 75,3% der Ärzte, gefolgt von Antihistaminika (62,5%). Adrenalin war mit 60,9% nur das dritthäufigste verordnete Medikament. Dabei war bei den Dermatologen die Adrenalinverordnungsrate mit 80% am höchsten, Radiologen und Neurologen dagegen verordneten ihren Patienten kein Adrenalin. Insgesamt wurden von 146 Ärzten, die kein Adrenalin verordneten, 32,4% aller Reaktionen Grad III (476) und 29,1% Reaktionen Grad IV (104) gemeldet.

Alle drei Notfallmedikamente (Adrenalin, Kortison und Antihistaminikum) verordneten nur 37,8% der Ärzte. Der Anteil war bei den Dermatologen mit 67,9% am größten.  $\beta$ 2-Symptomimetika wurden selten verordnet (15%), am meisten von Pneumologen (42%) und Pädiatern (34%).

Die Zusatzbezeichnung Allergologie hatten nur 12,4% der Ärzte. Allergologen behandelten vor allem mehr Patienten mit schwersten Reaktionen Grad IV gegenüber Nichtallergologen (1,9 vs. 0,8 pro Praxis). 46% der Allergologen nannten SIT als Auslöser von schweren Anaphylaxien, bei Nichtallergologen lag diese Quote bei 25%. Die Adrenalinverordnungsrate war bei Allergologen signifikant höher als bei ihren Kollegen ohne Zusatzbezeichnung Allergologie (77,2% vs. 57,9%). Andere Medikamente wurden in allergologischen Praxen nicht signifikant häufiger verordnet. 70,4% der Ärzte hielten das Anaphylaxie-Register für wichtig, 72,1% waren zu einer Meldung neuauftretener Reaktionen bereit. Bei den Ärzten, die das Register für wichtig hielten, lag diese Bereitschaft sogar bei 80%.

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass sich, obwohl schwere Anaphylaxien in jeder einzelnen Arztpraxis ein seltenes Ereignis bleiben, in Anbetracht der großen Zahl der Praxen im Berliner Raum eine erhebliche Zahl von Anaphylaxiefällen ergibt. In unserer Studie wurde bestätigt, dass Insektengifte, Medikamente und Nahrungsmittel zu den häufigsten Anaphylaxieauslösern gehören. Neu jedoch war, dass SIT in den Praxen, die sie durchführen, ein bedeutsamer Auslöser ist, der in den anderen Studien eine eher untergeordnete Rolle spielt. Weitere Studien über diesen Auslöser sind notwendig. Unsere Daten zeigten auch, dass die Betreuung der Anaphylaxiepatienten zurzeit nicht optimal ist; Kortison und nicht Adrenalin war das meistverordnete Notfallmedikament sowohl bei Allergologen als auch bei Nichtallergologen. Diese Arbeit zeigt die dringliche Notwendigkeit der Verbesserung der Patientenbetreuung im niedergelassenen Bereich.

## 6. Literaturverzeichnis

1. **Cohen SG, Zelaya-Quesada M.** Portier, Richet, and the discovery of anaphylaxis: a centennial. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:331-6.
2. **Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al.** Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:391-7.
3. **Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, et al.** Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:584-91.
4. **Ring J, Messmer K.** Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 1:466-9.
5. **Ring J, Brockow K, Behrendt H.** History and classification of anaphylaxis. *Novartis Found Symp* 2004; 257:6-16; discussion -24, 45-50, 276-85.
6. **Mueller HL.** Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res* 1966; 3:331-3.
7. **Pumphrey RS, Stanworth SJ.** The clinical spectrum of anaphylaxis in north-west England. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:1364-70.
8. **Mehl A, Wahn U, Niggemann B.** Anaphylactic reactions in children--a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy* 2005; 60:1440-5.
9. **Brown SG.** Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:371-6.
10. **Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA.** Farther fatalities caused by anaphylactic reactions to foods, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1016-8.
11. **Pumphrey RS.** Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1144-50.
12. **Pumphrey RS, Roberts IS.** Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions. *J Clin Pathol* 2000; 53:273-6.
13. **Treudler R, Kozovska Y, Simon JC.** Severe immediate type hypersensitivity reactions in 105 German adults: when to diagnose anaphylaxis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008; 18:52-8.

