

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

DISSERTATION

Risikofaktoren für eine schwere Reaktion bei Anaphylaxie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Wojciech Francuzik

aus Posen

Datum der Promotion: 1.03.2019

## Inhalt

Abstrakt	3
Abstract	4
Eidesstattliche Versicherung	5
Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation	6
Auszug aus der Journal Summary list	8
Druckexemplar der ausgewählten Publikation	9
Supplementary Tables	18
Lebenslauf	20
Publikationsliste	22
Danksagung	25

## Abstrakt

Zur Verringerung der Häufigkeit und Intensität von anaphylaktischen Ereignissen sind vorbeugende Maßnahmen wichtig, um allergische Patienten optimal zu versorgen. Bestimmte Faktoren können eine schwere Anaphylaxie nicht nur auslösen, sondern auch verstärken und sollten daher erkannt werden. Deswegen ist die Identifizierung und Priorisierung von Faktoren, die zu einem erhöhten Risiko für eine schwere Anaphylaxie führen sind sehr wichtig. In der vorliegenden Arbeit haben wir die Daten aus dem Anaphylaxie-Register (von 122 Zentren aus 11 europäischen Ländern) in logistischen Regressionsmodellen unter Berücksichtigung bestehender Schweregrade, Auslöser und Symptome analysiert, um das relative Risiko von Faktoren auf die Schwere der Anaphylaxie zu identifizieren. Höheres Alter und eine begleitende Mastozytose (OR: 3,1, KI: 2,6 - 3,7) zeigten sich als die wichtigsten Prädiktoren für ein erhöhtes Risiko einer schweren Anaphylaxie. Auch intensive körperliche Aktivität (OR: 1,5, CI: 1,3 - 1,7), männliches Geschlecht (OR: 1,2, CI: 1,1 - 1,3) und psychische Belastung (OR: 1,4, CI: 1,2 - 1,6) waren häufiger mit schweren Reaktionen verbunden. Zusätzlich wurden die Einnahme von Betablockern (OR: 1,9, CI: 1,5-2,2) oder ACE-Inhibitoren (OR: 1,28, CI: 1,05, 1,51) in zeitlicher Nähe zur Allergenexposition als wichtige Faktoren in der logistischen Regressionsanalyse identifiziert. Die Analyse, zeigt welche endogene und exogene Faktoren den Schweregrad eine Anaphylaxie beeinflussen können. Dies ermöglicht Patienten zu identifizieren, die aufgrund ihres relativ höheren Risikos für eine schwere Anaphylaxie verstärkte präventive Maßnahmen benötigen.

## Abstract

Preventive measures to reduce the frequency and intensity of anaphylactic events are essential to provide optimal care for allergic patients. Aggravating factors may trigger or exacerbate the severity of anaphylaxis and therefore need to be recognized. Therefore, the identification and prioritization of factors associated with an increased risk of severe anaphylaxis is very important. In this work, we analyzed data from the anaphylactic registry (from 122 centers in 11 European countries) in logistic regression models, taking into account existing severity, triggers, and symptoms, to identify the relative risk of factors on the severity of anaphylaxis. Older age and concomitant mastocytosis (OR: 3.1, CI: 2.6 to 3.7) were found to be the most important predictors of increased risk of severe anaphylaxis. Also intense physical activity (OR: 1.5, CI: 1.3 - 1.7), male gender (OR: 1.2, CI: 1.1 - 1.3) and mental stress (OR: 1.4, CI: 1.2-1.6) were more frequently associated with severe reactions. In addition, the intake of beta-blockers (OR: 1.9, CI: 1.5-2.2) and ACE inhibitors (OR: 1.28, CI: 1.05, 1.51) were identified as important factors in logistic regression analysis. Our data suggest that it may be possible to identify patients who, due to their relatively higher risk of severe anaphylaxis, require enhanced preventive measures.

## Eidesstattliche Versicherung

Ich, Wojciech Francuzik, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Risikofaktoren für eine schwere Reaktion bei Anaphylaxie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

26.02.2018

Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

## Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation 1: Margitta Worm, Wojciech Francuzik, Jean-Marie Renaudin, Maria Beatrice Bilo, Victòria Cardona, Kathrin Scherer Hofmeier, Alice Köhli, Andrea Bauer, George Christoff, Ewa Cichocka-Jarosz, Thomas Hawranek, Jonathan O'B Hourihane, Lars Lange, Vera Mahler, Antonella Muraro, Nikolaos G Papadopoulos, Claudia Pföhler, Iwona Poziomkowska-Gęsicka, Franziska Ruëff, Thomas Spindler, Regina Treudler, Montserrat Fernandez-Rivas, Sabine Dölle, **Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of Data from The European Anaphylaxis Registry**, Allergy, 10. Januar 2018.