14. **Kemp SF, Lockey RF, Simons FE.** Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy* 2008; 63:1061-70.
15. **Kemp SF, Lockey RF.** Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:341-8.
16. **Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al.** Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:832-6.
17. **Simons FE.** Anaphylaxis, killer allergy: long-term management in the community. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:367-77.
18. **Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS, Volcheck GW, Schroeder DR, Silverstein MD.** Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:452-6.
19. **Brown AF, McKinnon D, Chu K.** Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:861-6.
20. **Helbling A, Hurni T, Mueller UR, Pichler WJ.** Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:285-90.
21. **Pastorello EA, Rivolta F, Bianchi M, Mauro M, Pravettoni V.** Incidence of anaphylaxis in the emergency department of a general hospital in Milan. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001; 756:11-7.
22. **Bellou A, Manel J, Samman-Kaakaji H, de Korwin JD, et al.** Spectrum of acute allergic diseases in an emergency department: an evaluation of one years' experience. *Emerg Med (Fremantle)* 2003; 15:341-7.
23. **Stewart AG, Ewan PW.** The incidence, aetiology and management of anaphylaxis presenting to an accident and emergency department. *Qjm* 1996; 89:859-64.
24. **Poachanukoon O, Paopairochanakorn C.** Incidence of anaphylaxis in the emergency department: a 1-year study in a university hospital. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2006; 24:111-1.
25. **Sheikh A, Alves B.** Age, sex, geographical and socio-economic variations in admissions for anaphylaxis: analysis of four years of English hospital data. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:1571-6.6.

26. **Mulla ZD, Simon MR.** Hospitalizations for anaphylaxis in Florida: epidemiologic analysis of a population-based dataset. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 144:128-36.
27. **Poulos LM, Waters AM, Correll PK, Loblay RH, Marks GB.** Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:878-84.
28. **Yang MS, Lee SH, Kim TW, et al.** Epidemiologic and clinical features of anaphylaxis in Korea. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100:31-6.
29. **Jirapongsananuruk O, Bunsawansong W, Piyaphanee N, Visitsunthorn N, Thongngarm T, Vichyanond P.** Features of patients with anaphylaxis admitted to a university hospital. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98:157-62.
30. **Peng MM, Jick H.** A population-based study of the incidence, cause, and severity of anaphylaxis in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 2004; 164:317-9.
31. **Mullins RJ.** Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1033-40.
32. **Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL.** Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology. *Arch Intern Med* 2001; 161:15-21.
33. **Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, Marcy SM, Braun MM, Thompson RS.** Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:536-42.
34. **Pumphrey RS.** Fatal anaphylaxis in the UK, 1992-2001. *Novartis Found Symp* 2004; 257:116-28; discussion 28-32, 57-60, 276-85.
35. **Hompes S, Kirschbaum J, Scherer K, et al.** Erste Daten der Pilotphase des Anaphylaxie-Registers im deutschsprachigen Raum. *Allergo J* 2008; 17:550-5.
36. **Sheikh A, Alves B.** Hospital admissions for acute anaphylaxis: time trend study. *Bmj* 2000; 320:1441.
37. **Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, et al.** The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:1161-5.
38. **Simons FE, Sampson HA.** Anaphylaxis epidemic: fact or fiction? *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:1166-8.
39. **Sheikh A, Hippisley-Cox J, Newton J, Fenty J.** Trends in national incidence, lifetime prevalence and adrenaline prescribing for anaphylaxis in England. *J R Soc Med* 2008; 101:139-43.

40. **Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP.** Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992; 327:380-4.
41. **Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA.** Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:191-3.
42. **Uguz A, Lack G, Pumphrey R, et al.** Allergic reactions in the community: a questionnaire survey of members of the anaphylaxis campaign. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:746-50.
43. **Dibs SD, Baker MD.** Anaphylaxis in children: a 5-year experience. *Pediatrics* 1997; 99:E7.
44. **Mansueto P, Montalto G, Pacor ML, et al.** Food allergy in gastroenterologic diseases: Review of literature. *World J Gastroenterol* 2006; 12:7744-52.
45. **Bjornsson E, Janson C, Plaschke P, Norrman E, Sjoberg O.** Prevalence of sensitization to food allergens in adult Swedes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 77:327-32.
46. **Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, et al.** Prevalence of adverse reactions to food in Germany - a population study. *Allergy* 2004; 59:31.
47. **Sicherer SH.** Food allergy. *Lancet* 2002; 360:701-10.38-45.
48. **Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA.** Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:159-65.
49. **Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, Beaudouin E, Morisset M, Thevenin F.** Population study of food allergy in France. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:133-40.
50. **Jansen JJ, Kardinaal AF, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BP, Ockhuizen T.** Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:446-56.
51. **Bock SA.** Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987; 79:683-8.
52. **Hourihane JO, Roberts SA, Warner JO.** Resolution of peanut allergy: case-control study. *Bmj* 1998; 316:1271-5.
53. **Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA.** The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:367-74.

54. **Eigenmann PA, Zamora SA.** An internet-based survey on the circumstances of food-induced reactions following the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2002; 57:449-53.
55. **Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisset M, Rance F, Fardeau MF, Beaudouin E.** Severe food anaphylaxis: 107 cases registered in 2002 by the Allergy Vigilance Network. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2004; 36:46-51.
56. **Clark S, Bock SA, Gaeta TJ, Brenner BE, Cydulka RK, Camargo CA.** Multicenter study of emergency department visits for food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:347-52.
57. **Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA.** Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:1203-7.
58. **Sampson HA.** Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 2003; 111:1601-8.
59. **Lin RY, Anderson AS, Shah SN, Nurruzzaman F.** Increasing anaphylaxis hospitalizations in the first 2 decades of life: New York State, 1990 -2006. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101:387-93.
60. **Liew WK, Williamson E, Tang ML.** Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:434-42.
61. **Shek LP, Lee BW.** Food allergy in Asia. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:197-201.
62. **Mittag D, Niggemann B, Sander I, et al.** Immunoglobulin E-reactivity of wheat-allergic subjects (baker's asthma, food allergy, wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis) to wheat protein fractions with different solubility and digestibility. *Mol Nutr Food Res* 2004; 48:380-9.
63. **Beaudouin E, Renaudin JM, Morisset M, Codreanu F, Kanny G, Moneret-Vautrin DA.** Food-dependent exercise-induced anaphylaxis--update and current data. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006; 38:45-51.
64. **Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, et al.** Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features. *Pediatrics* 1998; 101:E8.
65. **Ring J, Brockow K, Duda D, et al.** Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. *Allergo J* 2007; 16:420-34.

66. **Cianferoni A, Novembre E, Mugnaini L, et al.** Clinical features of acute anaphylaxis in patients admitted to a university hospital: an 11-year retrospective review (1985-1996). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87:27-321.
67. Risk of anaphylaxis in a hospital population in relation to the use of various drugs: an international study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12:195-202.
68. **Pumphrey R.** Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:285-90.
69. **Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P.** Anaphylaxis. A review of 266 cases. *Arch Intern Med* 1995; 155:1749-54.
70. **Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F.** Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 2003; 99:536-45.
71. **Hepner DL, Castells MC.** Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Analg* 2003; 97:1381-95.
72. **Caro JJ, Trindade E, McGregor M.** The risks of death and of severe nonfatal reactions with high- vs low-osmolality contrast media: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156:825-32.
73. **Trcka J, Schmidt C, Seitz CS, Brocker EB, Gross GE, Trautmann A.** Anaphylaxis to iodinated contrast material: nonallergic hypersensitivity or IgE-mediated allergy? *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190:666-70.
74. **Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G.** Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005; 60:443-51.
75. **Bochner BS, Lichtenstein LM.** Anaphylaxis. *N Engl J Med* 1991; 324:1785-90.
76. **Nowak R, Gottlober P, Peter RU.** Death after bee-sting. *Hautarzt* 2003; 54:348-50.
77. **Valentine MD.** Anaphylaxis and stinging insect hypersensitivity. *Jama* 1992; 268:2830-3.
78. **Fernandez J, Blanca M, Soriano V, Sanchez J, Juarez C.** Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to Hymenoptera in a rural population in the Mediterranean area. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:1069-74.
79. **Clark S, Long AA, Gaeta TJ, Camargo CA, Jr.** Multicenter study of emergency department visits for insect sting allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:643-9.