Beitrag im Einzelnen:

Nach Erhalt der allgemeinen Projektbeschreibung habe ich nachfolgende Arbeitsschritte basierend auf der Datenbank des europäischen Anaphylaxie Registers zur Erstellung des vorliegenden Manuskriptes durchgeführt:

1. Hypothesen und Zielvereinbarung.
2. Bereitstellung der Daten (Prof. M. Worm und Dr. S. Dölle – 100%)
3. Statistische Analyse der Daten des Anaphylaxie Registers mittels logistischer Regressionsanalyse. (100%)
4. Auswahl aller möglichen klinischen Faktoren, die den Schweregrad der Anaphylaxie für das anfängliche logistische Regressionsmodell erhöhen. Anschließend habe ich die Prädiktorauswahl unter Verwendung der schrittweisen Eliminierung der nicht signifikanten Prädiktoren durch Vergleich des berechneten Akaike-Informationskriteriums des Modells getroffen. Ich habe verifiziert, dass ausgewählte Prädiktoren die Annahmen der logistischen Regression nicht verletzen, d. H. ich habe nach ähnlichen oder eng korrelierten Variablen unter Verwendung von Cramer's  $V > 0,25$  gesucht und nur eine von ihnen eingeschlossen. (70%)
5. Verallgemeinerte lineare Modelle der binomialabhängigen Variablen wurden mit dem statistischen Paket R erstellt. Ich habe die Analyse nach den SAMPL-Richtlinien durchgeführt. (100%)

6. Literaturrecherche zum Vergleich unserer Ergebnisse mit bereits veröffentlichten Daten. (80%)
7. Erstellen des ersten Manuskriptentwurfes (50%, Prof. M. Worm – 50%).
8. Korrektur des ersten Manuskriptes nach Review Prozess (50%, zusammen mit Prof. M. Worm).
9. Alle Abbildungen und Tabellen im Manuskript wurden von mir erstellt und von Prof. M. Worm verifiziert oder korrigiert.

Beide Erstautoren dieser Publikation (M. Worm und W. Francuzik) haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: Selected JCR Year: 2016 Selected Editions: SCIE,SSCI

Selected Categories: 'ALLERGY' Selected Category Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 26 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY	46,218	13.081	0.083400
2	ALLERGY	16,206	7.361	0.025110
3	Journal of Allergy and Clinical Immunology-In Practice	1,653	5.317	0.006200
4	CLINICAL AND EXPERIMENTAL ALLERGY	10,959	5.264	0.015440
5	CLINICAL REVIEWS IN ALLERGY & IMMUNOLOGY	2,403	5.263	0.005410
6	CONTACT DERMATITIS	5,712	4.335	0.004290
7	PEDIATRIC ALLERGY AND IMMUNOLOGY	3,787	3.775	0.006860
8	CURRENT ALLERGY AND ASTHMA REPORTS	2,071	3.735	0.005180
9	ANNALS OF ALLERGY ASTHMA & IMMUNOLOGY	6,97	3.728	0.008710
10	IMMUNOLOGY AND ALLERGY CLINICS OF NORTH AMERICA	1,463	3.610	0.002560
11	Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology	2,861	3.463	0.006340
12	Clinical and Translational Allergy	636	3.239	0.002340
13	ALLERGOLOGY INTERNATIONAL	1,487	3.194	0.003270
14	JOURNAL OF INVESTIGATIONAL ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY	2,073	3.094	0.002560
15	Allergy Asthma & Immunology Research	1,094	2.957	0.003150
16	Allergy Asthma and Clinical Immunology	850	2.869	0.002150
17	INTERNATIONAL ARCHIVES OF ALLERGY AND IMMUNOLOGY	5,175	2.720	0.006610
18	ALLERGY AND ASTHMA PROCEEDINGS	1,937	2.614	0.003150
19	JOURNAL OF ASTHMA	3,201	1.746	0.005070
20	Postepy Dermatologii i Alergologii	418	1.683	0.000910
21	ALLERGOLOGIA ET IMMUNOPATHOLOGIA	954	1.439	0.001560
22	ASIAN PACIFIC JOURNAL OF ALLERGY AND IMMUNOLOGY	698	1.011	0.001040
23	Pediatric Allergy Immunology and Pulmonology	171	0.958	0.000650
24	Iranian Journal of Allergy Asthma and Immunology	457	0.812	0.000850
25	Revue Francaise d Allergologie	276	0.363	0.000130
26	ALLERGOLOGIE	187	0.311	0.000080