80. **Przybilla B, Rueff F.** Hymenopterengiftallergy. In Przybilla B, Bergmann K, Ring J (Hrsg) Praktische allergologische Diagnostik. Steinkopff, Darmstadt 2000:263-75.
81. **Przybilla B.** Hymenoptera venom allergy. Life-threatening but curable. *Hautarzt* 2008; 59:182-3.
82. **Yunginger JW, Nelson DR, Squillace DL, et al.** Laboratory investigation of deaths due to anaphylaxis. *J Forensic Sci* 1991; 36:857-65.
83. **Stark BJ, Sullivan TJ.** Biphasic and protracted anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:76-83.
84. **Lieberman P.** Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95:217-26.
85. **Ellis AK, Day JH.** Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis: a prospective evaluation of 103 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98:64-9.
86. **Brazil E, MacNamara AF.** "Not so immediate" hypersensitivity--the danger of biphasic anaphylactic reactions. *J Accid Emerg Med* 1998; 15:252-3.
87. **Barnard JH.** Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1973; 52:259-64.
88. **Choo K, Sheikh A.** Action plans for the long-term management of anaphylaxis: systematic review of effectiveness. *Clin Exp Allergy* 2007; 37:1090-4.
89. **Alrasbi M, Sheikh A.** Comparison of international guidelines for the emergency medical management of anaphylaxis. *Allergy* 2007; 62:838-41.
90. **Simons FE.** First-aid treatment of anaphylaxis to food: focus on epinephrine. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:837-44.
91. **Hu W, Kemp A, Kerridge I.** Making clinical decisions when the stakes are high and the evidence unclear. *Bmj* 2004; 329:852-4.
92. **Lieberman P.** Use of epinephrine in the treatment of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3:313-8.
93. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:S483-523.
94. **Simons FE, Gu X, Johnston LM, Simons KJ.** Can epinephrine inhalations be substituted for epinephrine injection in children at risk for systemic anaphylaxis? *Pediatrics* 2000; 106:1040-4.
95. **Simons FE, Gu X, Simons KJ.** Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:871-3.



96. **Simons FE, Roberts JR, Gu X, Simons KJ.** Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:33-7.
97. Emergency medical treatment of anaphylactic reactions. Project Team of The Resuscitation Council (UK). *Resuscitation* 1999; 41:93-9.
98. **Ellis AK, Day JH.** Diagnosis and management of anaphylaxis. *Cmaj* 2003; 169:307-11.
99. **Thomas M, Crawford I.** Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers. *Emerg Med J* 2005; 22:272-3.
100. **TenBrook JA, Jr., Wolf MP, Hoffman SN, et al.** Should beta-blockers be given to patients with heart disease and peanut-induced anaphylaxis? A decision analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:977-82.
101. **Stumpf JL, Shehab N, Patel AC.** Safety of Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with insect venom allergies. *Ann Pharmacother* 2006; 40:699-703.
102. **Lin RY, Schwartz LB, Curry A, et al.** Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:65-71.
103. **Zidan J, Hussein O, Abzah A, Tamam S, Farraj Z, Friedman E.** Oral premedication for the prevention of hypersensitivity reactions to paclitaxel. *Med Oncol* 2008; 25:274-8.
104. **Castells M.** Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:476-81.
105. **Moneret-Vautrin DA, Kanny G, Morisset M, et al.** Food anaphylaxis in schools: evaluation of the management plan and the efficiency of the emergency kit. *Allergy* 2001; 56:1071-6.
106. **Davis JE.** **Self-injectable epinephrine for allergic emergencies.** *J Emerg Med* 2008.
107. **Korenblat P, Lundie MJ, Dankner RE, Day JH.** A retrospective study of epinephrine administration for anaphylaxis: how many doses are needed? *Allergy Asthma Proc* 1999; 20:383-6.
108. **Sicherer SH, Simons FE.** Quandaries in prescribing an emergency action plan and self-injectable epinephrine for first-aid management of anaphylaxis in the community. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:575-83.

- 109. Shah E, Pongracic J.** Food-induced anaphylaxis: who, what, why, and where? *Pediatr Ann* 2008; 37:536-41.
- 110. Muraro A, Roberts G, Clark A, et al.** The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007; 62:857-71.
- 111. Moffitt JE, Golden DB, Reisman RE, et al.** Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:869-86.
- 112. Braganza SC, Acworth JP, McKinnon DR, Peake JE, Brown AF.** Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child* 2006; 91:159-63.
- 113. Campbell RL, Luke A, Weaver AL, et al.** Prescriptions for self-injectable epinephrine and follow-up referral in emergency department patients presenting with anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101:631-6.
- 114. Arkwright PD, Farragher AJ.** Factors determining the ability of parents to effectively administer intramuscular adrenaline to food allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17:227-9.
- 115. Grouhi M, Alshehri M, Hummel D, Roifman CM.** Anaphylaxis and epinephrine auto-injector training: who will teach the teachers? *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:190-3.
- 116. Gold MS, Sainsbury R.** First aid anaphylaxis management in children who were prescribed an epinephrine autoinjector device (EpiPen). *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:171-6.
- 117. Patel BM, Bansal PJ, Tobin MC.** Management of anaphylaxis in child care centers: evaluation 6 and 12 months after an intervention program. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97:813-5.
- 118. Sheikh A, Ten Broek V, Brown SG, Simons FE.** H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2007; 62:830-7.
- 119. Eigenmann PA, Pastore FD, Zamora SA.** An Internet-based survey of anaphylactic reactions to foods. *Allergy* 2001; 56:540-3.
- 120. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al.** Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:574-80.
- 121. Maindrault-Goebel F, Andre T, Tournigand C, et al.** Allergic-type reactions to oxaliplatin: retrospective analysis of 42 patients. *Eur J Cancer* 2005; 41:2262-7.

- 122. Klastersky J.** Adverse effects of the humanized antibodies used as cancer therapeutics. *Curr Opin Oncol* 2006; 18:316-20.
- 123. Smits WL, Giese JK, Letz KL, Inglefield JT, Schlie AR.** Safety of rush immunotherapy using a modified schedule: a cumulative experience of 893 patients receiving multiple aeroallergens. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28:305-12.
- 124. Gastaminza G, Algorta J, Audicana M, Etxenagusia M, Fernandez E, Munoz D.** Systemic reactions to immunotherapy: influence of composition and manufacturer. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:470-4.
- 125. Baenkler HW, Meusser-Storm S, Eger G.** Continuous immunotherapy for hymenoptera venom allergy using six month intervals. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005; 33:7-14.
- 126. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM.** Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:1129-36.
- 127. Rohrer CL, Pichler WJ, Helbling A.** [Anaphylaxis: clinical aspects, etiology and course in 118 patients]. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128:53-63.
- 128. Fleischer DM.** The natural history of peanut and tree nut allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007; 7:175-81.
- 129. Smit DV, Cameron PA, Rainer TH.** Anaphylaxis presentations to an emergency department in Hong Kong: incidence and predictors of biphasic reactions. *J Emerg Med* 2005; 28:381-8.
- 130. Avery NJ, King RM, Knight S, Hourihane JO.** Assessment of quality of life in children with peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14:378-82.
- 131. Sporik R, Henderson J, Hourihane JO.** Clinical Immunology Review Series: An approach to the patient with allergy in childhood. *Clin Exp Immunol* 2009; 155:378-86.
- 132. Lieberman P.** Anaphylactic reactions during surgical and medical procedures. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:S64-9.
- 133. Hebert ME, Blivin JL, Kessler J, Soper JT, Oleson JR.** Anaphylactoid reactions with intraperitoneal cisplatin. *Ann Pharmacother* 1995; 29:260-3.
- 134. Dillman RO, Beauregard JC, Jamieson M, Amox D, Halpern SE.** Toxicities associated with monoclonal antibody infusions in cancer patients. *Mol Biother* 1988; 1:81-5.

- 135. Sheikh A, Shehata YA, Brown SG, Simons FE.** Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: cochrane systematic review. *Allergy* 2009; 64:204-12.
- 136. Wahn U, Tabar A, Kuna P, et al.** Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:160-6 e3.
- 137. Lin MS, Tanner E, Lynn J, Friday GA, Jr.** Nonfatal systemic allergic reactions induced by skin testing and immunotherapy. *Ann Allergy* 1993; 71:557-62.