Druckexemplar der ausgewählten Publikation

→ <https://doi.org/10.1111/all.13380>























## Lebenslauf

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



## Publikationsliste

- W Francuzik, K Franke, R Schumann, G Heine, and M Worm. Propionibacterium acnes abundance correlates inversely with *Staphylococcus aureus*: Data from atopic dermatitis skin microbiome. *Acta Dermato Venereologica*, pages 1–8, 2018.
- Margitta Worm, Wojciech Francuzik, Jean-Marie Renaudin, Maria Beatrice Bilo, Victòria Cardona, Kathrin Scherer Hofmeier, Alice Köhli, Andrea Bauer, George Christoff, Ewa Cichocka-Jarosz, Thomas Hawranek, Jonathan O'B Hourihane, Lars Lange, Vera Mahler, Antonella Muraro, Nikolaos G Papadopoulos, Claudia Pfohler, Iwona Poziomkowska-Gęsicka, Franziska Ruëff, Thomas Spindler, Regina Treudler, Montserrat Fernandez-Rivas, and Sabine Dölle. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from the European anaphylaxis registry. *Allergy*, 2018.
- Tomasz Banasiewicz, Wojciech Francuzik, Adam Bobkiewicz, Krokowicz. Łukasz, Maciej Borejsza-Wysocki, Jacek Paszkowski, Adam Studniarek, Piotr Krokowicz, Marcin Grochowalski, Marek Szczepkowski, and Zbigniew Lorenc. The influence of rifaximin on diverticulitis rate and quality of life in patients with diverticulosis. *Pol Przegl Chir*, 28:22–31, 2017.
- Maria Siemionow, Adam Bobkiewicz, Joanna Cwykiel, Safak Uygur, and Wojciech Francuzik. Epineural sheath jacket as a new surgical technique for neuroma prevention in the rat sciatic nerve model. *Annals of Plastic Surgery*, 79(4):377–384, 2017.
- Marcel Wittenberg, Maria Nassiri, Wojciech Francuzik, Karola Lehmann, Magda Babina, and Margitta Worm. Serum levels of 9 $\alpha$ , 11 $\beta$ -PGF<sub>2</sub> and apolipoprotein a1 achieve high predictive power as biomarkers of anaphylaxis. *Allergy*, 72(11):1801– 1805, 2017.
- Bobkiewicz Adam, Francuzik Wojciech, Krokowicz Łukasz, Studniarek Adam, Ledwosiński Witold, Paszkowski Jacek, Drews Michał, and Banasiewicz Tomasz. Botulinum toxin injection for treatment of chronic anal fissure: Is there any dose-dependent efficiency? a meta-analysis. *World Journal of Surgery*, pages 1–9, 2016.
- Wojciech Francuzik, Klaus Fritz, and Carmen Salavastru. Laser therapies for onychomycosis—critical evaluation of methods and effectiveness. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30(6):936–942, 2016.
- Wojciech Francuzik, Maria Nassiri, Magda Babina, and Margitta Worm. Impact of sex on anaphylaxis severity—data from the anaphylaxis registry. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136(5):1425–1426, 2015.
- Margitta Worm, Sabine Dölle, and Wojciech Francuzik. Data from the anaphylaxis registry of the German-speaking countries. *Revue Française d'Allergologie*, 55(7):452– 455, 2015.

- Tomasz Banasiewicz, Bartosz Cybułka, Ameen Iqbal, Wojciech Francuzik, Jörg Linder, and Michał Drews. Clinical and economic benefit of negative pressure wound therapy in treatment of the open abdomen. *NPWT*, 1:39–47, 2014.
- Wojciech Francuzik, Tomasz Banasiewicz, and Zygmunt Adamski. Improvement of therapy outcomes after negative pressure wound therapy in a patient with acne inversa. *Negative Pressure Wound Therapy Journal*, 1(1), 2014.
- Wojciech Francuzik, Aleksandra Skłodowska, Anna Neneman-Hirsch, Kinga Byczkowska, Małgorzata Mazur, and Zygmunt Adamski. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis revealing a renal clear cell cancer. *Dermatologia Praktyczna*, 5(1):34–40, 2013.
- Klaus Fritz, Wojciech Francuzik, and George Sorin Tiplica. Treatment options for onychomycosis. *PRIME JOURNAL*, 3(3):52–59, 2013.
- Aleksandra Skłodowska, Wojciech Francuzik, Kinga Byczkowska, and Zygmunt Adamski. Toxic effects of methotrexate overdose in a psoriasis patient – case report. *Dermatologia Praktyczna*, 5(3):43–47, 2013.
- Wojciech Francuzik, Aleksandra Skłodowska, Kinga Byczkowska, and Zygmunt Adamski. Erythroderma - Case report and literature review. *Dermatologia Praktyczna*, 2012(2):59–67, 2012.
- Wojciech Francuzik, Anna Neneman-Hirsch, and Zygmunt Adamski. Photoallergic Contact Dermatitis due to topical use of ketoprofen gel. Case report. *Dermatologia Praktyczna*, 2011(1):49–54, 2011.

## Konferenzaufritten

- Wojciech Francuzik. Could we use microbiome therapy in dermatology? In *INDERCOS*, Istanbul, 2017.
- Wojciech Francuzik. The microbiome in skin diseases: Looking back to move forward. In *INDERCOS*, Istanbul, 2017.
- Wojciech Francuzik. Unknown mastocytosis in a patient with idiopathic anaphylaxis. In *The 4th International Conference on Anaphylaxis*, 2017.
- Maria Siemionow, Adam Bobkiewicz, Joanna Cwykiel, Safak Uygur, and Wojciech Francuzik. Application of epineural sheath jacket prevents neuroma formation in the rat sciatic nerve model. In *AAHS Annual Meeting*, Waikoloa, 2017.
- Wojciech Francuzik. Low level laser therapy for the therapy of nail diseases. In *The College of Podiatry*, Harrogate, 2015.

- Wojciech Francuzik and Aleksandra Skłodowska. The differential diagnosis of erythemato-exfoliative skin disorders. In The 12th International Congress of Young Medical Scientists, Poznań, 2012. Poznań University of Medical Sciences.
- Klaus Fritz, Wojciech Francuzik, Meltem Önder, and George Sorin Tiplica. Laser Treatment for Onychomycosis. In Proceedings of the European Academy of Dermato-Venerology - Prague 2012, page ss03.1, Prague, 2012.
- Aleksandra Skłodowska and Wojciech Francuzik. Skin diseases in the elderly. In 12th International Congress for Young Medical Scientists, Poznań, 2012. Poznań University of Medical Sciences.
- Wojciech Francuzik and Kinga Byczkowska. Effectiveness of TNF-alpha and IL-12/IL-23 blockers in the treatment of psoriasis. Preliminary observations. In The XI International Congress of Young Medical Scientists, page 39, Poznań, 2011. Poznań University of Medical Sciences.
- Wojciech Francuzik and Kinga Byczkowska. Fungal Infections in Medical Intensive Care Patients in Years 2007-2008. In XI International Congress of Young Medical Scientists, page 38, Poznań, 2011. Poznań University of Medical Sciences.
- Wojciech Francuzik and Kinga Byczkowska. Patient with clinical manifestation of dermatomyositis lacking typical findings in laboratory tests - a case report. In Forum Młodych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, page 56, Łódź, 2011. Termedia.
- Wojciech Francuzik, Urszula Ranzdio, Sandra Koronowska, and Jerzy Ołasiński. The prevalence of Metabolic Syndrome and its components in psoriatic patients. In XI International Congress of Young Medical Scientists, Poznań, 2011. Poznań University of Medical Sciences.
- Wojciech Francuzik, Aleksandra Skłodowska, Natalia Iżycka, and Maciej Osiński. Patient suffering from chronic graft-versus-host disease treated with narrow band UVA (UVA1) phototherapy; case report. In X International Congress of Young Medical Scientists, page 34, Poznań, 2010. Wydawnictwo Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.



## Danksagung

An erster Stelle möchte ich Frau Prof. Dr. med. Margitta Worm für die freundliche Überlassung des hochinteressanten Themas, ihre immerwährende Unterstützung und die vielen anregenden Diskussionen danken. Ihre wegweisenden und kreativen Ideen haben wesentlich zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen. Des Weiteren bin ich Dr. rer. med. Sabine Dölle für ihre andauernde Unterstützung dankbar. Für die unermüdliche und professionelle Einführung in sämtliche Labor-Praktiken bedanke ich mich bei Herrn Dennis Ernst ganz herzlich. Mein Dank geht ebenso an die Mitglieder der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Worm, insbesondere Frau Dr. biol. hum. Kristin Franke und PD Dr. med. Guido Heine, für die anregenden und kreativen Diskussionen.

Ich möchte mich weiterhin bei allen bedanken, die mir diese Arbeit ermöglicht haben: bei meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten, sowie meiner Frau Anna für ihre Ausdauer, Ruhe und Geduld. Sie stand mir stets zur Seite und hat mich selbst über 280 km Entfernung hinweg während meiner Doktorarbeit unermüdlich motiviert.