## 7. Danksagung

Ich sitze jetzt vor dem Monitor, wie viele, viele andere Abende und schreibe diese letzte Seite. Jetzt muss ich endlich nicht mehr jeden Satz überlegen ... oder doch? Wie häufig habe ich von dieser letzten Seite geträumt und gedacht, was ich dann wohl schreiben werde. Jetzt ist es endlich soweit und ich bin überwältigt. Ich blicke zurück auf eine Zeit, in der ich so viele Menschen kennen gelernt habe. Und ich erinnere mich, wie Alles angefangen hat: mein erstes Treffen mit Frau Prof. Dr. Worm. Ich danke Ihr vielmals, dass Sie an mich geglaubt hat und mir dieses Thema zugedacht hat; ich unverzüglich beginnen konnte und Sie mich immer Schritt für Schritt auf dem ganzen Weg begleitete; auch für Ihre Konsequenz, Ihre Geduld und und ... und nicht zuletzt für Ihre lobenden Worte und Ihre Anerkennung, die für mich sehr wertvoll sind und bleiben. Ich danke der wissenschaftlichen Mitarbeiterin des Allergie-Centrum-Charité Stephanie Hompes für ihre engagierte Betreuung, für Ihre hilfreichen Vorschläge, für Kritik und Korrekturen und für Ihre menschliche Wärme und Ermutigung, wenn die Arbeit scheinbar kein Ende nehmen wollte.

Ich danke auch dem Statistiker der Charité, Herrn Orawa, dass er mir Licht ins „SPSS-Dunkel“ brachte; für seine ansteckende Begeisterung und Furchtlosigkeit vor endlosen Datenmengen und auch dafür, dass ich Statistik mögen gelernt habe.

Ich danke meinem lieben Mann Michael für seine Unterstützung im Kampf mit der deutschen Grammatik und für heißen Kaffee, den er mir - zig mal gekocht hat und dass er für mich einfach da war und ist, bedingungslos. Ich danke meinem großen Sohn Maxim, dass er mir für meine kurzsichtigen Augen einen großen, schönen Monitor geschenkt hat und meinem kleinen Sohn Marcel, dass er mich viel seltener abgelenkt hat, als ich dachte. Besonderen Dank meinen Eltern und Schwiegereltern, die immer eingesprungen sind, wenn es eng war und mir Kraft gegeben haben. Tiefe Dankbarkeit empfinde ich auch für meinen guten Freund Hans-Jürgen Fellmann für ein stets offenes Ohr und dass er schon immer wusste, dass ich es schaffe.

Und natürlich danke ich von ganzem Herzen den 704 niedergelassenen Ärzten in Berlin, die den Anaphylaxie-Fragebogen ausgefüllt haben und damit diese Arbeit ermöglicht haben.

Das war's, letzter Klick - Speichern. Ein intensiver Lebensabschnitt geht zu Ende. Ich bin nicht sentimental. Doch stehen mir Tränen in den Augen.

## **8. Lebenslauf**

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



## 9. Publikationsliste

1. Boiko VP, Svetlova MP, Sazeeva NR\*, Shestopalov BN, Ariga H, Iguchi-Ariga SM, et al. [Isolation and analysis of two cDNA-clones expressing the human lymphocyte expression library, inducing DNA-binding activity in vitro]. Mol Gen Mikrobiol Virusol 1997:29-31.
2. Kropotov A, Sedova V, Ivanov V, Sazeeva N\*, Tomilin A, Krutilina R, et al. A novel human DNA-binding protein with sequence similarity to a subfamily of redox proteins which is able to repress RNA-polymerase-III-driven transcription of the Alu-family retroposons in vitro. Eur J Biochem 1999; 260:336-46.
3. Worm M, Hompes S, Vogel N, Kirschbaum J, Zuberbier T. Care of anaphylaxis among practising doctors. Allergy 2008; 63:1562-3.

\* Natalia Vogel, ehem. Natalia Sazeeva



## 10. Erklärung

„Ich, Natalia Vogel, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:  
**Schwere anaphylaktische Reaktionen in Arztpraxen im Berliner Raum**  
selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt,  
ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer  
Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift