

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein

(Leitung: Univ.-Prof. Dr. Dr. J. Ring)

**Untersuchungen zu Auslösern, Schweregrad und Wertigkeit der
Diagnostik bei 270 Patienten mit Anaphylaxie**

Lisa Eichhorn

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. K. Brockow

2. Univ.-Prof. Dr. Dr. J. Ring

Die Dissertation wurde am 11.10.2012 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 30.01.2013 angenommen.

I Inhaltsverzeichnis

I	INHALTSVERZEICHNIS.....	II
1	EINLEITUNG.....	1
1.1	Anaphylaxie – Definition und geschichtlicher Hintergrund.....	1
1.2	Epidemiologie.....	1
1.3	Pathophysiologie der Anaphylaxie.....	2
1.4	Zeitlicher Verlauf.....	4
1.5	Klinik.....	5
1.6	Schweregrad.....	6
1.7	Diagnose und Differentialdiagnose.....	8
1.8	Auslöser der Anaphylaxie.....	10
1.8.1	Arzneimittel.....	10
1.8.2	Insektengifte.....	12
1.8.3	Nahrungsmittel.....	13
1.8.4	Andere Auslöser.....	14
1.9	Risikofaktoren.....	15
1.10	Diagnostik.....	16
1.11	Therapie und Prophylaxe.....	17
1.11.1	Allgemeine Maßnahmen.....	17
1.11.2	Medikamentöse Therapie.....	18
1.11.2.1	Antihistaminika.....	18
1.11.2.2	Adrenalin.....	19
1.11.2.3	Glukokortikosteroide.....	19
1.11.3	Prophylaxe.....	20
1.12	Fragestellung.....	21
2	MATERIAL UND METHODEN.....	22
2.1	Auswertung von Patientenberichten aus der Allergieabteilung.....	22
2.2	Patienten.....	22
2.3	Variablen-Tabelle.....	23
2.4	Hauttestungen.....	24
2.5	Bestimmung der Mastzelltryptase und von gesamten und spezifischen IgE-Konzentrationen im Serum.....	25
2.5.1	Nachbestimmung der Mastzelltryptase und des Gesamt-IgEs.....	26
2.6	Provokationstestungen.....	26
2.7	Statistische Analyse.....	27
3	ERGEBNISSE.....	28
3.1	Auswertung des Patientenguts.....	28
3.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	28
3.1.2	Angeschuldigte Auslöser der Anaphylaxie.....	29
3.1.2.1	Auslöser der Anaphylaxie im Vergleich mit dem Geschlecht.....	33
3.1.2.2	Auslöser der Anaphylaxie im Vergleich mit dem Alter.....	34
3.1.3	Vorliegen einer Atopie.....	35
3.1.3.1	Vorliegen einer Atopie im Vergleich mit den Auslösern.....	36
3.1.4	Vorliegen einer Urtikaria im Vergleich mit den Auslösern.....	37
3.1.5	Schweregrad der Anaphylaxie.....	39
3.1.5.1	Schweregrad der Anaphylaxie im Vergleich mit dem Geschlecht.....	40
3.1.5.2	Schweregrad der Anaphylaxie im Vergleich mit dem Alter.....	41
3.1.6	Auslöser und Schweregrad der Anaphylaxie im Vergleich.....	42
3.1.7	Anamnestisch angegebene Arzneimittel als Auslöser der Anaphylaxie.....	43
3.1.7.1	Arzneimittelklassen und Schweregrad der Anaphylaxie im Vergleich.....	45
3.1.8	Hymenoptereingifte und Schweregrad der Anaphylaxie im Vergleich.....	46
3.1.9	Nahrungsmittel und Schweregrad der Anaphylaxie im Vergleich.....	48
3.1.10	Anzahl anaphylaktischer Reaktionen.....	49
3.1.11	Schweregradentwicklung.....	51

3.1.12	Anwendung einer Selbstmedikation durch den Patienten	52
3.1.13	Durchführung einer antigen-spezifischen Immuntherapie	54
3.1.13.1	Durchführung einer antigen-spezifischen Immuntherapie in Abhängigkeit vom Auslöser.....	55
3.1.13.2	Patienten mit rezidivierenden Anaphylaxien im Vergleich mit der Durchführung einer	
	antigen-spezifischen Immuntherapie	56
3.2	Auswertung der durchgeführten Diagnostik.....	58
3.2.1	Einteilung der Patienten in Diagnose-Gruppen.....	58
3.2.1.1	Bestätigung der Diagnose im Vergleich mit den Auslösern der Anaphylaxie.....	59
3.2.2	Auslöser der Anaphylaxie in Abhängigkeit von der Diagnosesicherung	61
3.2.3	Diagnosesicherung in Abhängigkeit vom Schweregrad der Anaphylaxie und den Auslösern... der Anaphylaxie	62
3.2.4	Diagnostischer Wert spezifischer IgE-Antikörper.....	65
3.2.5	Diagnostischer Wert der Hauttestung	67
3.2.6	Diagnostischer Wert der Provokationstestung	69
3.2.7	Durchgeführte Provokationstestungen.....	73
3.2.8	Häufigkeit positiver Testergebnisse bei nachgewiesener Anaphylaxie	74
3.2.9	Anzahl der durchgeführten Provokationstestungen	76
3.2.9.1	Anzahl der durchgeführten Provokationen im Vergleich mit den Auslösern.....	78
3.2.10	Korrelation von Schweregrad der Anaphylaxie mit der Durchführung von	
	Provokationstests	80
3.2.11	Anzahl der durchgeführten Ausweichtestungen	81
3.2.12	Durchgeführte Ausweichtestungen im Vergleich mit den Auslösern	82
3.2.13	Arzneimittelklassen und Durchführung von Ausweichtestungen	83
3.2.14	Arzneimittelklasse und Durchführung von Provokationstestungen.....	84
3.3	Patienten mit Summationsanaphylaxie	85
3.4	Risikofaktoren der Anaphylaxie.....	92
3.4.1	Korrelation von Risikofaktor ACE-Hemmer und β -Blocker und Schweregrad der	
	Anaphylaxie.....	92
3.4.2	Häufigkeit von Mastozytose und Tryptaseerhöhung.....	93
3.4.3	Korrelation von Risikofaktor Tryptaseerhöhung bzw. Mastozytose und Schweregrad	
	der Anaphylaxie	94
4	DISKUSSION	95
4.1	Allgemeines.....	95
4.2	Alters- und Geschlechtsverteilung	96
4.3	Auslöser der Anaphylaxie	97
4.3.1	Insektengifte	98
4.3.2	Arzneimittel.....	100
4.3.3	Nahrungsmittel	101
4.3.4	Kombinationen oder andere Auslöser.....	102
4.4	Vorliegen einer Atopie	103
4.5	Schweregrad der Anaphylaxie	104
4.6	Rezidivierende Anaphylaxie.....	107
4.7	Anwendung des Notfallsets.....	109
4.8	Durchführung einer antigenspezifischen Immuntherapie	109
4.9	Diagnostik der Anaphylaxie.....	110
4.10	Schweregrad der Anaphylaxie und Durchführung von Provokationstests.....	113
4.11	Summationsanaphylaxie	114
4.12	Risikofaktoren der Anaphylaxie.....	116
4.12.1	ACE-Hemmer und β -Blocker	116
4.12.2	Tryptaseerhöhung und Mastozytose.....	117
4.13	Limitationen	119
5	ZUSAMMENFASSUNG	121
II	VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	124
III	VERZEICHNIS DER TABELLEN	126
IV	VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN	127
V	ANHANG	128

V.1 Anamnestische Nennung der gesamten vermuteten Auslöser	128
V.2 Anamnestische Nennung der vermuteten Arzneimittel	131
V.3 Anamnestische Nennung der vermuteten Nahrungsmittel	132
V.4 Anamnestisch angegebene Arzneimittel	133
V.5 Anamnestisch angegebene Nahrungsmittel	134
V.6 Vermutete Auslöser und Ausweichtestungen	135
VI LITERATURVERZEICHNIS	136
VII DANKSAGUNG	147
VIII LEBENSLAUF	148

1 EINLEITUNG

1.1 Anaphylaxie – Definition und geschichtlicher Hintergrund

Anaphylaxie bezeichnet die Maximalvariante einer meist immunologisch bedingten allergischen Sofortreaktion, die als akute systemische Reaktion den gesamten Organismus betreffen kann und je nach Ausprägung mit unterschiedlichen Symptomen an den betroffenen Organsystemen einhergeht (125). Die Anaphylaxie wird nach World Allergy Organization (WAO) als „eine akute schwere oder lebensbedrohliche systemische oder generalisierte Überempfindlichkeitsreaktion“ definiert (60). Eine amerikanische Expertengruppe versuchte Kriterien für eine sichere Diagnose einer Anaphylaxie zu erstellen (139).

Der Begriff „Anaphylaxie“ wurde erstmals 1902 durch die französischen Forscher Charles Richet und Paul Portier in Paris eingeführt. Während eines Versuches, Hunde gegen ein Toxin von Seeanemonen zu immunisieren, löste dieses, statt des erhofften Schutzes, bei einem Hund eine tödliche Reaktion nach wiederholter Gabe des Seeanemonengiftes aus. Unter diesem Phänomen verstand Richet eine „Schutzlosigkeit“ des Immunsystems, wofür er den griechischen Terminus „Anaphylaxie“ vorschlug, der aus „a“ (gegen) und „phylaxis“ (Schutz) zusammengesetzt war (110). 1913 erhielt Richet für seine Beobachtungen und Grundlagenforschung zur Anaphylaxie den Nobelpreis.

Heute wissen wir, dass Richets Annahme, dass eine Schutzlosigkeit des Immunsystems den Tod des Tieres ausgelöst habe, falsch war, und dass der Tod durch eine spezifische Überreaktion des Immunsystems auf das Seeanemonengift erfolgte.

1.2 Epidemiologie

Prospektive epidemiologische Studien zur Häufigkeit anaphylaktischer Reaktionen sind durch die Unvorhersehbarkeit und Unberechenbarkeit des Ereignisses nur schwer zu erheben. Aufgrund der unterschiedlichen Auslöser (z.B. Insektengift, Arzneimittel, Nahrungsmittel) lässt sich die Lebenszeit-Prävalenz in der Gesamtbevölkerung auf 0,5-2% schätzen. Die jeweiligen Auslöser weisen

unterschiedliche Häufigkeiten auf. Bienen- oder Wespengift ist in ein bis fünf Prozent der Bevölkerung für Anaphylaxien verantwortlich. Durch Nahrungsmittel bedingte anaphylaktische Reaktionen liegen in zwei bis drei Prozent der Fälle vor. Bei Anaphylaxien durch Arzneimittel werden für verschiedene Arzneistoffe verschiedene Zahlen angegeben (z.B. Anaphylaxie durch Penizillin bzw. Röntgenkontrastmittel in ein bis drei Prozent, durch Acetylsalicylsäure in ein Prozent) (7, 18, 54, 87, 94, 115, 131, 139, 148). Trotz der Schwächen bei der Dokumentation der Prävalenz ist eine Zunahme schwerer Anaphylaxien über die letzten 5-15 Jahre erkennbar (120). Zwischen 0,5 und 1,5 pro 10.000 hospitalisierter Patienten zeigen schwere anaphylaktische Reaktionen. In Notfallambulanzen wird fast jeder 100. Patient aufgrund von allergischen Reaktionen vorstellig (94). Zwischen 0,5 und 2% aller Patienten mit schweren Anaphylaxien versterben, was in etwa ein bis drei Todesfälle im Jahr pro 1 Million Einwohner entspricht (54, 94).

1.3 Pathophysiologie der Anaphylaxie

Anaphylaktische Reaktionen sind die Folge der Freisetzung verschiedener Mediatoren (z.B. Histamin, Tryptase, Prostaglandine, Leukotriene, plättchenaktivierender Faktor, Chemokine, Zytokine etc.) aus Mastzellen und basophilen Granulozyten (157). Anaphylaxien, die mastzellabhängig auftreten, bewirken einen Anstieg der Mastzelltryptase im Serum – vor allem der nicht kontinuierlich sezernierten β -Tryptase – (115, 142), welche noch Stunden nach der anaphylaktischen Reaktion (in manchen Fällen auch post mortem) nachweisbar bleibt (26). In der Mehrzahl der Fälle liegt der Anaphylaxie ein allergischer Pathomechanismus zugrunde. Eine Allergie ist eine Überempfindlichkeitsreaktion, bei der eine Beteiligung des Immunsystems nachgewiesen werden kann. Der klassischen allergischen anaphylaktischen Reaktion liegt eine durch IgE-vermittelte Aktivierung von Mastzellen und Basophilen im Sinne einer allergischen Reaktion vom Soforttyp (Typ I) nach Coombs und Gell zugrunde. Häufig treten allergische anaphylaktische Reaktionen bei Patienten mit Atopie auf. Eine Atopie ist die familiäre Neigung, bestimmte Krankheiten wie Rhinokonjunktivitis, Asthma, atopisches Ekzem zu entwickeln auf dem Boden einer Überempfindlichkeit von Haut und Schleimhäuten

gegen Umweltstoffe, verbunden mit erhöhter Immunglobulin-E-Bildung und/oder veränderter unspezifischer Reaktivität (125). Daneben existiert die IgG- und IgM-vermittelte Immunkomplex-Anaphylaxie, welche durch die Bildung zirkulierender Immunkomplexe die Komplementkaskade aktiviert im Sinne einer Typ III-Reaktion nach Coombs und Gell und so eine ähnliche Symptomatik hervorruft. Des Weiteren können anaphylaktische Reaktionen ohne vorausgegangene immunologische Sensibilisierung auftreten („pseudoallergische Reaktionen“) (10, 125, 152, 156). Die beiden zuletzt genannten Formen der Anaphylaxie wurden früher als anaphylaktoide Reaktionen bezeichnet und standen der IgE-vermittelten Anaphylaxie gegenüber (129). Neuerdings wird der Begriff „anaphylaktoid“ international nicht mehr verwendet (100), stattdessen werden diese Formen als „nicht-allergische Anaphylaxie“ bezeichnet (60).

Bei der klassischen anaphylaktischen Reaktion wird durch IgE-Antikörper auf der Oberfläche von Mastzellen und basophilen Leukozyten nach Antigenbindung eine Mediatorfreisetzung vasoaktiver Substanzen nach vorausgegangenem Allergenkontakt vermittelt (129), deren wichtigste Histamin ist (20). Nach Brückenbildung zwischen einem mindestens bivalenten Antigen und zwei IgE-Molekülen auf den Mastzellen oder Basophilen werden hochaffine Rezeptoren für IgE (FcεRI) aktiviert, was eine Tyrosin-Phosphorylierung dieser Rezeptoren zur Folge hat. Dadurch wird eine intrazelluläre Signalkaskade hervorgerufen, welche eine Degranulation der Mastzellen und eine Neubildung von Phospholipid- und Arachnidonsäurederivaten (z.B. Prostaglandinen, Leukotrienen) bewirkt sowie die zytosolische Genexpression von Zytokinen induziert. Die auf diese Weise sezernierten Mediatorsubstanzen sind Histamin, Tryptase, Chymase, Heparin, PGD₂, LTC₄, Thromboxan B₂, PAF, Zytokine (z.B. IL-1, IL-4, IL-6), TNF sowie Wachstums- und chemotaktischen Faktoren (15) und verursachen die pathophysiologischen Veränderungen in den einzelnen Organsystemen (siehe 1.4).

Bei der komplementvermittelten Anaphylaxie können IgG- und IgM-Antikörper über Immunkomplexe die Komplement-Kaskade aktivieren, wodurch die Komplementfaktoren C3a und C5a (Anaphylatoxine) entstehen. Diese sind wiederum an der Mediatorfreisetzung aus Mastzellen und basophilen Granulozyten beteiligt, was zu einer Anaphylaxie führen kann (10, 129, 152).

„Pseudoallergische Reaktionen“, die ohne vorausgegangene Sensibilisierung auftreten, vermögen durch chemische, physikalische, osmotische Stimuli oder durch bisher zumeist ungeklärte Mechanismen eine IgE- und komplementunabhängige, direkte Freisetzung vasoaktiver Substanzen aus Mastzellen und Basophilen und können so ebenfalls eine Anaphylaxie hervorrufen (10, 129, 152).

Die freigesetzten Mediatoren (siehe 1.3) führen zu Veränderungen vorwiegend in den Organsystemen Haut, Gastrointestinaltrakt, Atemtrakt und Herz-Kreislaufsystem. Sie bewirken eine Kontraktion der glatten Muskulatur in den Atemwegen und im Gastrointestinaltrakt, eine verstärkte Sekretion der Schleimhäute sowie ubiquitär eine Vasodilatation. Innerhalb von Sekunden bis Minuten kommt es zu einer Permeabilitätserhöhung in den Kapillaren mit nachfolgender Plasmaexsudation und Ödembildung (174).

1.4 Zeitlicher Verlauf

In Abhängigkeit von der Eintrittspforte, der Art der Antigeneingestion, der Menge und der Häufigkeit der Allergenaufnahme bilden sich die typischen Symptome einer anaphylaktischen Reaktion in der Regel innerhalb von Sekunden oder Minuten aus. Meist zeigt sich die klinische Symptomatik innerhalb einer Stunde (10). Sowohl sehr viel schnellere als auch langsamere Entwicklungen des Reaktionsverlaufs sind möglich. Die Schwere der zu erwartenden Reaktion ist umgekehrt proportional zu der Zeit zwischen Allergenexposition und Symptombeginn (163). Das bedeutet, dass die Entwicklung umso fulminanter ausgeprägt ist, je früher sie beginnt (131). Selten zeigen anaphylaktische Reaktionen einen biphasischen Verlauf, bei denen nach initialer Verbesserung und symptomfreiem Intervall von im Durchschnitt zehn Stunden (1-36 h) erneut Symptome auftreten (43, 158). Einzelne Autoren berichten, dass es in einem Drittel der Fälle in dieser zweiten Phase zu schwereren Symptomen als in der Anfangsphase käme (17, 42).

1.5 Klinik

Klinisch manifestiert sich Anaphylaxie als Syndrom aus verschiedenen Symptomen im Wesentlichen an Haut, respiratorischem und kardiovaskulärem System sowie am Gastrointestinaltrakt. Die Symptome können einzeln, hintereinander oder gleichzeitig auftreten, setzen akut ein und können rasch fortschreiten. Initial treten oft als erster Hinweis auf eine Anaphylaxie Gaumenjucken, Brennen an Handinnenflächen und Fußsohlen oder im Genitalbereich, Angstgefühle, Unruhe und Ödeme der Nasen- und Mundschleimhaut sowie der Augenlider auf (125, 157).

Ein besonders charakteristisches Symptom der Anaphylaxie ist die Urtikaria, welche ca. 90% der Patienten entwickeln, in manchen Fällen zusätzlich mit Flush und Angioödem. Die Urtikaria kann am gesamten Körper vorkommen und zeigt stark juckende, erythematöse Quaddeln (66).

Atemnot kann als Folge einer Obstruktion der oberen Atemwege durch Schwellung des Kehlkopfes (Larynxödem) auftreten, was sich als Dysphonie oder Globusgefühl zeigen und innerhalb kürzester Zeit zum Tode führen kann. Ein Ödem der Uvula oder Zunge ist dabei meist ein Frühzeichen einer laryngealen Beteiligung. Ebenso kann sich Atemnot im unteren Respirationstrakt durch eine Bronchokonstriktion unter Ausbildung von Dyspnoe entwickeln, was sich als Engegefühl in der Brust und Giemen äußern kann. Auch die Entwicklung einer Vasokonstriktion mit Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstandes bis zur akuten respiratorischen Insuffizienz ist möglich. Die Permeabilitätserhöhung kann zu einem Lungenödem führen (5, 36, 48, 126). In 50% der Fälle mit tödlicher Anaphylaxie zeigt sich eine Schwellung des oberen Respirationstraktes und/oder eine Bronchokonstriktion mit Lungenblähung (59).

Als gastrointestinale Symptome, die durch die Permeabilitätserhöhung des Magen-Darm-Traktes hervorgerufen werden, finden sich Übelkeit, Erbrechen, kolikartige Bauchschmerzen und Diarrhö bis hin zum unwillkürlichen Harn- und Stuhlabgang (157).

Die kardiovaskulären Symptome sind Folge der Permeabilitätserhöhung mit Flüssigkeitsverschiebung ins Interstitium, was zu einer Hämokonzentration und relativen Hypovolämie führt (44). Dabei wirkt eine begleitende Vasodilatation verstärkend. Daraus resultiert eine Hypotension bis hin zum Kreislaufschock (59).

Anfangs können Hypovolämie und Vasodilatation eine reflektorische Bradykardie hervorrufen. Bei Fortschreiten des Verlaufs entsteht jedoch durch die positiv chronotropen Effekte des Histamins eine Tachykardie (83). Bestehen schwerere Symptome der Anaphylaxie, zeigt sich gleich eine Tachykardie. Im EKG lassen sich Veränderungen erkennen in Form von Arrhythmien und Ischämiezeichen. Aber es besteht Unklarheit darüber, ob diese durch die Hypotonie und Hypoxie verursacht werden oder primär entstehen (59, 109).

Zentralnervöse Symptome sind Schwindel, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, zerebrale Krampfanfälle und Bewusstseinsstrübung bis hin zur Bewusstlosigkeit. Die zerebrale Symptomatik wird entweder durch zerebrale Minderperfusion verursacht oder sie kann auch mediatorbedingt möglich sein (157).

1.6 Schweregrad

Die Anaphylaxie wird entsprechend der Intensität ihrer Symptomatik in eine Skala nach Ring und Messmer (siehe Tabelle 1) in vier Schweregrade (Schweregrad I-IV) eingeteilt. Patienten mit Grad I weisen eine rein kutane Symptomatik auf. Ab Grad II bis IV bestehen systemische Symptome, die den Gastrointestinal- und Respirations-Trakt sowie das Herz-Kreislauf-System betreffen. Grad IV führt durch Atem- und Herz-Kreislaufstillstand zum Tod des Patienten (125).

Tabelle 1: Schweregradskala zur Klassifikation anaphylaktischer Reaktionen nach Ring und Messmer (131)

Grad	Haut	Abdomen	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf
I	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	-	-	-
II	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem (nicht obligat)	Nausea Krämpfe	Rhinorrhö Heiserkeit Dyspnoe	Tachykardie ($\Delta 20/\text{min}$) Hypotension ($\Delta 20\text{mmHg}$ systolisch) Arrhythmie
III	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem (nicht obligat)	Erbrechen Defäkation	Larynxödem Bronchospasmus Zyanose	Schock
IV	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem (nicht obligat)	Erbrechen Defäkation	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

1.7 Diagnose und Differentialdiagnose

Die Diagnose der Anaphylaxie wird klinisch gestellt und ergibt sich aus der Beobachtung typischer pathophysiologischer Befunde sowie einer passenden Anamnese, welche nach Antigenexposition die innerhalb von Sekunden bis Minuten einsetzende akute und charakteristische Symptomatik und deren Verlauf beschreibt. Auch können die Anamnese über frühere anaphylaktische Ereignisse oder die Kenntnis von einer bekannten Allergiedisposition helfen.

Aufgrund der mannigfaltigen Klinik anaphylaktischer Reaktionen muss eine Reihe von Differentialdiagnosen von der Anaphylaxie abgegrenzt werden (siehe Tabelle 2). Bei allen Differentialdiagnosen fehlen jedoch unterschiedlich viele für die Anaphylaxie typische Symptome. So besteht z.B. bei akuten respiratorischen Ereignissen (z.B. schwerer Asthmaanfall, Fremdkörperaspiration, Lungenembolie) eine ähnliche Symptomatik wie bei anaphylaktischen Reaktionen, es fehlen aber charakteristische Symptome wie Pruritus, Urtikaria oder ein Angioödem. Auch die vasovagale Synkope, eine häufige Differentialdiagnose der Anaphylaxie, zeigt Hypotension, Bradykardie, Übelkeit und Erbrechen, jedoch fehlen anaphylaxietypische klinische Zeichen wie Tachykardie, Bronchospasmus und Urtikaria, was eine Abgrenzung und schnelle Diagnose der Anaphylaxie ermöglicht. Jedoch kann sich während der Anaphylaxie anfangs auch eine Bradykardie im Rahmen eines hypovolämischen Schocks manifestieren, so dass hier nicht die Herzfrequenz allein als Parameter zur differentialdiagnostischen Abgrenzung betrachtet werden kann.

Tabelle 2: Häufige Differentialdiagnosen der Anaphylaxie

(mod. nach (42, 95, 171))

Respirationstrakt	Larynxödem Epiglottitis Fremdkörperaspiration schwerer Asthmaanfall (ohne Anaphylaxie) Lungenödem Spannungspneumothorax
Herz/Kreislauf	Vasovagale Synkope andere Schockformen (hämorrhagisch, kardiogen) Hypertone Krise Arrhythmien Herzinfarkt Herzstillstand Lungenembolie
Neuropsychiatrisch	Hyperventilation Panik-Angst-Attacken Globus hystericus Stimmband-Dysfunktions-Syndrom (psychogene Atemnot) Münchhausen-Syndrom (Anaphylaxie als Artefakt) Epilepsie Apoplex Koma (ohne Anaphylaxie; z.B. metabolisch, traumatisch)
Endokrin	Karzinoid-Syndrom Phäochromozytom Thyreotoxische Krise Hypoglykämie
Pharmakologisch-toxisch	Medikamentenüberdosierung Insulinschock Alkoholvergiftung sonstige Intoxikationen
Andere	Mastozytose Hereditäres Angioödem Kälteurtikaria Serumkrankheit Histaminvergiftung Sulfiteexposition

1.8 Auslöser der Anaphylaxie

Zu den häufigsten Anaphylaxieauslösern zählen Insektengifte, Arzneimittel, Nahrungsmittel, Aeroallergene, Zusatzstoffe, Naturlatex, Körperflüssigkeiten (z.B. Seminalplasma), aber auch physikalische Faktoren (Kälte, UV-Strahlung, Anstrengung) (33, 48, 55, 65, 67, 79, 94, 112, 131-132, 148, 172, 179). Wenn keine Identifikation des Auslösers möglich ist, wird dies als „idiopathische Anaphylaxie“ bezeichnet, was eine Ausschlussdiagnose darstellt. Die Häufigkeit dieser Diagnose ist abhängig von den diagnostischen Bemühungen. Fälle „idiopathischer Anaphylaxie“ sind vor allem aus den USA bekannt, weniger aus Deutschland beschrieben (38).

Der Kontakt mit dem Auslöser erfolgt am häufigsten auf systemischem Wege (oral oder parenteral/hämatogen). Es sind auch Fälle von Kontaktanaphylaxie bekannt, bei denen es bereits nach ausgedehnter Applikation auf Haut- oder Schleimhautoberflächen bei stark Sensibilisierten zur Anaphylaxie kommen kann (130). In manchen Fällen wird die anaphylaktische Reaktion sogar durch Allergenkontakt über die Luft hervorgerufen (Fischallergen beim Kochen, Latexallergen bei Luftballonaufblasen oder im Operationssaal).

Nicht selten treten anaphylaktische Reaktionen erst durch die Kombination einer auslösenden Substanz mit verschiedenen Reizen auf, z.B. bei physischer Anstrengung („exercise-induced anaphylaxis“) (42, 65, 68, 84, 129), mentalem oder emotionalem Stress, akutem Infekt oder Anwendung anaphylaxiefördernder Medikamente zusammen mit bestimmten, sonst tolerierten Allergenen. Für dieses Phänomen wird der Begriff „Summationsanaphylaxie“ verwendet (125). Hierzu können auch viele Fälle „idiopathischer Anaphylaxie“ gezählt werden (129).

1.8.1 Arzneimittel

Tödliche Anaphylaxien, die durch Arzneimittel ausgelöst werden, sind im Vergleich zu nahrungsmittelbedingten anaphylaktischen Reaktionen vor allem durch eine kardiovaskuläre Symptomatik gekennzeichnet, wobei es innerhalb kürzester Zeit zu Kreislaufstillstand mit Todesfolge kommt. In einer Studie zu tödlicher Anaphylaxie aus Großbritannien betrug die Median-Zeit vom Allergenkontakt bis zum klinischen Tod durch Atem- oder Kreislaufstillstand nach Medikamentengabe nur fünf Minuten,

bei nahrungsmittelbedingter Reaktion 30 Minuten und nach Insektenstich 15 Minuten (118). Die häufigsten Auslöser tödlicher Anaphylaxien waren in nahezu der Hälfte der Fälle Arzneimittel und in jeweils einem Viertel der Fälle Nahrungsmittel und Insektenstiche. Unter den Arzneimitteln waren als häufigste Auslöser tödlicher Anaphylaxien in Krankenhäusern Muskelrelaxantien, Antibiotika, Anästhetika oder Röntgenkontrastmittel genannt. Obwohl bei anaphylaktischen Reaktionen, die sich im Krankenhaus ereignen, eine sofortige Therapie erfolgen kann, scheint dies nicht immer gut möglich zu sein: 86% der tödlichen Zwischenfälle erfolgten im Krankenhaus und 61% im Operationssaal (118).

Anaphylaxien auf Arzneimittel treten zumeist im Krankenhaus oder in der Arztpraxis auf. Die häufigsten Auslöser von Anaphylaxien auf Medikamente sind perioperativ gegebene Medikamente: die Inzidenz liegt zwischen 0,5 und 3,5 pro 10.000 Einwohner (55, 89). Die Mortalitätsrate liegt hier bei vier Prozent, trotz der Möglichkeit, den Patienten ständig überwachen zu können und sofort im Ernstfall intervenieren zu können (89). Als häufigste Auslöser während einer Allgemeinanästhesie werden Muskelrelaxantien beschrieben (55, 89). Aber auch Opiate, Lokalanästhetika und Narkotika sowie zahlreiche weitere Substanzen, die in der Intensivmedizin und Anästhesiologie verwendet werden, können anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen (53, 71, 88, 176, 182).

Zu den häufigsten Auslösern unter den Arzneimitteln gehören weiterhin Antibiotika, wobei Penizilline und Cephalosporine eine besondere Stellung einnehmen, da sie als so genannte Haptene erst noch ein Trägermolekül (z.B. Serumalbumin) brauchen, um als Allergen wirken zu können (66). Acetylsalicylsäure, nicht-steroidale antiinflammatorische Substanzen und Röntgenkontrastmittel lassen sich auch häufig unter den Auslösern finden (19, 76).

Es wird geschätzt, dass nach Verabreichung von Penizillin einer von 10.000 Patienten anaphylaktisch reagiert, wobei es in neun Prozent der Fälle zu einem tödlichen Ausgang kommt. So rechnet man in den USA jährlich mit 100-500 Todesfällen (53). Cephalosporine und neuere β -Lactam-Antibiotika können ebenfalls eine Anaphylaxie hervorrufen. Schätzungen zufolge liegen bei ca. drei bis sieben Prozent der Patienten mit einer Penizillinallergie Kreuzreaktionen gegen ein Cephalosporin vor. Bei Fluorquinolonon liegt die Frequenz anaphylaktischer Reaktionen bei 1,8 bis 23 pro 10 Millionen Behandlungstagen (8).

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) (z.B. Aspirin) und Röntgenkontrastmittel sind häufig für anaphylaktische Reaktionen verantwortlich (früher: pseudo-allergische, anaphylaktoide Reaktionen) (60). Häufig wird kein spezifischer IgE-Antikörper gegen diese Substanzen nachgewiesen (25). In bis zu 50% der Fälle einer Röntgenkontrastmittel-Anaphylaxie zeigt sich ein positiver Hauttest als Zeichen einer IgE-vermittelten Reaktion; bei der Mehrheit der Fälle kann jedoch eine immunologische Überempfindlichkeit nicht nachgewiesen werden (24). Das Wiederholungsrisiko von Patienten, die schon einmal auf Röntgenkontrastmittel reagiert haben, liegt bei 16 - 44%. Der Gebrauch nicht-ionischer Röntgenkontrastmittel konnte das Auftreten anaphylaktoider Reaktionen um ein Drittel senken, dennoch sind weiterhin Fälle von Anaphylaxien mit teilweise tödlichem Ausgang bekannt (26). In den USA wurden 1995 200 bis 800 Todesfälle durch jodhaltige Kontrastmittel beschrieben (53).

Eine weitere wichtige Ursache anaphylaktischer Reaktionen ist die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) oder die Hauttestung mit z.B. Insektengift oder Pollen. Etwa eine von 2,5 Millionen Injektionen endet mit einer tödlichen Anaphylaxie (79).

1.8.2 Insektengifte

Anaphylaxien durch Insektenstiche führen relativ häufig zu schweren Reaktionen mit kardiozirkulatorischem Versagen und daraus resultierendem Kreislaufstillstand als häufigster Todesursache (114, 119). Der Tod tritt im Median 15 Minuten nach dem Stichereignis ein (118). Typische Auslöser anaphylaktischer Reaktionen durch Insektengift sind die Stiche der Tiere der Gattung Hymenoptera, zu denen Bienen, Wespen und Hornissen zählen. Verschiedenen Studien zufolge rufen Hymenopterengifte in 0,5% bis 5% der Bevölkerung schwere allergische Reaktionen hervor (46, 97, 169), und ein Prozent dieser Reaktionen kann lebensbedrohlich werden (53). Es wird jährlich mit etwa 0,1 bis 0,5 Todesfälle pro Millionen Einwohner gerechnet. In Deutschland wird die Anzahl der tödlichen Insektengift-Anaphylaxie auf ca. 10 bis 40 pro Jahr geschätzt (113). Die Dunkelziffer wird jedoch höher vermutet, da es in solchen Fällen schwierig ist, ohne Kenntnis der Umstände die Todesursache zu diagnostizieren (106). In den USA versterben jährlich ca. 40 - 100 Personen durch

Hymenopterenstiche (34, 97). Das Risiko, nach weiteren Insektenstichen erneut anaphylaktisch zu reagieren, liegt bei ca. 50%. Daher wird gerade diesen Patienten eine Hyposensibilisierung empfohlen, denn Studien zeigen, dass Patienten mit Hymenopterengift-Anaphylaxie von einer spezifischen Immuntherapie (SIT) besonders profitieren (111). Ein hohes Risiko für Insektengift-Anaphylaxie zeigen Patienten mit systemischer Mastozytose; einzelnen Fallberichten zufolge besteht bei Patienten mit Mastozytose eine besonders schwere Symptomatik nach dem Stichereignis (23, 30, 80, 133). Es wurden Fälle beschrieben, bei denen Patienten mit Mastozytose und Wespengiftallergie Jahre nach Abbruch der spezifischen Immuntherapie gegen Wespengift durch erneute Stichereignisse an Anaphylaxie verstarben (104).

1.8.3 Nahrungsmittel

Ein häufiger Auslöser anaphylaktischer Reaktionen sind Nahrungsmittel, welche einigen Studien zufolge etwa ein Drittel aller tödlichen Anaphylaxien als Auslöser verursachen (73) und inzwischen weltweit am häufigsten für lebensbedrohliche nicht-tödliche Anaphylaxien in den Notaufnahmen verantwortlich sind (136, 180).

Nahrungsmittelallergien kommen häufiger bei Kindern vor und zeigen in den letzten Jahren eine Zunahme (97). Die häufigsten Nahrungsmittelallergene in der Kindheit sind Erdnuss, Kuhmilch, Hühnerei, Soja, Nüsse und Fisch (76), wobei Milch, Ei und Soja in der zweiten Lebensdekade seltener als Anaphylaxieauslöser werden, eine Erdnuss-, Nuss- und Fischallergie jedoch meist ein Leben lang bestehen bleibt (168). Bei Erwachsenen sind vor allem Erdnüsse, Paranüsse, Fisch, Schalentiere, Soja und Weizen(mehl) die am häufigsten eine Anaphylaxie auslösenden Nahrungsmittelallergene (33, 41, 58, 76, 93, 136, 150).

Die Prävalenz von Nahrungsmittelallergien wird in den USA auf ca. 3,5% - 4% der Bevölkerung geschätzt (149, 151). Die jährliche Inzidenz nahrungsmittelbedingter anaphylaktischer Reaktionen liegt in den USA Schätzungen zufolge bei 7,6 Fällen pro 100.000 (180).

Tödliche Reaktionen durch Nahrungsmittel sind verglichen mit anderen Auslösern eher selten. In den USA versterben groben Hochrechnungen zufolge etwa 100 bis 150 Personen pro Jahr an Nahrungsmittel-induzierter Anaphylaxie (138, 180). Die

Studie von Pumphrey zeigte, dass nach oraler Allergenaufnahme bei Nahrungsmittelallergie bei der Mehrzahl der Fälle der Tod durch Atemwegsobstruktion mit nachfolgendem Atemstillstand eintrat im Vergleich zum Kreislaufstillstand bei Arzneimittel- und Insektengift-Anaphylaxie (118). Auch zeigten alle Patienten mit tödlicher Nahrungsmittel-Anaphylaxie bereits vorab leichtere anaphylaktische (Warn-)Reaktionen (118). Die Zeit von der Aufnahme des Allergens bis zum Beginn der Symptomatik betrug im Median etwa 30 Minuten und ist somit am längsten verglichen mit Reaktionen auf Arzneimittel und Insektenstiche. Die Studien von Pumphrey, Sampson et al., Bock et al. und Sicherer et al. zeigten, dass die wesentlichen auslösenden Nahrungsmittel schwerer Anaphylaxien Erdnüsse, Baumnüsse und Meerestiere waren (12, 118, 138, 150). Die Mehrzahl der tödlichen Anaphylaxie-Fälle ereignete sich nicht zuhause beim Patienten, sondern meist in Restaurants, Bars oder beim „take-away“.

In einigen Fällen löst die Aufnahme von Nahrungsmitteln in Kombination mit körperlicher Anstrengung eine Anaphylaxie aus (147). Die anaphylaktische Reaktion tritt meist innerhalb von zwei bis vier Stunden nach Aufnahme eines bestimmten Nahrungsmittels (häufig Weizen) ein (Nahrungsmittelabhängige Anstrengungsinduzierte Anaphylaxie, Food-dependent-exercise-induced anaphylaxis, FDEIA) (6, 92). Das Nahrungsmittel alleine wird jedoch vertragen. Auch Sport ohne die jeweiligen Lebensmittel ist möglich.

1.8.4 Andere Auslöser

Allergische Reaktionen gegen Naturgummilatelax verlieren in den letzten Jahren an Bedeutung nachdem gepuderte Latexhandschuhe verboten wurden. Zwar sind Typ-I-Allergien mit positivem IgE-Nachweis selten (181), dennoch sollte Naturlatex als möglicher Auslöser einer Anaphylaxie unbekannter Ursache in Betracht gezogen werden. Studien zufolge wurden anaphylaktische Reaktionen nach Kontakt mit Latexhandschuhen während der OP oder nach Kontakt mit einem Latexkatheter während eines Röntgenbreischlucks beschrieben (49, 105). Laut einer englischen Studie über einen 10-Jahres-Zeitraum konnte jedoch kein Todesfall durch eine Latexallergie verbucht werden (118).

Ein weiterer Auslöser anaphylaktischer Reaktionen sind Gras- oder Getreidepollen. Nach Inhalation dieser sind Anaphylaxien mit Larynxödem oder sogar Atemstillstand bekannt (94). Einzelne Fallberichte schildern schwere Anaphylaxien nach Kontakt mit Spermaflüssigkeit (4). Weitere Fremdproteine wie Seren oder Blutprodukte können weitere Auslöser von Anaphylaxien darstellen.

1.9 Risikofaktoren

Risikofaktoren für eine besonders schwere Symptomatik anaphylaktischer Reaktionen sind kardiovaskuläre Erkrankungen, höheres Patientenalter, bestimmte Medikamente (z.B. β -Blocker, ACE-Hemmer), Asthma und körperlicher oder emotionaler Stress (81). Asthmatiker zeigen, vor allem bei bestehender Nahrungsmittelallergie, ein höheres Risiko asthmoider Symptome bei der allergischen Reaktion. Laut Fallberichten von Patienten mit Nahrungsmittelanaphylaxie und tödlichem Ausgang waren alle Patienten Asthmatiker (138). Verschiedenen Studien zufolge zeigten Patienten, die unter einer β -Blocker-Therapie standen, wiederholt besonders schwere und schwierig zu behandelnde anaphylaktische Reaktionen (52, 56, 61, 79, 96, 159, 161, 165). Ebenso scheint es möglich, dass auch ACE (Angiotensin-Converting-Enzyme)-Hemmer den Verlauf einer Anaphylaxie ungünstig beeinflussen können. Durch eine Dauermedikation mit ACE-Hemmern ist eine Hemmung der Kinase II möglich, welche mit dem Angiotensin-Converting-Enzyme identisch ist. Dadurch käme es zu einer etwa 50fach verlängerten Wirkung der Kinine, die durch die anaphylaktische Reaktion sezerniert werden, was den Verlauf der Anaphylaxie verlängern würde (42). In verschiedenen Arbeiten wird berichtet, dass ein erhöhtes Risiko für eine Anaphylaxie als Nebenwirkung während Hymenoptereingift-Hyposensibilisierung und gleichzeitiger Einnahme von ACE-Hemmern vorlag (134, 159).

Bei Patienten, die eine schwere Insektengift-Anaphylaxie mit Bewusstlosigkeit hatten, wurde häufiger (ca. in 25%) eine erhöhte ($> 13,5 \mu\text{g/l}$) basale Mastzelltryptase im Serum nachgewiesen als bei Patienten mit milderer Symptomatik (weniger als 5%) (80, 82, 134). Die meisten dieser Patienten wiesen eine kutane Mastozytose auf, zum Teil mit einer gleichzeitig bestehenden systemischen Mastozytose. So sollten

sowohl eine erhöhte basale Tryptasekonzentration im Serum als auch eine kutane und/oder systemische Mastozytose als Risikofaktoren für schwere Anaphylaxien auf Insektengift berücksichtigt werden (81). In einer anderen Studie wiesen ca. 65% von Patienten mit einer Insektengiftnaphylaxie und Erhöhung der basalen Mastzelltryptase von $> 11,4 \mu\text{g/ml}$ eine systemische Mastozytose auf (14). Die Mastozytose, insbesondere die systemische Mastozytose, ist ein starker Risikofaktor für die Entwicklung von anaphylaktischen Reaktionen (27, 50). Zwischen 22% und 49% erwachsener Patienten mit Mastozytose berichten über eine anaphylaktische Reaktion in der Vorgeschichte (27, 50).

1.10 Diagnostik

Jeder Patient mit einer anaphylaktischen Reaktion in der Krankengeschichte sollte sich einer umfassenden allergologischen Diagnostik unterziehen, mit dem Ziel,

- den Auslöser zu finden,
- den Pathomechanismus zu ermitteln
- und dem Patienten eine akzeptable therapeutische Möglichkeit im Umgang mit seiner Diagnose anzubieten (126).

In der Literatur werden, neben einer sorgfältigen Anamneseerhebung, verschiedene diagnostische Mittel zur Sicherung der Diagnose beschrieben:

- Die Bestimmung der Serumtryptasekonzentration im Reaktionsverlauf
- Hauttests
- In-vitro-Tests, z.B. der Nachweis spezifischer Serum-IgE-Antikörper mittels RAST
- Provokationstests, welche oft das einzige diagnostische Verfahren darstellen, den Auslöser einer Anaphylaxie zu identifizieren (10, 47, 69, 124, 146).

Eine ausführliche und detaillierte Anamnese ist der erste und wichtigste Schritt, die Ursache der Anaphylaxie zu finden und sollte vor den diagnostischen Tests stehen. Direkt im Rahmen einer anaphylaktischen Reaktion kann die Bestimmung der Serumtryptasekonzentration bei der Diagnosestellung hilfreich sein (72). Serumtryptase liegt in zwei Formen vor: während die α -Tryptase kontinuierlich

sezerniert wird, wird die β -Tryptase (reife Form), die in den sekretorischen Mastzellgranula lokalisiert ist, nur bei der Mastzelldegranulation freigesetzt (72, 143). Gemessen wird die Gesamttryptase, so dass eine Erhöhung der basalen Werte einen Hinweis auf eine Mastozytose geben kann und ein plötzlicher Anstieg einen Hinweis auf eine Anaphylaxie (145). Der Tryptasespiegel im Serum kann bereits nach ca. 15 Minuten nach Beginn einer systemischen anaphylaktischen Reaktion ansteigen (39), jedoch wird der Gipfel oft erst nach ein bis zwei Stunden erreicht (145). Daher sollten mehrfache Messungen erfolgen nach ca. 15 Minuten, zwei, vier und sechs Stunden nach Beginn der Anaphylaxie (103). Wenn nur eine Blutentnahme möglich ist, sollte diese nach zwei bis vier Stunden ab Reaktionsbeginn durchgeführt werden.

Die Durchführung von Hauttests oder Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper soll eine IgE-vermittelte allergische Reaktion nachweisen und den spezifischen Auslöser der Anaphylaxie ermitteln. Allergische Anaphylaxie-Auslöser sind häufig Nahrungsmittel, Insektenstiche und bestimmte Arzneimittel (z.B. Penizillin). Bei Arzneimitteln sind diese Tests nur positiv, wenn die Anaphylaxie durch IgE-Antikörper ausgelöst wurde. Weitere in-vitro Tests sind der Basophilenaktivierungstest (BAT), der Histamin-release Test (HRT) und der Leukozytentransformationstest (LTT), die eine spezifische Überempfindlichkeit des Immunsystems nachweisen sollen. Allgemein sind Hauttests sensitiver als In-vitro-Tests und das Mittel der Wahl bei der Suche nach den häufigsten Auslösern der Anaphylaxie (Arzneimittel, wie Penizillin, Nahrungsmittel und Insektenstiche). Hauttests und Provokationstests sollten unter der Aufsicht eines Arztes und in Notfallbereitschaft durchgeführt werden und dabei sollte immer an das Risiko einer Spätreaktion gedacht werden (76).

1.11 Therapie und Prophylaxe

1.11.1 Allgemeine Maßnahmen

Die rechtzeitige Erkennung der Anaphylaxie ist der wichtigste Schritt, um eine geeignete Therapie einleiten zu können (127), wobei sich die Maßnahmen der

Therapie nach der Anamnese (z.B. Auslöser und zeitlicher Verlauf) und der Klinik (Erscheinungsbild und Schweregrad) richten (121-122). Der erste Schritt ist die sofortige Beendigung der Zufuhr des mutmaßlichen Auslösers (127). Des Weiteren erfolgt eine initiale Orientierung über die Vitalfunktionen des Patienten. Liegt eine Grad-IV-Reaktion vor, sollte neben der klassischen ABC-Regel der Reanimation (Atemwege freihalten, Beatmen, Circulation) das als „AAC-Regel“ (Allergen weg, Adrenalin, Cortison) bezeichnete Therapieschema durchgeführt werden (167).

Es muss auf eine geeignete Lagerung des Patienten geachtet werden (flach hinlegen und Beine hoch) (117-118): Fälle sind bekannt, bei denen eine sitzende Lagerung des Patienten mit einem tödlichen Ausgang assoziiert war (116). Hilfe muss herbeigeholt werden, ohne den Patienten unbeobachtet zu lassen (127). Als nächste Maßnahme sollte die Anlage eines venösen, großvolumigen Zugangs sowie die Zufuhr von Volumen (kristalloide Lösungen, z.B. Ringer-Lösung oder physiologische Kochsalzlösung) erfolgen (141, 167). Liegt eine schwere oder persistierende Hypotonie vor, müssen außerdem kolloide Volumenexpander (z.B. HAES) verabreicht werden (48, 90). Wenn die Atemfunktion eingeschränkt ist, muss Sauerstoff (10-15 l/min) gegeben werden. Zeigt sich ein Fortbestehen der Symptomatik bis hin zum Herz- oder Atemstillstand, muss eine sachgemäße Reanimation mit endotrachealer Intubation erfolgen (167).

1.11.2 Medikamentöse Therapie

In der spezifischen medikamentösen Therapie haben sich folgende Substanzen bewährt (128)

1.11.2.1 Antihistaminika

Bei einer rein kutanen Reaktion (Schweregrad I) und stabilem Kreislauf können zunächst H1-Antihistaminika mit sicherer Wirkung verabreicht werden (153, 177) mit anschließendem Zuwarten. In der Akuttherapie der Anaphylaxie sind nur die sedierenden Antihistaminika Dimetinden und Clemastin zur intravenösen Verabreichung zugelassen (128). Zur Prophylaxe anaphylaktischer Reaktionen hat sich eine kombinierte Gabe von H1- und H2-Antagonisten (z.B. Ranitidin) als günstig erwiesen (22).

1.11.2.2 Adrenalin

Adrenalin wirkt über die Stimulation der α -Rezeptoren vasokonstriktorisch und antiödematös sowie über einen β -mimetischen Effekt bronchodilatatorisch, jedoch verbunden mit Tachykardie (86, 100). Seine Wirksamkeit ist in mehreren Studien bewiesen (75-76). Dennoch kann es trotz sachgemäßen Einsatzes nicht für einen Therapieerfolg garantieren; in einigen Fällen sind tödliche Verläufe beschrieben (119).

Bei Patienten ohne venösen Zugang oder außerhalb des Krankenhauses oder der Arztpraxis ist ab Schweregrad II und progredienter kardiovaskulärer Symptomatik die intramuskuläre Injektion von 0,3 – 0,5 mg Adrenalin bei Erwachsenen (bei Kindern 0,1 mg/10 kg KG) in die Außenseite des Oberschenkels die Therapie der ersten Wahl (128). Laut neueren Studien ist die intramuskuläre Applikation schneller wirksam als die subkutane oder inhalative (154-155).

Die intravenöse Applikation ist dem Vollbild des Schocks vorbehalten aufgrund der Gefahr schwerer kardialer Nebenwirkungen (Kammerflimmern, Myokardinfarkt), insbesondere bei Patienten mit bekannter Arrhythmie oder koronarer Herzerkrankung (29, 107, 160). Die i.v.-Gabe soll langsam in einer Lösung von 1:10.000 (1 mg Adrenalin in 10 ml physiologischer Kochsalzlösung) unter minütlicher Kreislauf- und Pulskontrolle verabreicht werden, bei Bedarf mehr (128).

Bei Patienten unter Dauertherapie mit β -Blockern liegt eine verminderte Ansprechbarkeit auf Katecholamine vor (164), so dass eine höhere Dosierung des Adrenalins notwendig ist. In Fallberichten hat sich die zusätzliche Gabe von Glukagon (1 mg i.v.) als günstig gezeigt (183).

1.11.2.3 Glukokortikosteroide

Glukokortikoide sollen über ihren membranstabilisierenden Effekt günstig auf Ödembildung und Bronchokonstriktion wirken, jedoch fehlen systematische Studien zur Wirksamkeit (76). Da die Wirkung erst nach 30 Minuten oder länger eintritt, sollten sie nicht als Monotherapie, sondern zusätzlich zu den anderen Maßnahmen ab Grad II der Anaphylaxie systemisch in einer Dosis von 250 mg bis 1 g Prednisolon i.v. eingesetzt werden (127-128). Es gibt Hinweise, dass der frühe Einsatz von

Glukokortikoiden biphasische („Spätschock“) oder protrahierte Reaktionsverläufe verhindern kann (74, 138).

1.11.3 Prophylaxe

Das wesentliche Prinzip der Prophylaxe besteht in der Identifikation und Meidung des Auslösers (127). Der Patient soll über die Vermeidung der Auslöser, das Erkennen der Symptome und die initiale eigenständige Anwendung des „Notfallsets“ aufgeklärt werden (128). Das Notfallset besteht aus einer Kombination aus H1-Antihistaminikum in Tropfenform, einem Glukokortikoidpräparat in flüssiger Form und einem Adrenalinpräparat zum Inhalieren oder als Autoinjektor, welches immer mitgeführt werden sollte. Außerdem sollte eine Ausstellung eines Allergieausweises erfolgen. Eine spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) ist z.B. bei Insektengiftallergie möglich und sollte durchgeführt werden. Bei rezidivierenden anaphylaktischen Ereignissen müssen regelmäßige Kontrolluntersuchungen stattfinden und evtl. muss eine Dauertherapie mit Antihistaminika eingeleitet werden (128).

1.12 Fragestellung

Anhand der bisher publizierten epidemiologischen Studien zeigt sich, dass anaphylaktische Reaktionen zwar eher selten sind, aber dennoch für die einzelnen Patienten zutiefst beunruhigende und lebensbedrohliche Ereignisse darstellen. Durch die Identifikation des Auslösers in der allergologischen Diagnostik können schwere Verläufe durch erneute Anaphylaxien abgewendet oder verhindert werden.

Die vorliegende Arbeit soll retrospektiv an einem bereits gesehenen Patientenkollektiv, das 2006 die Allergieabteilung der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein besuchte, die Fragen nach der Häufigkeit von Anaphylaxien, deren Auslösern und Schweregraden sowie der erfolgten Diagnostik klären. Bei der durchgeführten diagnostischen Abklärung soll besonders berücksichtigt werden, mit Hilfe welcher diagnostischen Mittel die Diagnose Anaphylaxie gesichert werden konnte und wie häufig kein Auslöser ermittelt werden konnte.

Ziel soll sein, weitere Empfehlungen zur optimalen diagnostischen Versorgung für betroffene Patienten zu geben, die so besser beraten werden können und in Zukunft eine Anaphylaxie gezielter vermeiden können.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Auswertung von Patientenberichten aus der Allergieabteilung

Anhand der bereits durch die Allergieabteilung der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München gesicherten Patientendaten aus dem Jahr 2006 wurden diese nach demographischen und klinischen Parametern ausgewertet soweit aus der Patientendokumentation hervorging, dass die Krankengeschichte eine anaphylaktische Reaktion ab Grad I nach Ring und Messmer (siehe Tabelle 1) aufwies und die klinischen Kriterien der Anaphylaxie erfüllten (60).

Die Sichtung der Patientenberichte erfolgte von Dezember 2007 bis Juni 2009 mit Hilfe des elektronischen Computerarchivs an zwei Computern in der Allergieabteilung. Die einzelnen, nach Nachnamen alphabetisch geordneten eingescannten Allergieberichte der Patienten wurden durchgesehen und jeder Patient mit anaphylaktischen Symptomen erfasst.

2.2 Patienten

270 Patienten (168 weiblich, 102 männlich; Alter 4-86 Jahre, mittleres Alter 43 Jahre), die im Jahr 2006 die Allergieabteilung der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein besuchten, wurden in eine retrospektive Studie aufgenommen mit dem Ziel, verschiedene Auslöser und Schweregrade der Anaphylaxie, deren Häufigkeit sowie deren Diagnostik zu untersuchen.

Die Auswahl der Patienten erfolgte anhand anamnestischer Angaben in den Abschlussberichten aller Patienten, die in der Allergieabteilung im Jahr 2006 gesehen wurden und von denen eine schriftliche Dokumentation vorlag. Dabei wurden die anamnestischen Patientenangaben über das Auftreten verschiedener Symptome bei Anaphylaxie wie z.B. Juckreiz, Urtikaria, Flush, Nausea, Rhinitis, Dyspnoe, Tachykardie, Hypotension, Erbrechen oder Diarrhoe berücksichtigt. Die Einteilung der Diagnosen in „Anaphylaxie“ (n=193, 72,3%), „V.a. Anaphylaxie“ (n=57,

21,3%) und „Ausschluss Anaphylaxie“ (n=17, 6,4%) erfolgte durch die Beurteilung im Abschlussbrief der Allergieabteilung.

Die Daten der so gewonnenen Patienten, die sich für die Studie eigneten, wurden in eine eigens dafür erstellte Variablenliste im SPSS-Programm (SPSS Versionen 15.0 und 17.0) eingegeben.

2.3 Variablen-Tabelle

Die Variablen-Tabelle umfasste 116 einzelne Variablen, nach denen die Daten eines jeden Patienten eingegeben wurden soweit es die Patientendokumentation zuließ. Die Patientennamen wurden alphabetisch geordnet. Ließen sich keine Angaben eines Patienten zu einer Variablen finden, wurde das jeweilige Feld frei gelassen oder mit der Ziffer „9“ gekennzeichnet als „keine Angaben“, „nicht bekannt“ oder „nicht durchgeführt“.

Folgende Tabelle zeigt einen gekürzten Ausschnitt aus der Variablenliste:

Tabelle 3: Variablenliste

Patient	Geschlecht	Geburtsdatum	Anzahl anaphylaktischer Reaktionen	Schweregrad nach Ring & Messmer	Auslöser
VA	1	25.06.1984	1	3	Wespe
MA	0	15.01.1958	3	2	Wespe
FA	0	23.10.1955	2	2	Biene, Wespe
SA	1	11.04.1986	2	1	Novalgin, ASS
MA	1	01.01.1963	1	2	Amoxicillin
AA	0	22.07.1997	1	2	Wespe
MA	1	19.05.1935	2	2	Röntgenkontrastmittel
MA	1	13.02.1973	1	2	Biene
PA	1	10.10.1969	1	2	ASS, Metamizol
AA	1	12.09.1950	1	1	Biene

(Geschlecht: 0 = männlich, 1 = weiblich)

Der Schwerpunkt lag dabei bei den Variablen, die den Auslöser, den Schweregrad und die Diagnostik der Anaphylaxie erfassten.

Die Auslöser wurden in die vier Hauptgruppen „Hymenopterengift“, „Arzneimittel“, „Nahrungsmittel“ und „Kombinationen oder andere Auslöser“ unterteilt.

Der jeweilige Schweregrad einer anaphylaktischen Reaktion wurde entweder anhand der erfolgten Beurteilung durch die Allergieabteilung oder entsprechend der durch den Patienten angegebenen Symptomatik nach der Schweregradskala nach Ring und Messmer (siehe Tabelle 1) (131) festgelegt.

Bei der bereits durchgeführten diagnostischen Abklärung wurden die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper und der Mastzelltryptase sowie die Durchführung von Haut- und Provokationstests betrachtet. Prick- und Intrakutantest wurden unter dem allgemeinen Begriff „Hauttest“ zusammengefasst. „Hymenopterengift“ als Auslöser wurde bei den statistischen Auswertungen der Provokationen nicht miteinbezogen, da zu diagnostischem Zweck keine Provokationen mit Insektengiften durchgeführt werden.

2.4 Hauttestungen

Der Hauttest stellt in der Allergiediagnostik zur Verifizierung einer möglichen Allergie eine unverzichtbare Untersuchungsmethode dar. Unter den verschiedenen zur Verfügung stehenden Hauttests (epikutan: Patchtest, Reibetest, perkutan: Pricktest, Scratchtest, Intrakutantest) wird der Pricktest (englisch skin prick test, SPT) routinemäßig eingesetzt.

Beim Pricktest werden minimale Mengen Allergen mit Hilfe einer Lanzette in die Epidermis eingebracht. Das Allergen verteilt sich um den Einstich im Gewebe, wodurch bei sensibilisierten Patienten eine allergische Immunreaktion (Typ-I-Reaktion) mit der Ausschüttung von Histamin und anderen Mediatoren ausgelöst wird (64). Diese Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren zeigt sich als lokale Quaddel- und Erythembildung, welche, je nach Größe, einem positiven Testergebnis entspricht (57).

Bei der Standard-Technik wird ein Tropfen des Allergens auf die Haut am volaren Unterarm aufgetragen und die Haut durch den Tropfen mittels einer standardisierten Prick-Nadel (Lanzette) angestochen. Bei der Prick-zu-Prick-Methode wird die Prick-Nadel zunächst in das Allergenextrakt eingetaucht bzw. eingestochen und dann die Haut damit geprickt. Sowohl kommerzielle Allergenextrakte als auch frische Allergene (z.B. Nahrungsmittel) werden als Testsubstanzen eingesetzt.

Auf den Pricktestbögen der Allergieabteilung wurde eine Quaddel mit einem Durchmesser größer 3 mm mit einem begleitenden Erythem größer 5 mm als positives Ergebnis gewertet bei positiver Positivkontrolle mit 0,1% Histamin und negativer Negativkontrolle mit 0,9% NaCl.

Das Testprinzip des Intrakutantests entspricht im Wesentlichen dem des Pricktests, jedoch wird hier das Allergen in die Dermis gespritzt. Da hierbei ein größeres Volumen appliziert wird, werden geringere Allergenkonzentrationen verwendet. Das Einbringen des Allergens in die Haut erfolgt über eine streng intrakutane Injektion von 30 – 50 µl verdünnter Allergenlösung mit einer Tuberkulinspritze. Für eine adäquate Ablesung werden ebenfalls eine Positivkontrolle mit Histamin sowie eine Negativkontrolle mit NaCl durchgeführt (135).

2.5 Bestimmung der Mastzelltryptase und von gesamten und spezifischen IgE-Konzentrationen im Serum

Die Messung der basalen Mastzelltryptasekonzentrationen als Hinweis für eine Mastozytose und andere Mastzellerkrankungen und die Messung von Gesamt- sowie spezifischen IgE-Konzentrationen im Patientenserum erfolgte in vitro durch das Immuno-CAP-System als Fluoroenzymeimmunoassay. Anti-Tryptase, die kovalent an das Immuno-CAP gebunden ist, reagiert mit der Serumtryptase der Patientenproben. Nach dem Waschgang werden Enzym-markierte Antikörper gegen die Serumtryptase dazugegeben, damit sich ein Komplex bildet. Nach der Inkubation und dem Abwaschen der ungebundenen Enzym-Anti-Tryptase wird der gebundene Komplex in einer Entwicklerlösung inkubiert. Anschließend wird die Fluoreszenz des Eluats gemessen und mit Hilfe einer Eichkurve in Konzentrationen umgerechnet. Analog dazu wurden die Gesamt- und spezifischen IgE-Konzentrationen bestimmt.

Das spezifische IgE wurde ab einem Wert von 0,35 kU/l als positiv gewertet. Eine Erhöhung der Mastzelltryptase lag ab einem Wert von über 11,4 µg/l vor.

2.5.1 Nachbestimmung der Mastzelltryptase und des Gesamt-IgEs

Bei 169 Patienten fehlten Angaben zur Mastzelltryptase, bei 31 Patienten zum Gesamt- und spezifischen IgE. Bis auf fünf Patienten, zu denen das Serum fehlte, konnte bei den restlichen 164 Patienten die Serumtryptase mit Hilfe des ImmunoCAP-Systems der Firma Phadia AB, Freiburg, durch das Allergielabor nachbestimmt werden.

Bei 14 Patienten konnte nachträglich das Gesamt-IgE ebenfalls durch das ImmunoCAP-System von Phadia AB, Freiburg, ermittelt werden. Von 17 Patienten konnten die fehlenden IgE-Werte nicht nachbestimmt werden, da sie nicht im SAP-System erfasst waren oder die IgE-Bestimmung nicht im hauseigenen Allergielabor erfolgte.

2.6 Provokationstestungen

Die doppelblinde, plazebokontrolliert durchgeführte orale Provokation (doubleblind placebo-controlled food-challenge, DBPCFC) gilt insbesondere bei der Diagnostik von Nahrungsmittelallergien als Goldstandard (2, 11, 13, 91, 102, 137). Durch dieses Testverfahren kann unabhängig von subjektiven Faktoren die klinische Aktualität von vorhandenen Sensibilisierungen oder vermeintlich beobachteten Symptomen objektiviert und gesichert werden (99). Bei Patienten mit einer eindeutigen zweifelsfreien Anaphylaxie auf Nahrungsmittel oder andere Auslöser (z.B. Arzneimittel) wird in der Regel keine orale Provokationstestung durchgeführt (3, 85). In der Regel werden die oralen Provokationen bei liegendem intravenösem Zugang in Notfallbereitschaft durchgeführt. Systemische Glukokortikoide und Antihistaminika sollten mindestens 72 Stunden vorher abgesetzt werden. Die zu provozierenden Substanzen werden dem Patienten in steigender Menge bzw. Konzentration verabreicht in einem ausgewogenen Verhältnis von Plazebo- zu Verumepisoden (mindestens 1 zu 2), wobei die Gesamtdosis in etwa der durchschnittlichen täglichen Einnahme von Nahrungsmitteln bzw. der durchschnittlichen Medikamentendosis von

Arzneimitteln entspricht. Die Beobachtungsdauer beträgt bei erwarteten Frühreaktionen 24 Stunden und bei möglichen Spätreaktionen (bei atopischem Ekzem) mindestens 48 Stunden (99).

Die subkutane Provokationstestung dient insbesondere dem Nachweis von allergischen Reaktionen auf subkutan applizierte Medikamente (z.B. Lokalanästhetika). Das verdächtige Medikament wird unter ärztlicher Überwachung bei liegendem intravenösem Zugang und in Notfallbereitschaft in steigender Menge bzw. Konzentration unter die Haut injiziert. Die Auswertung erfolgt nach 20 Minuten und wird nach Auftreten von Quaddeln und begleitendem Erythem sowie nach Allgemeinsymptomen vorgenommen.

2.7 Statistische Analyse

Die Datenanalyse und die statistische Auswertung erfolgten unter Anwendung der Programme „SPSS Version 17.0 und PASW 18.0 für Windows“ und „Microsoft Excel für Windows XP“.

Für die Beschreibung des Patientengutes sowie der Häufigkeiten verschiedener Variablen wurden jeweils die absolute Anzahl der Patienten sowie die Prozentzahl, bezogen auf das jeweilige Kollektiv, angegeben.

Für quantitative Daten wurden bei der deskriptiven Statistik Mittelwert, Median und Standardabweichung ermittelt.

Qualitative Größen wurden durch ihre Häufigkeitsverteilungen und Anzahlen angegeben.

Für die statistische Korrelation wurden für quantitative Analysen der Mann-Whitney U-Test und für qualitative Analysen der Chi Quadrat-Test sowie der exakte Test nach Fisher angewendet, wenn die Anzahl eines Feldes einer Vielfeldertafel kleiner als fünf war. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikanter Unterschied betrachtet.

3 ERGEBNISSE

3.1 Auswertung des Patientenguts

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Von 8602 Patienten, die in der Allergieabteilung zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2006 vorstellig waren, davon 5614 Patienten auf der Seite für die Abklärung von Sofortreaktionen (Intrakutanseite), konnten 270 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, die anamnestische Kriterien der Anaphylaxie erfüllten und von denen ausreichende Dokumentationen vorlagen (4,8%). 168 Patienten (62,2%) waren weiblich, 102 männlich (37,8%) (Abb. 1). Das Alter zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Allergieabteilung lag zwischen 4 und 86 Jahren mit einem Mittelwert von 43,4 Jahren und einem Median von 44 Jahren. Bezüglich der Altersverteilung bestand kein Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Patienten (Abb. 2).

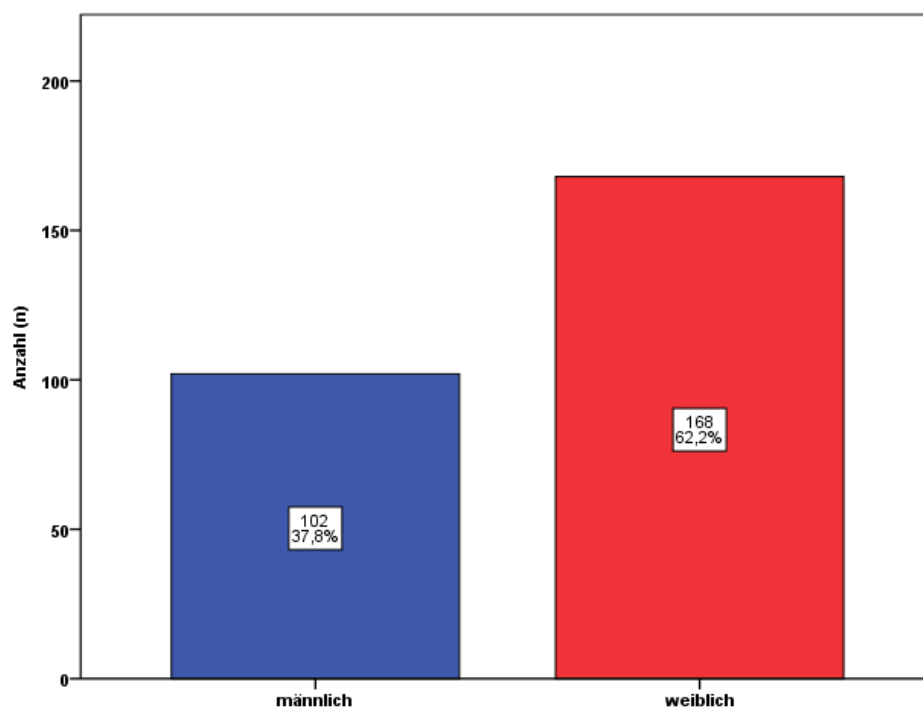


Abbildung 1: Geschlechtsverteilung der Patienten mit Anaphylaxie

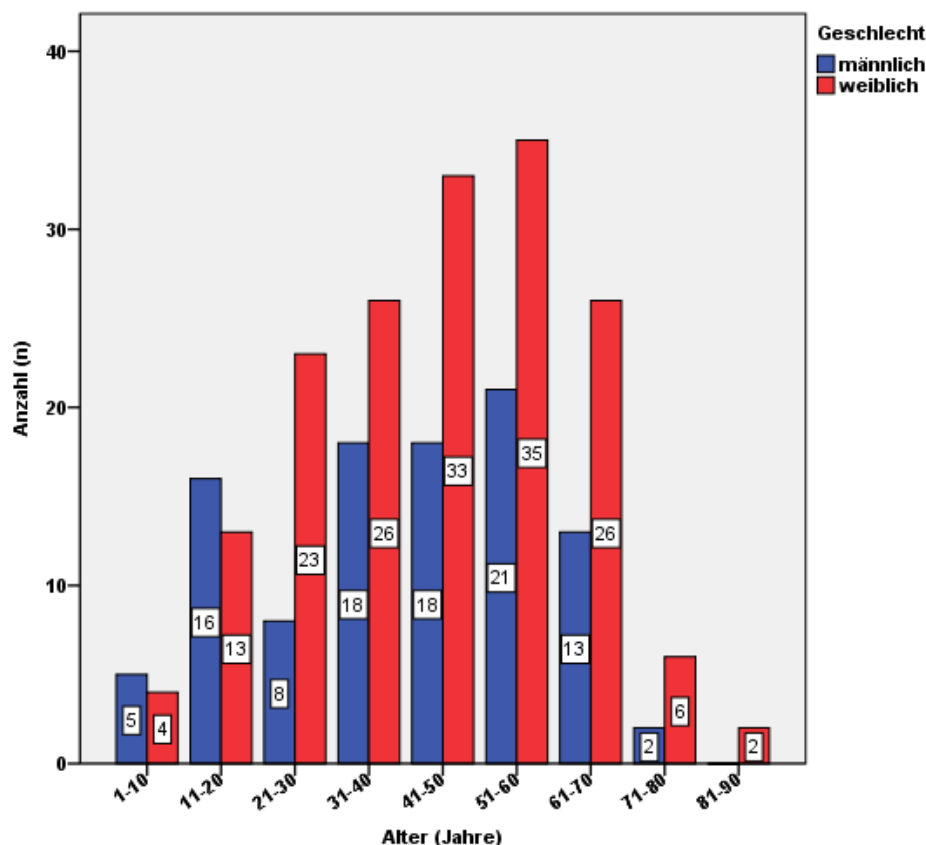


Abbildung 2: Geschlechtsspezifische Altersverteilung der Patienten mit Anaphylaxie

3.1.2 Angeschuldigte Auslöser der Anaphylaxie

Alle von den Patienten in der Anamnese genannten vermuteten Auslöser zeigt Anhang V.1 (S.128). Diese durch die Patienten angegebenen Auslöser der Anaphylaxie wurden in die vier Hauptgruppen „Hymenopteren gift“, „Arzneimittel“, „Nahrungsmittel“ und „Kombinationen oder andere Auslöser“ eingeteilt (Abb. 3). Die Gruppe der Hymenopteren gift (hauptsächlich bestehend aus Bienen- und/oder Wespen gift, siehe Tab. 4) nahm den größten Platz als Auslöser ein bei 160 Patienten (59,3%). An zweiter Stelle der angeschuldigten Auslöser standen Arzneimittel bei 57 Patienten (21,1%). Eine Übersicht über die durch die Patienten in der Anamnese angegebenen vermuteten Arzneimittel erfolgt unter Anhang V.2 (S.131). Die Gruppen „Nahrungsmittel“ und „Kombinationen oder andere Auslöser“ wurden ungefähr gleich häufig als Auslöser angegeben mit 10,0% für die „Nahrungsmittel“ (27 Patienten) und 9,6% für „Kombinationen oder andere Auslöser“ (26 Patienten). Eine Übersicht über die Gruppe „Nahrungsmittel“ als vermutete Auslöser in der

Anamnese zeigt Anhang V.3 (S.132). Eine Aufschlüsselung der Gruppe „Kombinationen oder andere Auslöser“ zeigt die Tabelle Nr. 5. Hierbei wurde am häufigsten eine Kombination aus Arznei- und Nahrungsmittelaufnahme genannt (n=10, 38,5%). Bei den einzelnen Kombinationen „Hymenopterengift + Arzneimittel“ (n=4), „Hymenopterengift + Nahrungsmittel“ (n=1), „Arzneimittel + Nahrungsmittel“ (n=10) und „Naturlatex + Arzneimittel + Nahrungsmittel“ (n=1) konnte aufgrund fehlender Primärdaten und unspezifischer anamnestischer Angaben der Patienten, welche die einzelnen Auslöser gleichzeitig nannten oder auch eine Festhaltung aller Faktoren zur gleichen Zeit auf dem Anamnesebogen erfolgte, nicht der exakte zeitliche Zusammenhang der einzelnen Faktoren eruiert werden. Daher wurde diese Gruppe der Auslöser als „Kombinationen oder andere Auslöser“ bezeichnet. Unter Punkt „4.13 Limitationen“ wird ausführlich auf diese Problematik eingegangen. Ein Beispiel dafür ist, dass ein Patient, der in die Untergruppe „Hymenopterengift + Nahrungsmittel“ (n=1) fällt, in der Anamnese sowohl „Wespe“ als auch „Nahrungsmittel (Fisch)“ als Auslöser der anaphylaktischen Reaktion angab, jedoch sonst keine näheren Angaben wie beispielsweise zum dazwischen liegenden Zeitintervall machte. Er gab auch keine exakte Bezeichnung des Nahrungsmittels an, sondern nannte zusätzlich zur Wespe ein „Nahrungsmittel“ als Auslöser, welches er als „Fisch“ bezeichnete, ohne dies weiter zu spezifizieren. Analog zu diesem Fall erfolgte so jeweils die Bezeichnung „Kombination“; dieses Problem der Unklarheit trifft auf den Großteil dieser Kombinationen zu. Bei jedoch insgesamt sieben Patienten in dieser Auslösergruppe „Kombinationen oder andere Auslöser“ bestanden eindeutige anamnestische Hinweise auf Verdacht auf eine Summationsanaphylaxie, worauf unter Punkt 3.3 gesondert eingegangen wird.

Das nachfolgende Diagramm stellt die Patientenzahlen mit den jeweiligen Auslösern der Anaphylaxie dar.

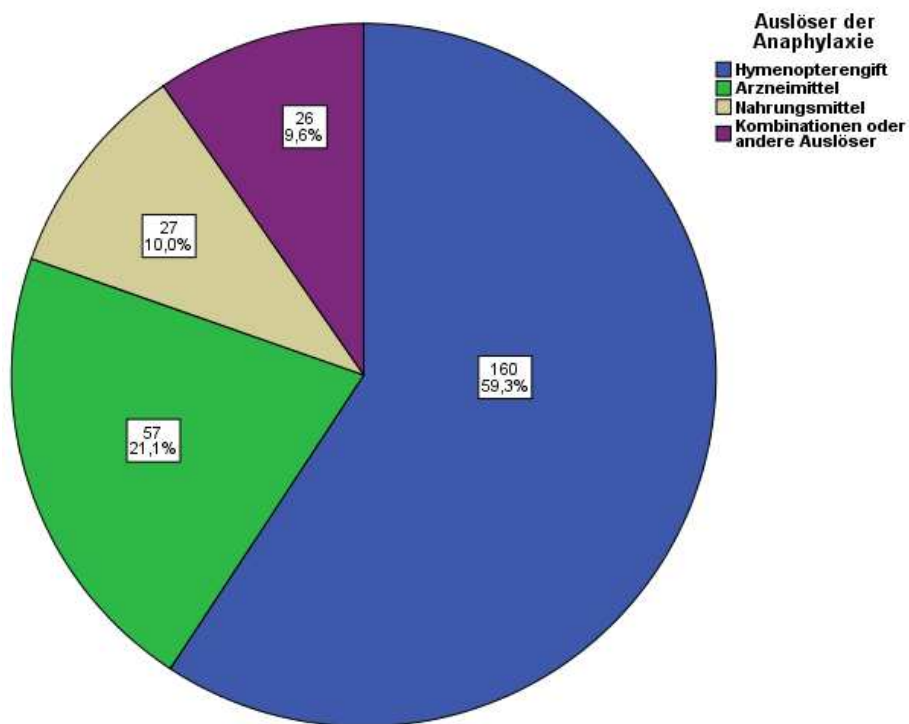


Abbildung 3: Verteilung der angeschuldigten Auslöser der Anaphylaxie

Tabelle 4: Aufteilung des Auslösers „Hymenopteringift“

Auslöser	Anzahl (n)	Relative Häufigkeit (Prozent)
Biene	28	17,5
Wespe	85	53,1
Hornisse	4	2,5
Biene und Wespe	8	5,0
Biene oder Hornisse	1	0,6
Wespe oder Hornisse	2	1,3
Biene oder Bremse	1	0,6
Wespe oder Mücke	1	0,6
unklar Biene oder Wespe	28	17,5
unklar Biene, Wespe oder Hornisse	2	1,3
Gesamt	160	100

Tabelle 5: Aufteilung des Auslösers „Kombinationen oder andere Auslöser“

Kombinationen oder andere Auslöser	Anzahl (n)	Relative Häufigkeit (Prozent)
Tierepithel	1	3,8
Anstrengung	2	7,7
Auslöser unbekannt	5	19,2
Hymenopteringift + Arzneimittel	4	15,4
Hymenopteringift + Nahrungsmittel	1	3,8
Arzneimittel + Nahrungsmittel	10	38,5
Nahrungsmittel + Anstrengung	2	7,7
Naturlatex + Arzneimittel + Nahrungsmittel	1	3,8
Gesamt	26	100

3.1.2.1 Auslöser der Anaphylaxie im Vergleich mit dem Geschlecht

Den größten Anteil als Auslöser hatten bei den insgesamt 102 männlichen Patienten die Hymenoptereingifte in 74,5% der Fälle (76 Patienten). Die restlichen Auslöser verteilten sich unter den Männern ohne große Unterschiede, wobei „Nahrungsmittel“ in 10,8% der Fälle etwas häufiger angegeben wurden als „Arzneimittel“ (6,9%) und „Kombinationen oder andere Auslöser“ (7,8%). Von den 168 Patientinnen gaben die Hälfte „Hymenoptereingift“ als Auslöser an. Über die Hälfte der restlichen Patientinnen (n=50, 29,8%) nannten „Arzneimittel“ als Auslöser, welche im Vergleich mit den männlichen Patienten bei diesen einen eher geringeren Stellenwert einnahmen (n=7, 6,9%). Es bestand hier ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$) zwischen dem Auslöser im Vergleich mit dem Geschlecht.

Tabelle 6: Auslöser der Anaphylaxie im Vergleich mit dem Geschlecht

Geschlecht		Hymenoptereingift	Arzneimittel	Nahrungsmittel	Kombinationen oder andere Auslöser	Gesamt
männlich	n	76	7	11	8	102
	%	74,5	6,9	10,8	7,8	100
weiblich	n	84	50	16	18	168
	%	50	29,8	9,5	10,7	100

3.1.2.2 Auslöser der Anaphylaxie im Vergleich mit dem Alter

In allen Altersgruppen bis auf die zwei Patienten über 80 Jahre waren Hymenoptereingifte häufige Auslöser (siehe Tab. 7). Bis auf Kinder bis zehn Jahre, bei denen keine Arzneimittel als Auslöser verdächtigt wurden, fanden sich in allen übrigen Altersgruppen auch „Arzneimittel“, „Nahrungsmittel“ sowie „Kombinationen oder andere Auslöser“ als vermutete Ursache für die Anaphylaxie. Bei den Kindern bis zehn Jahre (n=9), die in der Allergieabteilung betreut wurden, waren Hymenoptereingifte mit 78% die häufigsten genannten Auslöser. Innerhalb der Patientengruppe zwischen 21 bis 30 Jahren (n=31) war der Anteil „Nahrungsmittel“ als Auslöser mit 29% am größten im Vergleich zu den übrigen Altersgruppen. Im mittleren Alter (41-50 Jahre) (n=51) wurden, verglichen mit den anderen Altersklassen, häufiger Arzneimittel als Auslöser angegeben (27,5%). Die Hymenoptereingifte waren in allen Altersstufen am häufigsten vertreten bis auf die 81- bis 90-Jährigen, bei denen weder diese noch Nahrungsmittel als Auslöser eine Rolle spielten.

Tabelle 7: Auslöser der Anaphylaxie Anaphylaxie im Vergleich mit dem Alter

Alter		Hymenoptereingift	Arzneimittel	Nahrungsmittel	Kombinationen oder andere Auslöser	Gesamt
1-10	n	7	0	1	1	9
	%	77,8	0	11,1	11,1	100
11-20	n	23	3	2	1	29
	%	79,3	10,3	6,9	3,4	100
21-30	n	14	6	9	2	31
	%	45,2	19,4	29	6,5	100
31-40	n	27	8	4	5	44
	%	61,4	18,2	9,1	11,4	100
41-50	n	31	14	2	4	51
	%	60,8	27,5	3,9	7,8	100
51-60	n	34	11	3	8	56
	%	60,7	19,6	5,4	14,3	100
61-70	n	20	11	5	3	39
	%	51,3	28,2	12,8	7,7	100
71-80	n	3	3	1	1	8
	%	37,5	37,5	12,5	12,5	100
81-90	n	0	1	0	1	2
	%	0	50	0	50	100

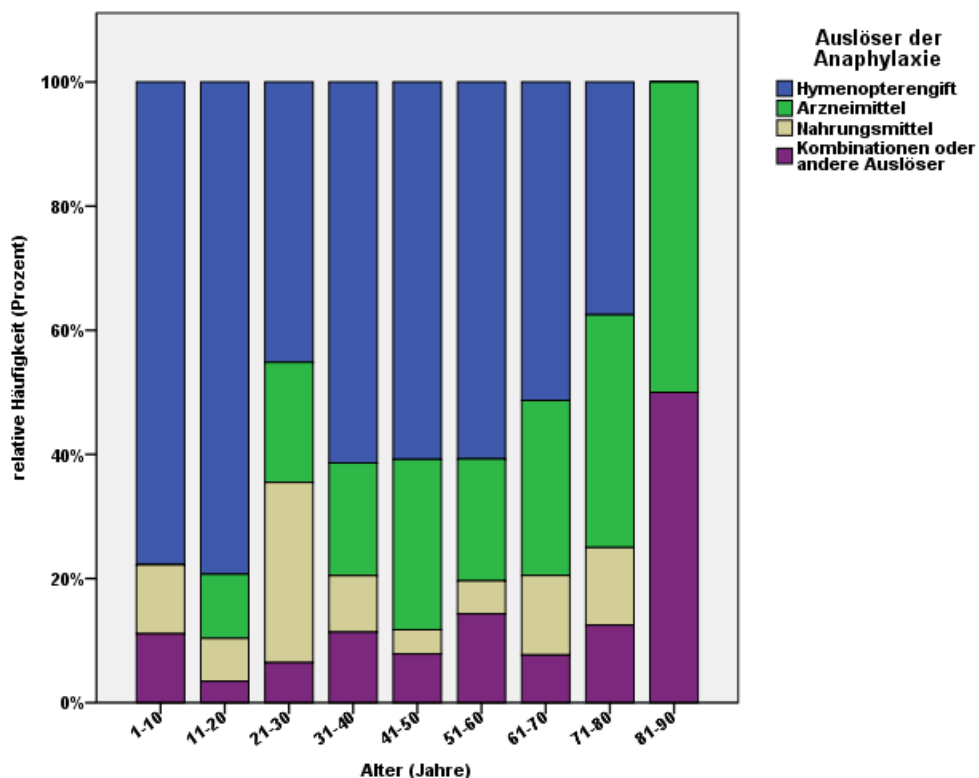


Abbildung 4: Auslöser der Anaphylaxie im Altersvergleich

3.1.3 Vorliegen einer Atopie

Während bei über der Hälfte aller Patienten (n=145) keine Hinweise auf eine atopische Erkrankung in der Anamnese vorlagen, konnten bei 103 Patienten Angaben zum Vorliegen eines atopischen Ekzems, einer allergischen Rhinokonjunktivitis und/oder eines allergischen Asthma bronchiale gefunden werden. Bei 20 Patienten war es nicht bekannt, ob sie eine Atopie aufwiesen oder nicht (Tab. 8).

Tabelle 8: Vorliegen einer atopischen Erkrankung

Atopie	Anzahl (n)	Relative Häufigkeit (Prozent)
Nein	145	54,1
Atopisches Ekzem, allergische Rhinokonjunktivitis und/oder Asthma bronchiale	103	38,4
Nicht bekannt	20	7,5
Gesamt	268	100

3.1.3.1 Vorliegen einer Atopie im Vergleich mit den Auslösern

In Bezug auf die einzelnen Auslöser verteilte sich die Prävalenz der Atopie wie folgt: 49 von 160 (30,6%) bei den Hymenoptereingiften, 23 von 57 (40,4%) bei den Arzneimitteln, 18 von 27 (66,7%) bei den Nahrungsmitteln und 13 von 26 (50%) bei „Kombinationen oder andere Auslöser“.

In der folgenden Tabelle (Tab. 9) wird die Atopiehäufigkeit in Abhängigkeit von den einzelnen Auslösergruppen beschrieben. Unter den Patienten mit „Nahrungsmittel“ als verdächtigen Auslöser zeigte sich häufiger das Vorliegen einer Atopie (n=18, 78,3%) als keine Atopie (n=5, 21,7%). Patienten mit Hymenoptereingift als Auslöser hingegen wiesen häufiger keine Atopie auf (n=100, 67,1%). Es bestand ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,0001$) zwischen dem Vorliegen einer Atopie und den Auslösern „Nahrungsmittel“ und „Hymenoptereingift“.

Patienten der Auslöser-Gruppen „Hymenoptereingift“ (69%), „Arzneimittel“ (18,6%) und „Kombinationen oder andere Auslöser“ (9%) wiesen im Vergleich zu den Patienten mit „Nahrungsmittel“ (3,4%) als Auslöser häufiger keine Atopie auf als Erkrankungen des atopischen Formenkreises. Patienten mit Atopie (n=18) hatten ca. dreimal so häufig „Nahrungsmittel“ als Auslöser als Patienten ohne Atopie (n=5).

Tabelle 9: Atopiehäufigkeit in Abhängigkeit vom Auslöser

Auslöser		Keine Atopie	Atopie	Gesamt
Hymenopterengift	n	100	49	149
	%	67,1	32,9	100
	%	69	47,6	60,1
Arzneimittel	n	27	23	50
	%	54	46	100
	%	18,6	22,3	20,2
Nahrungsmittel	n	5	18	23
	%	21,7	78,3	100
	%	3,4	17,5	9,3
Kombinationen oder andere Auslöser	n	13	13	26
	%	50	50	100
	%	9	12,6	10,5
Gesamt	n	145	103	248
	%	58,5	41,5	100
	%	100	100	100

3.1.4 Vorliegen einer Urtikaria im Vergleich mit den Auslösern

Aus den Angaben in der Anamnese ließen sich 33 Patienten (12,4%) mit einer chronischen Urtikaria finden. 233 Patienten (86,3%) wiesen keine Urtikaria auf und bei einem Patienten (0,4%) blieb es unbekannt, ob eine Urtikaria vorlag oder nicht. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,0001$) bezüglich der Häufigkeit der Urtikaria in Bezug auf den vermuteten Auslöser der Anaphylaxie. Patienten mit Urtikaria verteilten sich häufiger auf die Auslöser „Arzneimittel“ (n=9, 27,3%), „Nahrungsmittel“ (n=9, 27,3%) und „Kombinationen oder andere Auslöser“ (n=9, 27,3%) als auf „Hymenopterengift“ als Auslöser (n=6, 18,2%).

Tabelle 10: Urtikariahäufigkeit in Abhängigkeit vom Auslöser

Auslöser		Keine Urtikaria	Urtikaria	Gesamt
Hymenoptereingift	n	151	6	157
	%	64,8	18,2	59
Arzneimittel	n	47	9	56
	%	20,2	27,3	21,1
Nahrungsmittel	n	18	9	27
	%	7,7	27,3	10,2
Kombinationen oder andere Auslöser	n	17	9	26
	%	7,3	27,3	9,8
Gesamt	n	233	33	266
	%	100	100	100

3.1.5 Schweregrad der Anaphylaxie

Folgende Darstellung zeigt die Verteilung der Schweregrade der Anaphylaxie, welche nach der Einteilung nach Ring und Messmer festgelegt wurden (siehe Tabelle 1). Bei etwas über der Hälfte der Patienten (51,2%) lagen milde Allgemeinreaktionen vor (Schweregrad II). In 32,2% der Fälle (n=83) wurden Symptome des Schweregrad I angegeben. 15,9% der Patienten (n=41) erlebten schwere anaphylaktische Reaktionen (Schweregrad III) und zwei Patienten (0,8%) mussten reanimiert werden (Schweregrad IV).

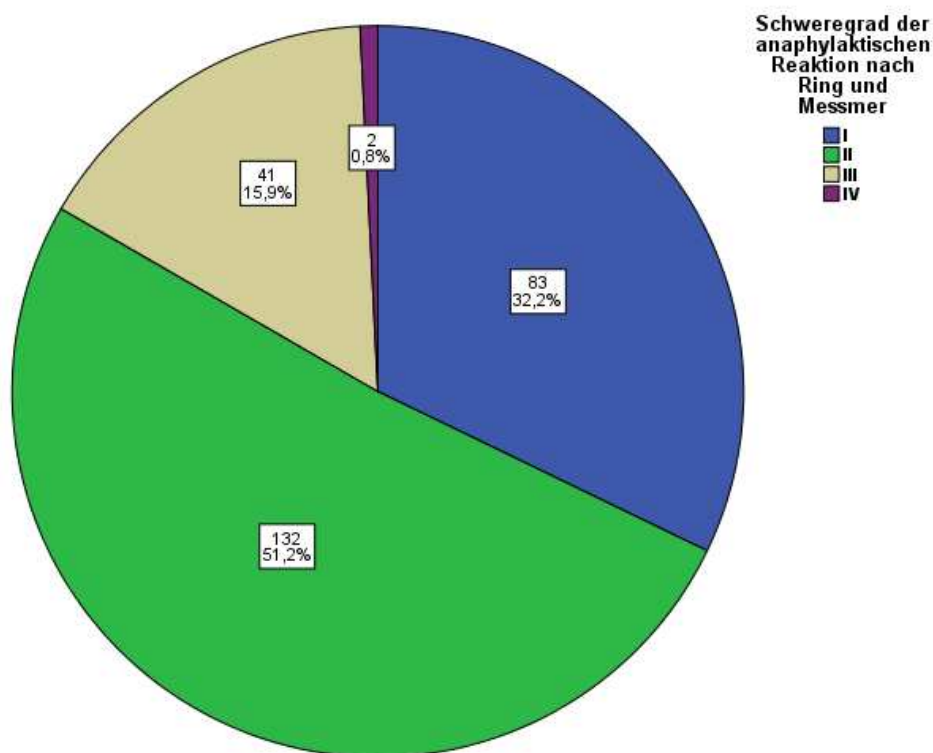


Abbildung 5: Schweregrad der Anaphylaxie

3.1.5.1 Schweregrad der Anaphylaxie im Vergleich mit dem Geschlecht

Zunächst wurde der Schweregrad der Anaphylaxie in Abhängigkeit von dem Geschlecht analysiert. Da der Schweregrad II nach Ring und Messmer allgemein unter allen Patienten am häufigsten vertreten war, lag dieser auch ungefähr jeweils zur Hälfte innerhalb des weiblichen (52,2%, n=84) bzw. männlichen (49,5%, n=48) Geschlechts vor (Tab 11). Bei den restlichen Schweregraden ergaben sich ebenfalls keine großen Unterschiede zwischen Patientinnen und Patienten. Die rein kutanen Reaktionen (Schweregrad I) wurden sowohl von den weiblichen (29,8%, n=48) als auch von den männlichen (36,1%, n=35) Patienten am zweithäufigsten angegeben. Jeweils ein Patient wurde sowohl bei den Frauen (0,6%) als auch bei den Männern (1,0%) reanimiert (Tab. 11).

Bei der Geschlechtsverteilung je nach Schweregrad der Anaphylaxie fanden sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,7$) (Abb. 6).

Tabelle 11: Schweregrad der Anaphylaxie in Abhängigkeit von dem Geschlecht

Geschlecht		Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion nach Ring und Messmer				Gesamt
		I	II	III	IV	
männlich	n	35	48	13	1	97
	%	36,1	49,5	13,4	1	100
weiblich	n	48	84	28	1	161
	%	29,8	52,2	17,4	0,6	100

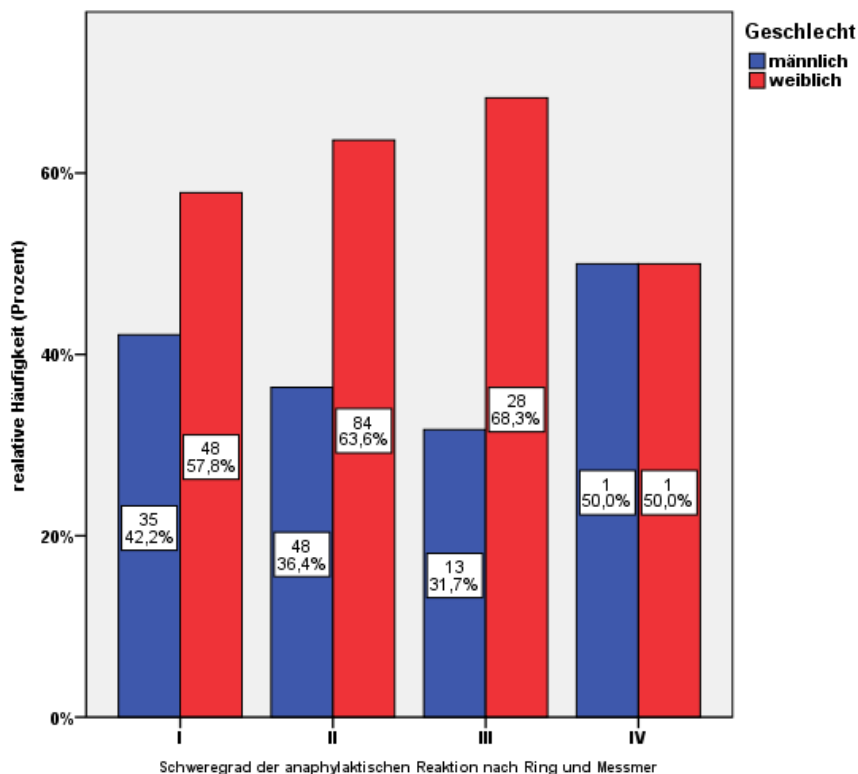


Abbildung 6: Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit von dem Schweregrad der Anaphylaxie

3.1.5.2 Schweregrad der Anaphylaxie im Vergleich mit dem Alter

Kinder bis zehn Jahre wiesen keine schweren bzw. schwersten (Grad III und IV) anaphylaktischen Reaktionen auf. Bis auf die Patienten im höheren Alter (71-80 und 81-90) waren in den anderen Altersgruppen die Symptome des Schweregrad II nach Ring und Messmer die am häufigsten genannten. Unter den Patienten zwischen 81 und 90 Jahre befand sich keiner mit einer milden Allgemeinreaktion (Grad II), jedoch die Hälfte zeigte einen hohen Schweregrad (III). Die älteren Patienten in den Altersstufen 71-80 und 81-90 wiesen vor allem eine kutane Symptomatik (Grad I) mit zu jeweils 50% auf. In den mittleren Altersklassen (31-40 und 51-60) traten vermehrt Symptome schwerer Anaphylaxie (Grad III) auf im Vergleich zu den übrigen Altersklassen (außer 81-90). Die zwei Fälle mit schwerster Anaphylaxie (Grad IV) verteilten sich innerhalb der jüngeren Patienten zwischen 21 und 30 Jahre und innerhalb der 51- bis 60-Jährigen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den Schweregraden im Vergleich mit den Altersgruppen (p=0,6).

Tabelle 12: Schweregrad der Anaphylaxie im Vergleich mit dem Alter

		Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion nach Ring und Messmer				
Alter		I	II	III	IV	Gesamt
1-10	n	2	6	0	0	8
	%	25	75	0	0	100
10-20	n	11	12	2	0	25
	%	44	48	8	0	100
21-30	n	11	14	3	1	29
	%	37,9	48,3	10,3	3,4	100
31-40	n	13	18	11	0	42
	%	31	42,9	26,2	0	100
41-50	n	12	33	6	0	51
	%	23,5	64,7	11,8	0	100
51-60	n	16	27	12	1	56
	%	28,6	48,2	21,4	1,8	100
61-70	n	13	19	5	0	37
	%	35,1	51,4	13,5	0	100
71-80	n	4	3	1	0	8
	%	50	37,5	12,5	0	100
81-90	n	1	0	1	0	2
	%	50	0	50	0	100

3.1.6 Auslöser und Schweregrad der Anaphylaxie im Vergleich

In allen Auslösergruppen der anaphylaktischen Reaktionen wurden milde Allgemeinreaktionen (Grad II) am häufigsten genannt in jeweils ungefähr der Hälfte der Fälle bis auf die Gruppe „Kombinationen oder andere Auslöser“. Innerhalb dieser 26 Patienten wurde fast genauso häufig eine schwere Symptomatik der Anaphylaxie angegeben (n=9, 34,6%: Grad III) wie auch eine leichte Allgemeinreaktion (n=10, 38,5%: Grad II). Vergleicht man diese Gruppe mit den übrigen Auslösern, kam es hier öfter zu schweren Reaktionen (Grad III). Patienten mit „Arzneimittel“ als Auslöser (n=57) hatten ebenfalls häufiger Reaktionen des Schweregrad III (19,3%) als diejenigen mit „Hymenopteregift“ und „Nahrungsmittel“ als Auslöser. Es zeigte sich hier jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion in Abhängigkeit von den Auslösern (p=0,3). Bei den zwei

Patienten (1,3%) mit reanimationspflichtiger Anaphylaxie (Grad IV) wurde diese durch Hymenopterengift ausgelöst.

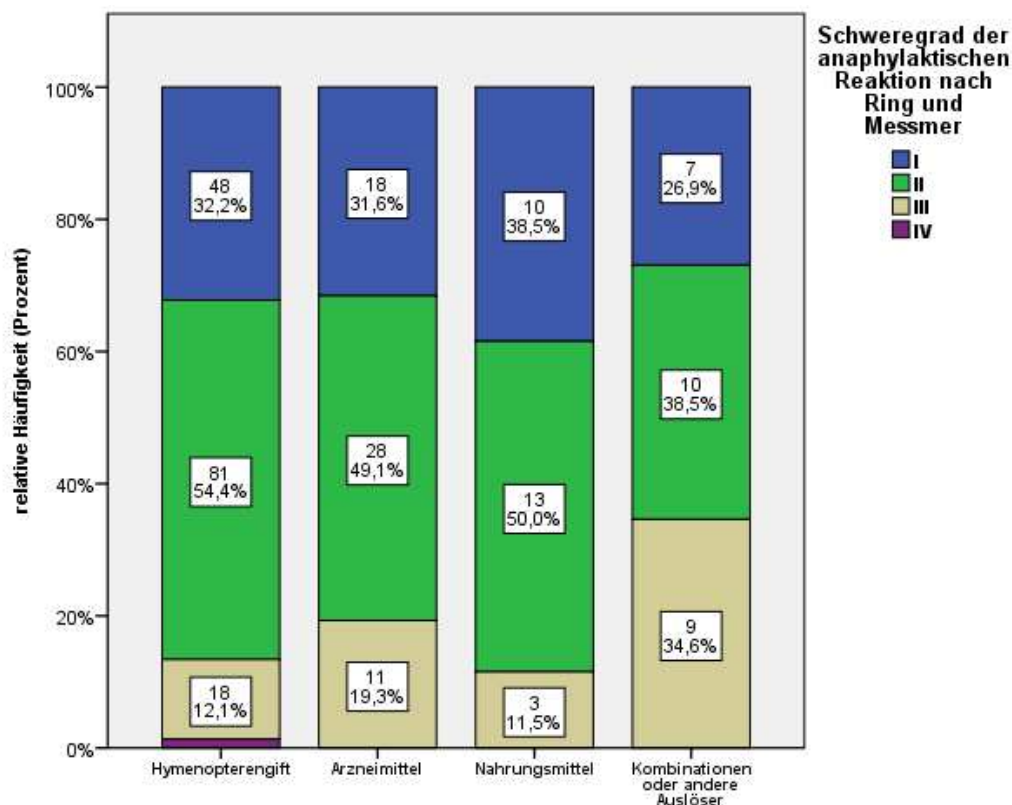


Abbildung 7: Schweregrad der Anaphylaxie in Abhängigkeit vom Auslöser

3.1.7 Anamnestisch angegebene Arzneimittel als Auslöser der Anaphylaxie

Innerhalb der 57 Patienten mit Arzneimittel-Einnahme als Auslöser der Anaphylaxie wurde unterteilt in verschiedene Arzneimittel-Klassen, insbesondere in „Antibiotika“, „Analgetika“ und „Lokalanästhetika“ sowie in Kombinationen dieser Klassen. Des Weiteren fand noch eine Einteilung in „Kontrastmittel“ und „andere Arzneimittel“ statt, welche nicht unter die oben genannten Medikamente fielen. Bei dieser Einteilung wurden die als verdächtig vom Patienten angegebenen Arzneimittel, welche eine Anaphylaxie auslösten, je Patient betrachtet. Dies bedeutet, dass mehrere Medikamente aus der gleichen Arzneimittelgruppe bzw. die Nennung unterschiedlicher Arzneimittel-Klassen zusammen als ein Auslöser der Anaphylaxie angesehen wurden; d.h. eine anaphylaktische Reaktion wurde durch verschiedene

mögliche medikamentöse Auslöser hervorgerufen. Hier wurde analog zu der Einteilung in die Auslösergruppe „Kombinationen oder andere Auslöser“ vorgegangen; denn auch hier stellte sich die Problematik der unzureichenden anamnestischen Primärdaten, worauf unter Punkt „4.13 Limitationen“ ausführlicher eingegangen wird. Die genaue Nennung der verschiedenen Arzneimittel innerhalb der Unterklassen war somit auch nicht möglich, da zum Teil der Präparatname in der Anamnese im Allergiebericht fehlte und nur die Medikamentengruppe angegeben wurde (vergleiche Anhang V.2, S.131).

Nachfolgende Tabelle (Tab. 13) zeigt eine Einteilung der verschiedenen Arzneimittelklassen zur Übersicht: Am häufigsten wurde als Einzelpräparat ein Antibiotikum eingenommen in 17,5% der Fälle (n=10). An zweiter Stelle standen mit gleicher Verteilung zu jeweils 14% ein Präparat eines Lokalanästhetikums (n=8) und verschiedene Präparate von Analgetika (n=8). Die Untergruppe „andere Arzneimittel“ war am dritthäufigsten vertreten in 12,3% der Fälle (n=7). Unter den Kombinationen wurden gleich häufig von jeweils vier Patienten (7%) ein Antibiotikum und ein Analgetikum eingenommen sowie ein Antibiotikum und ein Lokalanästhetikum verwendet. In Anhang V.4 (S.133) werden die verdächtigen Medikamente dargestellt.

Tabelle 13: Verdächtige Arzneimittel als Auslöser einer Anaphylaxie

Verdächtige Arzneimittel	Anzahl (n)	Relative Häufigkeit (Prozent)
Antibiotikum	10	17,5
Analgetikum	2	3,5
Lokalanästhetikum	8	14
Antibiotikum + Analgetikum	4	7
Antibiotikum + Lokalanästhetikum	4	7
Analgetikum + Lokalanästhetikum	1	1,8
verschiedene Antibiotika	5	8,8
verschiedene Analgetika	8	14
nicht bekannt	1	1,8
verschiedene Lokalanästhetika	5	8,8
Kontrastmittel	2	3,5
andere Arzneimittel	7	12,3
Gesamt	57	100

3.1.7.1 Arzneimittelklassen und Schweregrad der Anaphylaxie im Vergleich

Für den Vergleich zwischen dem Schweregrad der Anaphylaxie und den einzelnen in der Anamnese als verdächtig angegebenen Arzneimittel-Klassen wurden jeweils das Einzelpräparat „Antibiotikum“, „Analgetikum“ und „Lokalanästhetikum“ mit den jeweils „verschiedenen Antibiotika, Analgetika und Lokalanästhetika“ zu „Antibiotika“, „Analgetika“ und „Lokalanästhetika“ zusammengefasst, was in nachfolgender Abbildung veranschaulicht wird.

Unter den 18 Patienten, die rein kutan reagierten (Grad I), erfolgte bei einem Drittel (33,3%, n=6) die Einnahme von Antibiotika. Am zweithäufigsten war die Kombination aus Antibiotikum und Analgetikum in 22,2% der Fälle (n=4) vertreten. Die 28 Patienten mit milder Allgemeinreaktion (Grad II) reagierten vor allem auf Lokalanästhetika in fast einem Drittel der Fälle (32,1%, n=9). An zweiter Stelle

standen die Antibiotika in 21,4% der Fälle (n=6). Von insgesamt elf Patienten mit schwerer anaphylaktischer Reaktionen (Grad III) wurde diese vor allem durch Analgetika hervorgerufen in 36,4% der Fälle (n=4).

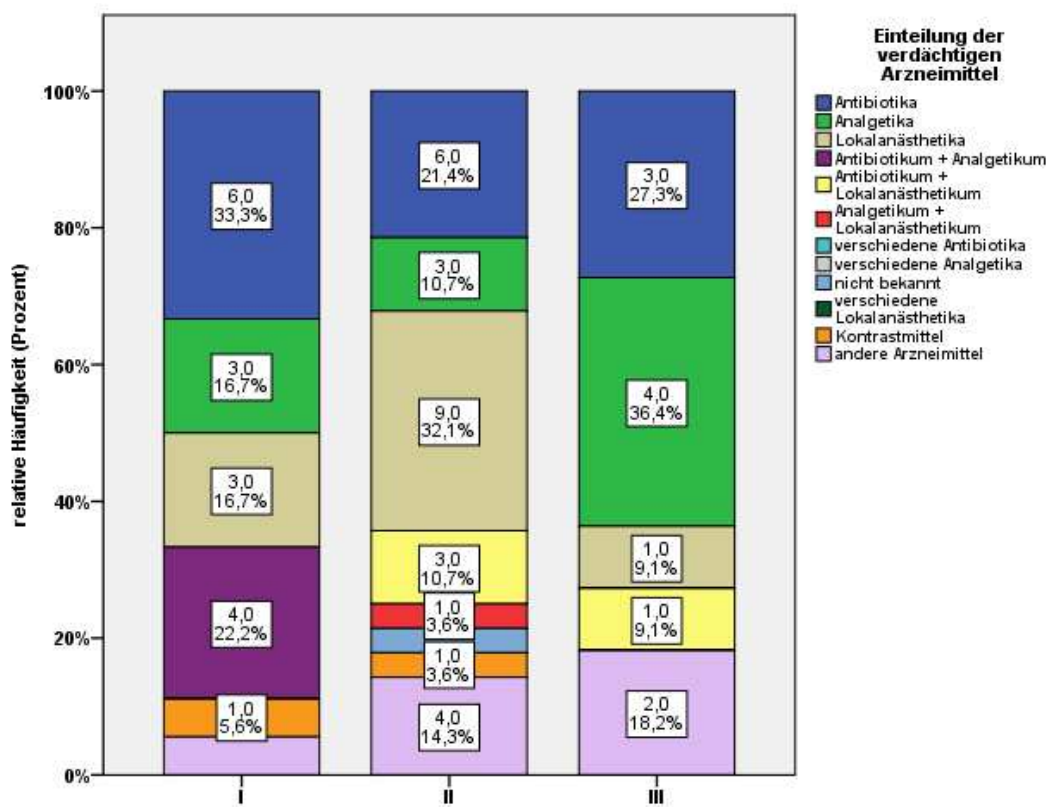


Abbildung 8: Verdächtige Arzneimittelklassen und Schweregrad der Anaphylaxie im Vergleich

3.1.8 Hymenopterenngifte und Schweregrad der Anaphylaxie im Vergleich

Bei Schweregrad I und II wurde jeweils in über der Hälfte der Fälle (54,2% und 51,9%) die Wespe als angeschuldigtes Insekt der anaphylaktischen Reaktion angegeben. Auch bei den 18 Patienten mit schwerer Allgemeinreaktion (Schweregrad III) wurde am häufigsten die Wespe als Auslöser genannt in 77,8% der Fälle (n=14). Bei den zwei Patienten, die reanimiert werden mussten (Schweregrad IV), war ebenfalls Wespengift der angeschuldigte Auslöser. Bienengift als Auslöser der anaphylaktischen Reaktion nannten Patienten mit rein kutaner Reaktion in 14,6%

der Fälle (n=7) sowie Patienten mit milder Allgemeinreaktion in 18,5% der Fälle (n=15). Patienten mit schwerer Allgemeinreaktion gaben kein Bienengift als vermuteten Auslöser der Anaphylaxie an. Es zeigte sich aber kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,14$) zwischen Bienen- bzw. Wespengift als Auslöser und dem Schweregrad der Anaphylaxie. Bei den Patienten mit rein kutaner Reaktion war zu einem Viertel (25%, n=12) unklar, ob das die Anaphylaxie auslösende Insekt eine Biene, Wespe oder Hornisse war. Auch bei den 81 Patienten mit milder Allgemeinreaktion herrschte häufiger Unklarheit darüber, ob das vermutete Insekt eine Biene, Wespe oder Hornisse war (17,3%, n=14) als bei den Patienten mit schwerer Allgemeinreaktion (11,1%, n= 2).

Wespengift wurde insgesamt als häufigster vermuteter Auslöser von den Patienten mit „Hymenopteregift“ als Auslöser genannt.

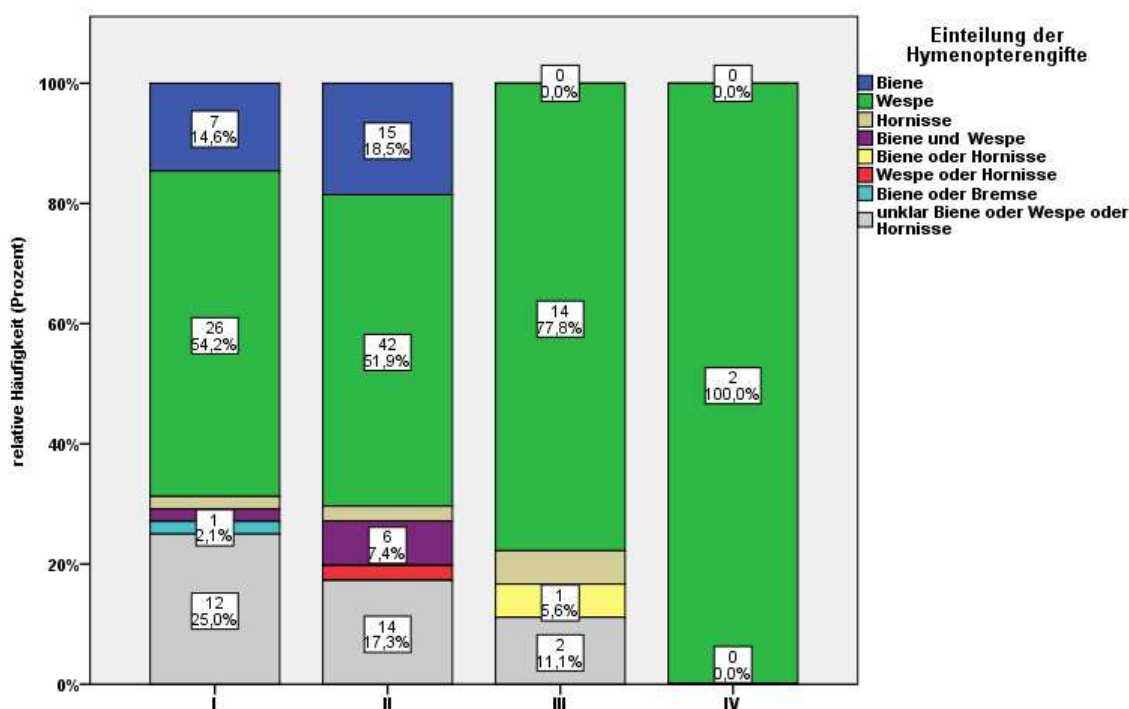


Abbildung 9: Hymenopteregifte und Schweregrad der Anaphylaxie im Vergleich

3.1.9 Nahrungsmittel und Schweregrad der Anaphylaxie im Vergleich

Bei den Patienten mit „Nahrungsmittel“ als verdächtiger Auslöser ist keine genaue Einteilung möglich wie z.B. bei den Hymenopterengiften, da hier von den Patienten zum Teil viele Nahrungsmittel gleichzeitig genannt wurden, welche vor Auftreten der Anaphylaxie verzehrt wurden. Zudem konnte keine genaue Zuteilung in z.B. Milchprodukte, Meeresfrüchte oder Nüsse erfolgen, da viele Patienten diese Lebensmittel gleichzeitig einnahmen als ganzes Gericht verarbeitet; zudem gab es wiederum häufig keine exakten anamnestischen Angaben zu den einzelnen verzehrten Nahrungsmitteln (vergleiche Anhang V.3, S.132).

Drei Patienten wiesen eine schwere Allgemeinreaktion (Schweregrad III) auf. Die vermuteten Nahrungsmittel waren bei einem Patienten Basilikumpesto mit Gnocchi (ca. 5 Minuten nach Verzehr Entwicklung von Atemnot, Sensibilitätsstörungen der Finger und Arme, Dysphagie, Schwellungen der Lippen, Zunge und Augen sowie Auftreten von Schwindel und Bewusstseinsstörung) bei einem anderen Patienten Cashewnuss (ca. eine Stunde nach Verzehr Entwicklung von Atemnot, Dysphagie, Kribbeln der Kopfhaut und Fußzehen, Kaltschweißigkeit, Kreislaufschwäche sowie verschwommenes Sehen) und beim dritten Patienten Thunfisch und Garnelen (ca. 20 Minuten nach Verzehr Entwicklung von Quaddeln im Gesicht und am Hals mit starkem Juckreiz, Schwellungen der Oberlippe und Zunge sowie Entstehung von Kreislaufbeschwerden mit Bewusstlosigkeit) (siehe Anhang V.5, S.134). Hier wird ersichtlich, dass keine Aussage darüber gemacht werden kann, dass einzelne Nahrungsmittelgruppen wie z.B. Meeresfrüchte oder Nüsse schwerere oder leichtere Reaktionen hervorrufen als andere Nahrungsmittelgruppen.

3.1.10 Anzahl anaphylaktischer Reaktionen

Die Gesamtzahl der Patienten belief sich hier auf 249 Patienten mit insgesamt 406 anaphylaktischen Reaktionen. Bei 21 Patienten fehlten Angaben über vorherige stattgehabte Anaphylaxien. 94 Patienten (37,8%) erlebten bereits in der Vorgeschichte anaphylaktische Ereignisse. Es erfolgte jedoch keine Differenzierung der einzelnen Auslöser im Rahmen der früheren anaphylaktischen Reaktionen in den Allergieabschlussberichten und den Allergieakten.

Bei der Mehrzahl der Patienten (n=155, 62,2%) lag nur eine anaphylaktische Reaktion vor. Patienten mit rezidivierenden Anaphylaxien zeigten am häufigsten zwei Reaktionen in 21,3% der Fälle (n=53). Am geringsten waren multiple Anaphylaxien mit vier bis zu zehn Reaktionen in 4% der Fälle (n=10) vertreten: vier anaphylaktische Reaktionen wurden hierbei häufiger (2,4%, n=6) angegeben als fünf (0,8%, n=2), acht (0,4%, n=1) oder zehn (0,4%, n=1) anaphylaktische Reaktionen.

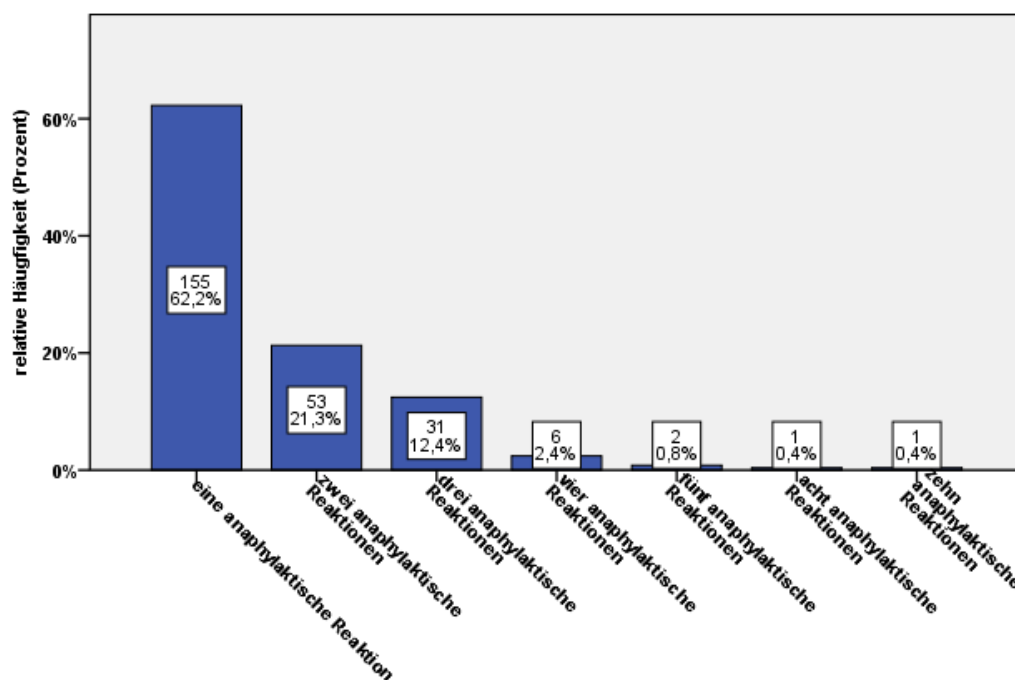


Abbildung 10: Häufigkeit der Anzahl bei Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen

Von den 94 Patienten mit rezidivierenden anaphylaktischen Reaktionen stellten sich 49 Patienten wegen Reaktionen auf Hymenopteregift, 22 Patienten wegen Reaktionen auf Arzneimittel, 6 Patienten wegen Reaktionen auf Nahrungsmittel und 17 Patienten wegen Reaktionen auf Auslöser aus der Kategorie „Kombinationen oder andere Auslöser“ im Jahr 2006 in der Allergieabteilung vor (siehe Tab. 14).

Tabelle 14: Häufigkeit der Auslöser der Anaphylaxie bei Patienten mit rezidivierenden anaphylaktischen Reaktionen

Auslöser	Anzahl (n)	Relative Häufigkeit (Prozent)
Hymenopteregift	49	52,1
Arzneimittel	22	23,4
Nahrungsmittel	6	6,4
Kombinationen oder andere Auslöser	17	18,1
Gesamt	94	100

3.1.11 Schweregradentwicklung

Bei den Patienten, bei denen mehrere anaphylaktische Reaktionen anamnestisch angegeben waren, veränderte sich der Schweregrad im Vergleich zu der ersten Reaktion zumeist nicht. Je mehr Reaktionen stattfanden, desto geringer war der Anteil der Patienten mit abnehmendem Schweregrad und desto eher zeigte sich ein alternierender Verlauf.

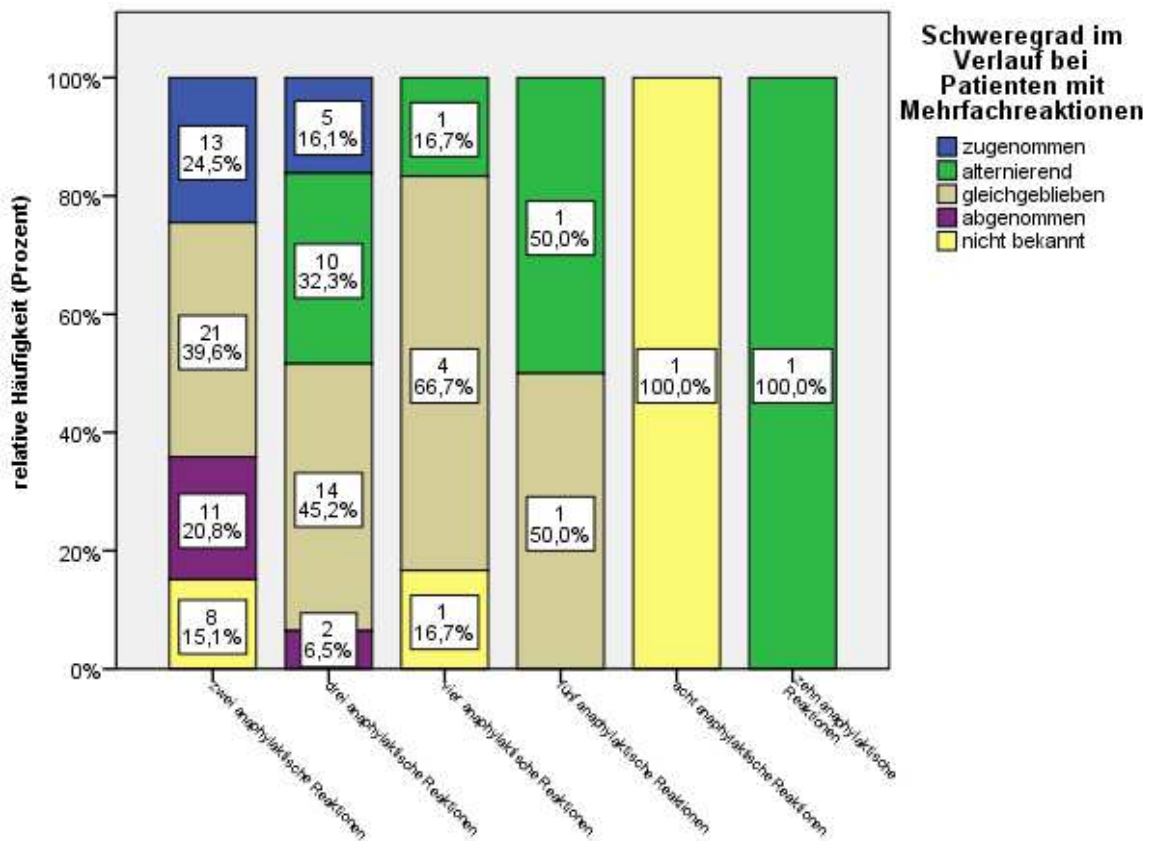


Abbildung 11: Schweregradentwicklung bei Mehrfachreaktionen

3.1.12 Anwendung einer Selbstmedikation durch den Patienten

Die Anwendung einer Selbstmedikation durch den Patienten („Notfallset“) nach der anaphylaktischen Reaktion erfolgte in 7,5% der Fälle (n=20). 81,3% der Patienten (n=217) machten selbst keinen Gebrauch von einer Notfallmedikation. Bei 30 Patienten (11,2%) war nicht bekannt, ob eine Nutzung stattfand oder nicht. Exakte Daten zu den einzelnen Medikamentengruppen der angewandten Notfallmedikation fehlen.

Tabelle 15: Anwendung einer Selbstmedikation durch den Patienten

Selbstmedikations-anwendung	Anzahl (n)	Relative Häufigkeit (Prozent)
nein	217	81,3
ja	20	7,5
nicht bekannt	30	11,2
Gesamt	267	100

Nachfolgend in Tabelle 16 wird die Anzahl der durchgemachten anaphylaktischen Reaktionen in Abhängigkeit von der Häufigkeit der Anwendung der Notfallmedikation durch den Patienten selbst gezeigt. Von allen Patienten mit einer anaphylaktischen Reaktion wurde eine Selbstmedikation durch den Patienten in 83,9% der Fälle (n=130) nicht angewandt; in 3,9% der Fälle (n=6) fand ein Gebrauch statt. Auch bei Patienten mit Mehrfachreaktionen (zwei, drei und vier anaphylaktische Reaktionen) erfolgte häufiger kein Gebrauch einer Selbstmedikation (79,2%, 80,6% und 85,7%) als deren Einsatz. Bei dem Patienten mit acht anaphylaktischen Reaktionen war der selbständige Einsatz einer Notfallmedikation nicht bekannt.

Tabelle 16: Anwendung einer Selbstmedikation durch den Patienten in Abhängigkeit von der Anzahl der anaphylaktischen Reaktionen

		Anwendung einer Selbstmedikation			Gesamt	
		Nein	Ja	Nicht bekannt		
Anzahl anaphylaktischer Reaktionen	eine anaphylaktische Reaktion	n	130	6	19	155
		%	83,9	3,9	12,3	100
	zwei anaphylaktische Reaktionen	n	42	9	2	53
		%	79,2	17	3,8	100
	drei anaphylaktische Reaktionen	n	25	4	2	31
		%	80,6	12,9	6,5	100
	vier anaphylaktische Reaktionen	n	6	1	0	7
		%	85,7	14,3	0	100
	fünf anaphylaktische Reaktionen	n	1	0	1	2
		%	50	0	50	100
	acht anaphylaktische Reaktionen	n	0	0	1	1
		%	0	0	100	100
	Gesamt	n	204	20	25	249
		%	81,9	8	10	100

Die nachfolgende Tabelle (Tab. 17) zeigt die Anwendung des Notfallsets durch den Patienten selbst in Abhängigkeit von der Diagnosesicherung.

Auf die Enddiagnose, die durch die Allergieabteilung erfolgte und in „Anaphylaxie durch Diagnostik bestätigt“, „Anaphylaxie weiterhin verdächtig“ und „Anaphylaxie durch Diagnostik ausgeschlossen“ unterteilt wurde, wird unter Punkt 3.2.1 näher eingegangen.

Von allen Patienten mit nachgewiesener Anaphylaxie und Anwendung der Selbstmedikation haben 8% der Fälle (n=14) selbst Gebrauch von einem Notfallset gemacht; 92% (n=160) der Patienten mit gesicherter Diagnose verwendeten kein Notfallset. Auch bei den Patienten mit Verdacht auf eine Anaphylaxie zeigte sich ein ähnliches Ergebnis: in 93,6% der Fälle (n=44) fand keine eigenständige Nutzung einer Selbstmedikation statt, 6,4% der Patienten (n=3) verwendeten ein Notfallset. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,8$) zwischen den Patienten mit nachgewiesener Anaphylaxie und weiterhin verdächtiger Anaphylaxie und Anwendung einer Selbstmedikation.

Tabelle 17: Anwendung der Selbstmedikation durch den Patienten in Abhängigkeit von der Diagnosesicherung

			Anwendung einer Selbstmedikation		Gesamt
			Nein	Ja	
Diagnose	Anaphylaxie durch Diagnostik ausgeschlossen	n	11	3	14
		%	78,6	21,4	100
	Anaphylaxie weiterhin verdächtig	n	44	3	47
		%	93,6	6,4	100
	Anaphylaxie durch Diagnostik bestätigt	n	160	14	174
		%	92	8	100
Gesamt		n	215	20	235
		%	91,5	8,5	100

3.1.13 Durchführung einer antigen-spezifischen Immuntherapie

Bei insgesamt 215 Patienten fanden sich mindestens vier Monate nach der Anaphylaxie (vier bis neun Monate) Angaben in den Akten, ob nach der Anaphylaxie eine auslöserrelevante antigen-spezifische Immuntherapie durchgeführt wurde oder nicht. 97 dieser Patienten (45,1%) erhielten anschließend eine Immuntherapie, von denen 94 Patienten (96,9%) auslöserrelevant gegen Hymenopterengift hyposensibilisiert wurden; drei Patienten (3,1%) erhielten eine Immuntherapie gegen Gräser und Bäume, welche nicht auslöserrelevant war. Bei 118 Patienten (54,9%) erfolgte keine Immuntherapie. Bei 55 Patienten lagen keine Angaben über eine erfolgte bzw. nicht stattgehabte Therapie vor.

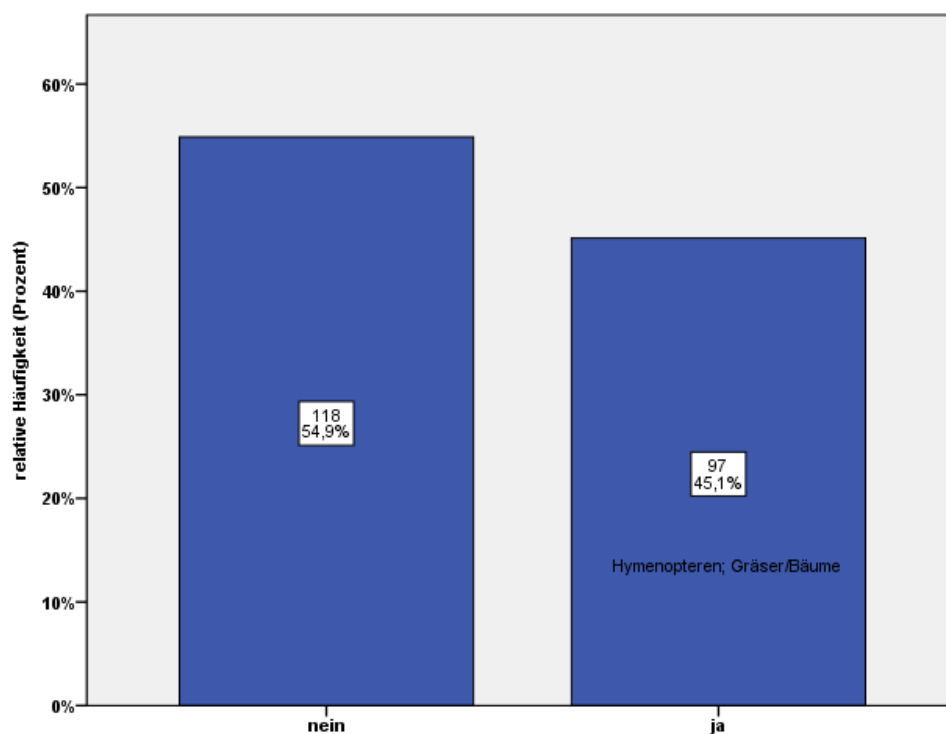


Abbildung 12: Häufigkeit einer auslöserrelevanten durchgeführten antigen-spezifischen Immuntherapie nach Anaphylaxie

3.1.13.1 Durchführung einer antigen-spezifischen Immuntherapie in Abhängigkeit vom Auslöser

Patienten mit Hymenopterengift als Auslöser wurden am häufigsten therapiert. Neunzig Patienten (83,3%) von insgesamt 108 Patienten mit Hymenopterengift als Auslöser und Angaben über eine Immuntherapie wurden gegen Hymenopterengift hyposensibilisiert, 18 dieser Patienten (16,7%) erhielten keine Immuntherapie. In 98,2% der Fälle (n=56) von den Patienten mit „Arzneimittel“ als Auslöser wurde keine Immuntherapie durchgeführt.

Bei zwei Patienten (7,4%) mit „Nahrungsmittel“ als Auslöser erfolgte eine nicht auslöserrelevante Hyposensibilisierung (gegen Gräser und Bäume). Die restlichen 25 (92,6%) der insgesamt 27 Patienten erhielten keine Therapie. In der Gruppe „Kombinationen oder andere Auslöser“ wurden vier Patienten (17,4%) gegen Hymenopterengift hyposensibilisiert und 19 Patienten (82,6%) gar nicht.

Tabelle 18: Auslöser der Anaphylaxie und durchgeführte Immuntherapie

			Durchgeführte Immuntherapie		Gesamt
			Nein	Ja	
Auslöser	Hymenopterengift	n	18	90	108
		%	16,7	83,3	100
	Arzneimittel	n	56	1	57
		%	98,2	1,8	100
	Nahrungsmittel	n	25	2	27
		%	92,6	7,4	100
	Kombinationen oder andere Auslöser	n	19	4	23
		%	82,6	17,4	100

3.1.13.2 Patienten mit rezidivierenden Anaphylaxien im Vergleich mit der Durchführung einer antigen-spezifischen Immuntherapie

Patienten mit nur einer anaphylaktischen Reaktion in der Anamnese erhielten häufiger in 51,3% der Fälle (n=61) eine antigenspezifische Immuntherapie als keine Immuntherapie (48,7%, n=58). Bei Patienten mit Mehrfachreaktionen in der Krankengeschichte wurde bei über der Hälfte der Patienten mit zwei stattgehabten anaphylaktischen Reaktionen (52,2%, n=24) eine antigenspezifische Immuntherapie durchgeführt. Patienten mit drei anaphylaktischen Reaktionen erhielten zu einem Drittel eine Immuntherapie (33,3%, n=8) und zu zwei Drittel erfolgte keine Immuntherapie (66,7%, n=16). Patienten mit multiplen Anaphylaxien in der Vorgeschichte erhielten häufiger keine antigenspezifische Immuntherapie. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,18$) bei Patienten mit Mehrfachreaktionen im Vergleich mit der Durchführung einer antigenspezifischen Immuntherapie.

Tabelle 19: Patienten mit rezidivierenden Anaphylaxien im Vergleich mit der Durchführung einer antigen-spezifischen Immuntherapie

			Durchgeführte antigen-spezifische Immuntherapie		Gesamt
			Nein	Ja	
Anzahl anaphylaktischer Reaktionen	eine anaphylaktische Reaktion	n	58	61	119
		%	48,7	51,3	100
	zwei anaphylaktische Reaktionen	n	22	24	46
		%	47,8	52,2	100
	drei anaphylaktische Reaktionen	n	16	8	24
		%	66,7	33,3	100
	vier anaphylaktische Reaktionen	n	4	1	5
		%	80	20	100
	fünf anaphylaktische Reaktionen	n	2	0	2
		%	100	0	100

3.2 Auswertung der durchgeführten Diagnostik

3.2.1 Einteilung der Patienten in Diagnose-Gruppen

Die Patienten wurden entsprechend der Ergebnisse der diagnostischen Abklärung in die Diagnosen „Anaphylaxie“ (n=193, 72,3%), „V.a. Anaphylaxie“ (n=57, 21,3%) und „Ausschluss Anaphylaxie“ (n=17, 6,4%) durch die Abschlussbeurteilung der Allergieabteilung eingeteilt. In nachfolgender Abbildung ist diese Einteilung dargestellt.

Bei fast Dreiviertel der Patienten (72,3%) wurde eine Anaphylaxie durch die durchgeführte Diagnostik nachgewiesen. Bei 21,3% der Patienten bestand weiterhin der V.a. Anaphylaxie trotz der erfolgten diagnostischen Abklärung. In 6,4% der Fälle wurde eine Anaphylaxie durch die Diagnostik ausgeschlossen.

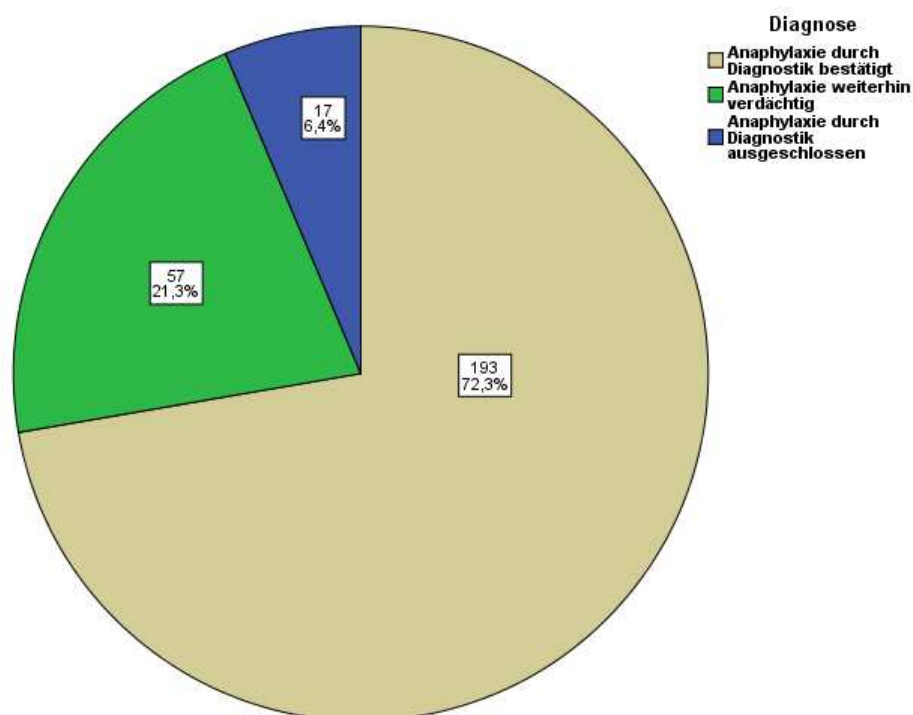


Abbildung 13: Anteil der Patienten mit Bestätigung, Verdacht auf oder Ausschluss einer Anaphylaxie

3.2.1.1 Bestätigung der Diagnose im Vergleich mit den Auslösern der Anaphylaxie

Die folgenden Kreisdiagramme zeigen die Häufigkeit der bestätigten und unbestätigten sowie ausgeschlossenen Anaphylaxie jeweils bezogen auf die Auslöser der Anaphylaxie.

Bei den Patienten, bei denen die Anaphylaxie diagnostisch bestätigt wurde, sind die Hymenoptereingifte als Auslöser am häufigsten genannt worden in Dreiviertel der Fälle (75,7%, n=146).

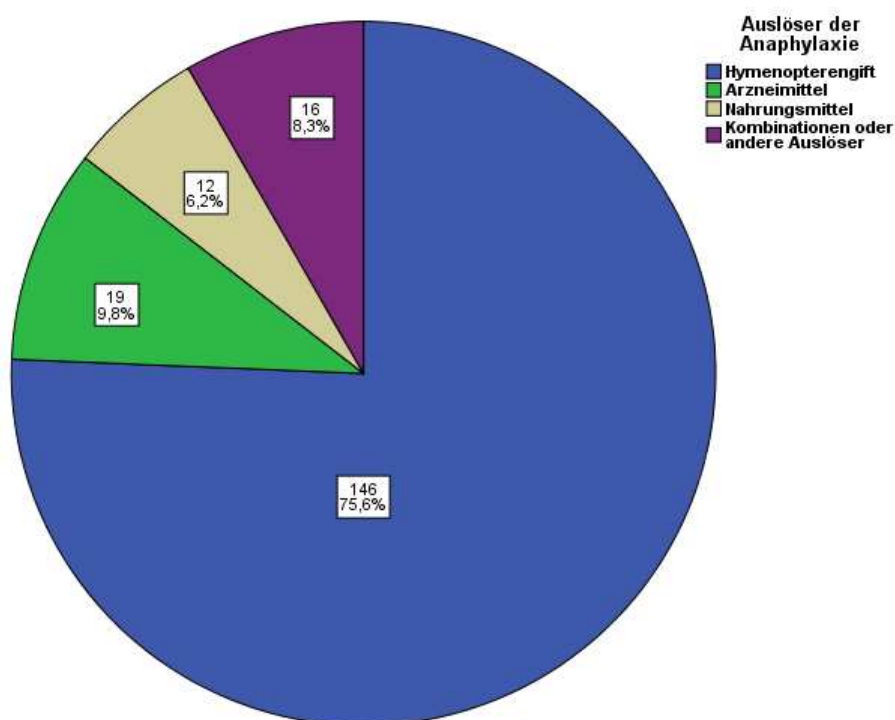


Abbildung 14: Häufigkeit bestätigter Diagnosen bezogen auf die Auslöser der Anaphylaxie

Sowohl die Patienten, bei denen weiterhin ein V.a. Anaphylaxie vorlag, als auch die Patienten, bei denen eine Anaphylaxie ausgeschlossen wurde, gaben zu jeweils in ungefähr der Hälfte der Fälle „Arzneimittel“ als Auslöser an.

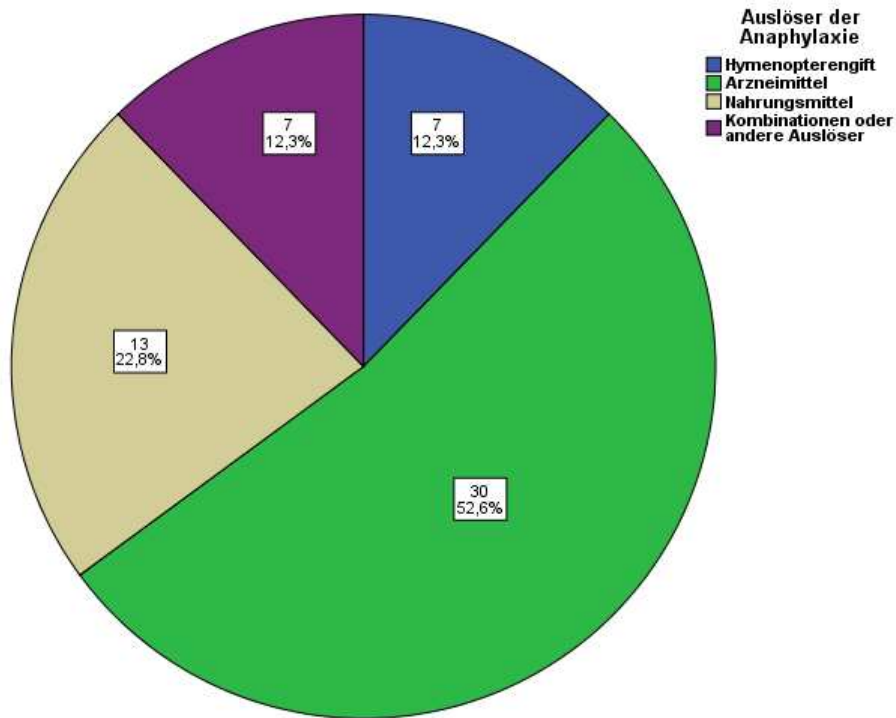


Abbildung 15: Häufigkeit unbestätigter Diagnosen bezogen auf die Auslöser der Anaphylaxie

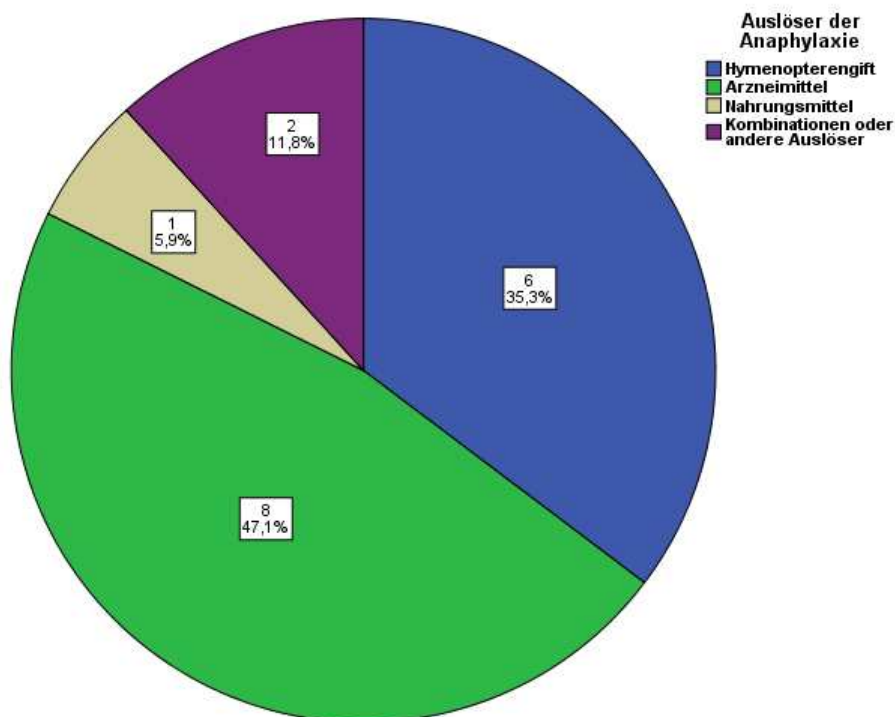


Abbildung 16: Häufigkeit ausgeschlossener Anaphylaxien bezogen auf die Auslöser der Anaphylaxie

3.2.2 Auslöser der Anaphylaxie in Abhängigkeit von der Diagnosesicherung

Die nachfolgende Abbildung stellt innerhalb der einzelnen Auslöser die jeweilige Diagnose dar, um die Auslöser untereinander in Abhängigkeit von der Diagnose vergleichen zu können.

Vor allem in den Gruppen „Hymenoptereingift“ und „Kombinationen oder andere Auslöser“ wurden die verdächtigen Auslöser auch bestätigt; bei „Hymenoptereingift“ in 91,8% der Fälle (n=146 von 158) und bei „Kombinationen oder andere Auslöser“ in 64% der Fälle (n=16 von 25). Bei den übrigen Auslösern der Anaphylaxie blieben die Aufklärungsraten geringer. Nämlich ungefähr jeweils die Hälfte der Patienten mit „Arznei- und Nahrungsmittel“ als Auslöser (52,6% und 50%) erhielten die Diagnose „V.a. Anaphylaxie“. Bei Patienten mit „Arzneimittel“ als Auslöser wurde am häufigsten eine Anaphylaxie ausgeschlossen in 14% der Fälle (n=8 von 57).

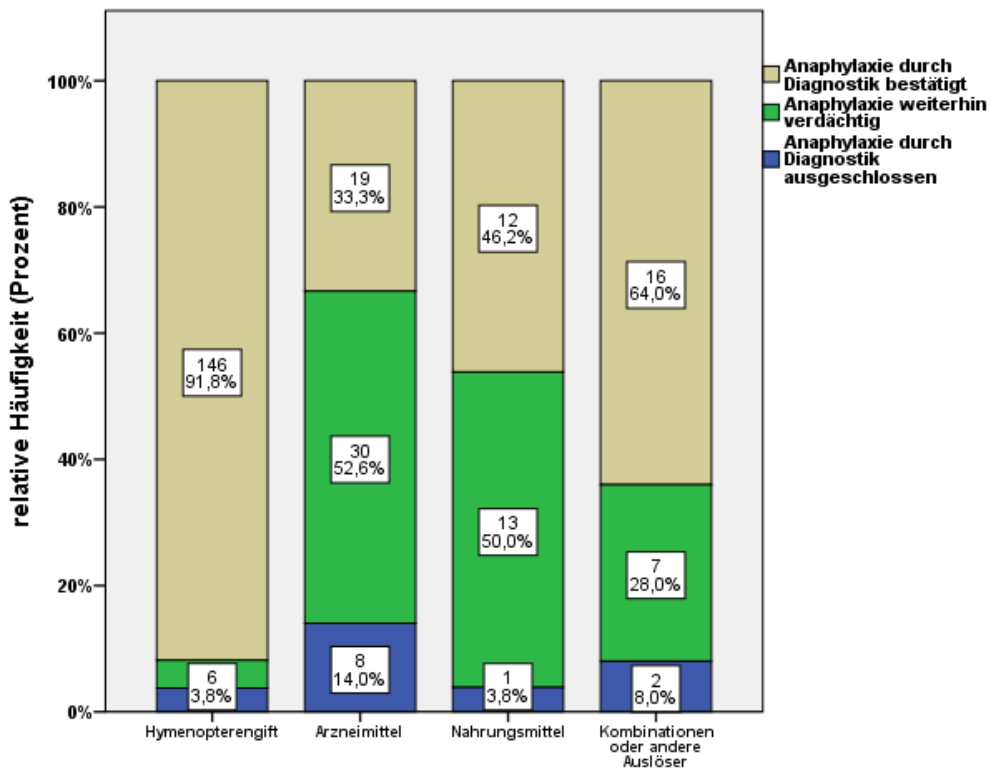


Abbildung 17: Grad der Bestätigung der Diagnose in Abhängigkeit vom Auslöser der Anaphylaxie

3.2.3 Diagnosesicherung in Abhängigkeit vom Schweregrad der Anaphylaxie und den Auslösern der Anaphylaxie

Die Abbildungen Nr. 18 – 20 zeigen den Grad der Diagnosesicherung bezogen auf den Schweregrad und den Auslöser der Anaphylaxie.

Innerhalb der Patientengruppe mit „Ausschluss der Anaphylaxie“ gab es nur einen Patienten mit hohem Schweregrad (Grad III) im Vergleich zu den beiden anderen Diagnose-Gruppen. Zu dieser schweren anaphylaktischen Reaktion (Grad III) führten in diesem einen Fall „Arzneimittel“ als Auslöser, welche auch allgemein zu eher höheren Schweregraden führten (siehe Punkt 3.1.8).

Die Patienten mit V.a. Anaphylaxie und bestätigter Anaphylaxie wiesen keine wesentlichen Unterschiede in der Verteilung der Schweregrade auf. Nur innerhalb der Gruppen „Nahrungsmittel“ und „Kombinationen oder andere Auslöser“ hatten diejenigen Patienten mit einer bestätigten Anaphylaxie auf Nahrungsmittel eher schwerere Reaktionen („Anaphylaxie durch Diagnostik bestätigt“: 25% Schweregrad

III) als diejenigen mit weiterhin verdächtiger Nahrungsmittel-Anaphylaxie, die nur Grad I und II aufwiesen; bei den Patienten mit nachgewiesener Anaphylaxie und „Kombinationen oder andere Auslöser“ als Auslöser lagen eher leichtere Reaktionen vor (43,8% Grad I) als bei denen mit V.a. Anaphylaxie, welche keine kutanen Reaktionen (Grad I) zeigten.

Unter den Hymenoptereingiften als bestätigter Auslöser gab es zwei Fälle mit Schweregrad IV, die sonst in keiner anderen Diagnose-Gruppe vorhanden waren.

Es konnte insgesamt kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,9$) zwischen dem Grad der Diagnosesicherung und dem Schweregrad der Anaphylaxie nachgewiesen werden.

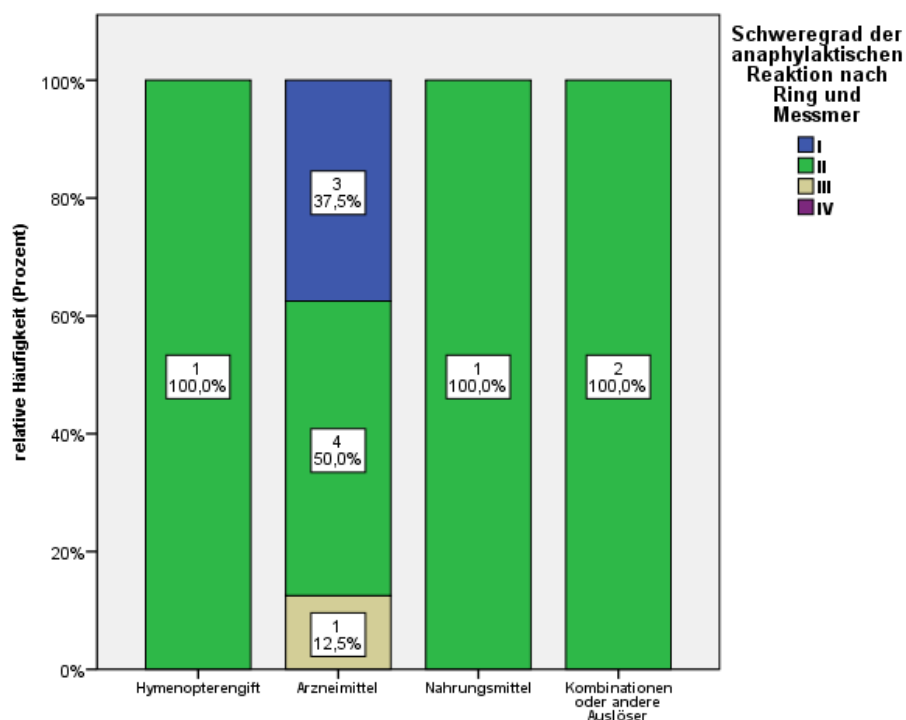


Abbildung 18: Schweregrad der Reaktion bei Ausschluss einer Anaphylaxie in Abhängigkeit von dem vermuteten Auslöser

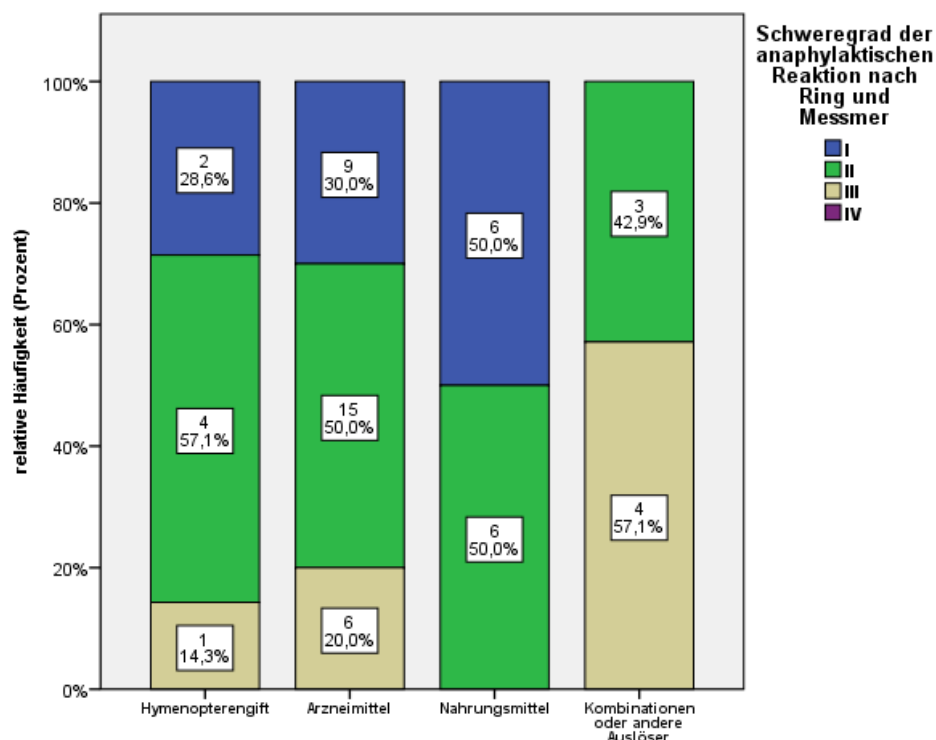


Abbildung 19: Schweregrad der vermuteten Anaphylaxie in Abhängigkeit vermuteter Auslöser

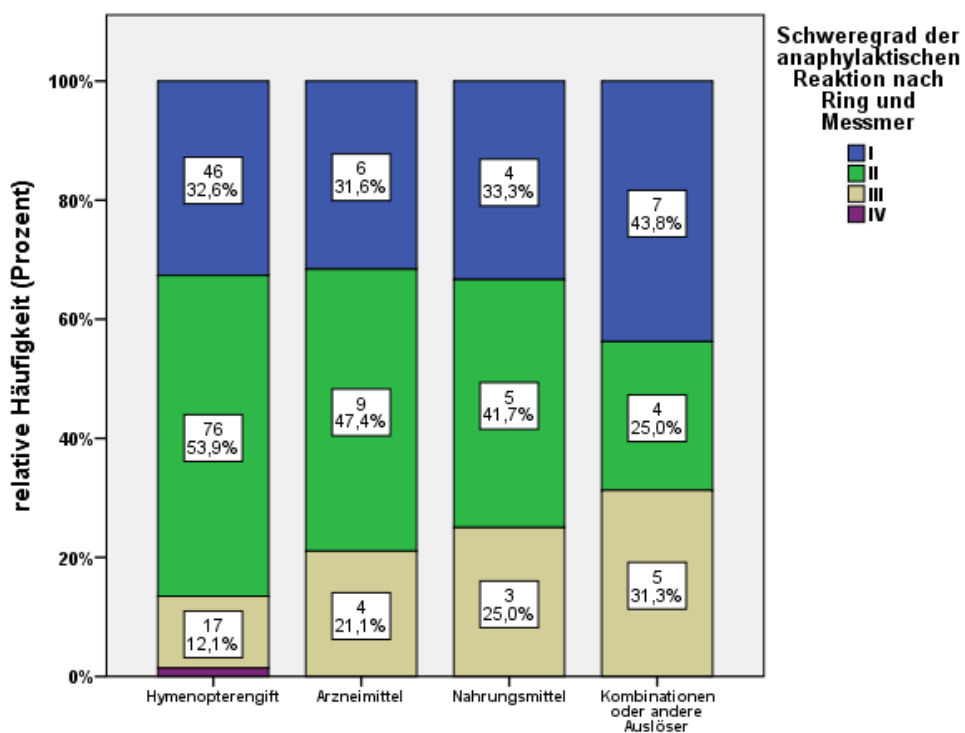


Abbildung 20: Schweregrad der bestätigten Anaphylaxie in Abhängigkeit von dem Auslöser

3.2.4 Diagnostischer Wert spezifischer IgE-Antikörper

Die folgende Tabelle zeigt die einzelnen Auslöser mit den Diagnosen „Ausschluss Anaphylaxie“, „V.a. Anaphylaxie“ und „Nachweis Anaphylaxie“ bezogen auf den spezifischen IgE-Wert, welcher ab 0,35 kU/l positiv war. Bei Patienten mit „Nahrungsmittel“ als angeschuldigter Auslöser kam es zu keinem Ausschluss der Anaphylaxie durch spezifische IgE-Antikörper.

„Hymenopterengift“ als bestätigter Auslöser wies am häufigsten ein positives IgE auf in 93% der Fälle (n=120 von 129).

Ebenfalls führte bei den Patienten mit „Nahrungsmittel“ und „Kombinationen oder andere Auslöser“ als angeschuldigte Auslöser ein positiver IgE-Wert häufig zur Diagnose „Nachweis Anaphylaxie“. Dieses zeigte sich in 81,8% der Fälle bei „Nahrungsmittel“ (n=9 von 11) und in 88,9% der Fälle bei „Kombinationen oder andere Auslöser“ (n=8 von 9). Bei 62,5% der Patienten (n=5 von 8) mit „Nahrungsmittel“ als Auslöser waren spezifische IgE-Antikörper nachweisbar. Die Diagnose „Anaphylaxie weiterhin verdächtig“ trotz positivem IgE wurde aufgrund der Anamnese (n=1) und der zum Teil negativen oralen Provokationstests (n=2) bzw. nicht durchgeführten Provokationstestungen (n=2) gestellt.

Bei den „Arzneimitteln“ als Auslöser zeigte sich bei den untersuchten Patienten, dass die Bestimmung des spezifischen IgE-Wertes kein sensitives diagnostisches Mittel darstellt, da hier die Anaphylaxie in keinem der Fälle durch einen positiven IgE-Wert nachgewiesen wurde. Jedoch aufgrund der geringen Patienten-Anzahl ist es schwierig, eine eindeutige Aussage zu machen. Bei allen Patienten mit nachgewiesener Anaphylaxie war hier das IgE negativ (n=4, 100%). Jedoch wiesen diese Patienten jeweils einen positiven Hauttest auf, der die Diagnose bestätigte.

Tabelle 20: Diagnostischer Wert spezifischer IgE-Antikörper

Auslöser	Diagnose		IgE-Antikörper bezogen auf den Auslöser		Gesamt
			Negativ	Positiv (IgE > 0,35 kU/l)	
Hymenopteregift	Ausschluss	n	2	4	6
		%	33,3	66,7	100
	Verdacht	n	4	2	6
		%	66,7	33,3	100
	Nachweis	n	9	120	129
		%	7	93	100
Arzneimittel	Ausschluss	n	1	0	1
		%	100	0	100
	Verdacht	n	3	0	3
		%	100	0	100
	Nachweis	n	4	0	4
		%	100	0	100
Nahrungsmittel	Ausschluss	n	0	0	0
		%	0	0	0
	Verdacht	n	3	5	8
		%	37,5	62,5	100
	Nachweis	n	2	9	11
		%	18,2	81,8	100
Kombinationen oder andere Auslöser	Ausschluss	n	1	0	1
		%	100	0	100
	Verdacht	n	2	1	3
		%	66,7	33,3	100
	Nachweis	n	1	8	9
		%	11,1	88,9	100

3.2.5 Diagnostischer Wert der Hauttestung

Die folgende Tabelle zeigt die einzelnen Auslöser mit den Diagnosen „Ausschluss Anaphylaxie“, „V.a. Anaphylaxie“ und „Nachweis Anaphylaxie“ in Bezug auf die auslöserbezogen durchgeführten Hauttests.

„Hymenopteringift“ als nachgewiesener Auslöser wies wiederum am häufigsten positive Hauttests in 97,1% der Fälle (n=133 von 137) auf.

An zweiter Stelle standen die „Nahrungsmittel“ als bestätigte Auslöser: bei 81,8% dieser Patienten zeigte sich ein positiver Hauttest (n=9 von 11). Bei den 66,7% der Patienten (n=8 von 12), die trotz des positiven Hauttest weiterhin V.a. eine durch Nahrungsmittel ausgelöste Anaphylaxie hatten, führten entweder eine nicht ganz eindeutige Anamnese (n=1) oder nicht erfolgte orale Provokationstestungen (n=5) bzw. negative Provokationstestungen (n=2) zu dieser Diagnose.

Patienten mit „Kombinationen oder andere Auslöser“ und „Arzneimittel“ als Auslöser hatten bei bestätigter Anaphylaxie jeweils fast gleich häufig positive Hauttests (68,8%, n=11 von 16; 66,7%, n=12 von 18).

In der Arzneimittel-Gruppe lag bei acht Patienten (30,8%; n gesamt=26) trotz positiver Hauttests weiterhin nur ein Verdacht auf eine Anaphylaxie vor, da zum Teil die oralen Provokationstestungen negativ verliefen oder aufgrund einer nicht eindeutigen Anamnese die Hautreaktionen zwar positiv aber von unklarer klinischer Relevanz waren. 33,3% der Patienten (n=6 von 18) mit nachgewiesener Arzneimittel-Anaphylaxie zeigten zwar negative Ergebnisse in den Hauttests, aber die oralen (n=2) oder subkutanen (n=1) Provokationen waren positiv oder es fanden sich besonders schwere Reaktionen und Hinweise in der Anamnese, die zu dieser Diagnose führten (n=3).

Tabelle 21: Diagnostischer Wert der Hauttestung

Auslöser	Diagnose		Hauttest bezogen auf den Auslöser		Gesamt
			Negativ	Positiv	
Hymenoptereingift	Ausschluss	n	2	3	5
		%	40	60	100
	Verdacht	n	5	0	5
		%	100	0	100
	Nachweis	n	4	133	137
		%	2,9	97,1	100
Arzneimittel	Ausschluss	n	8	0	8
		%	100	0	100
	Verdacht	n	18	8	26
		%	69,2	30,8	100
	Nachweis	n	6	12	18
		%	33,3	66,7	100
Nahrungsmittel	Ausschluss	n	1	0	1
		%	100	0	100
	Verdacht	n	4	8	12
		%	33,3	66,7	100
	Nachweis	n	2	9	11
		%	18,2	81,8	100
Kombinationen oder andere Auslöser	Ausschluss	n	2	0	2
		%	100	0	100
	Verdacht	n	5	2	7
		%	71,4	28,6	100
	Nachweis	n	5	11	16
		%	31,3	68,8	100

3.2.6 Diagnostischer Wert der Provokationstestung

Die folgende Tabelle zeigt die einzelnen Auslöser mit den Diagnosen „Ausschluss Anaphylaxie“, „V.a. Anaphylaxie“ und „Nachweis Anaphylaxie“ in Bezug auf die auslöserbezogen durchgeführten Provokationstestungen. Bei Patienten mit „Nahrungsmittel“ und „Kombinationen oder andere Auslöser“ als angeschuldigter Auslöser kam es zu keinem Ausschluss der Anaphylaxie durch Provokationstestungen. „Hymenopterengift“ als Auslöser wurde hier in die Auswertung nicht miteinbezogen, da keine Provokationen mit Bienen- und Wespengift durchgeführt werden. Bei den restlichen Auslösern bestand nur eine geringe Vergleichbarkeit aufgrund der geringen Patientenanzahlen innerhalb der Auslöser.

Bei den „Arzneimitteln“ als Auslöser führten die zwei positiv durchgeführten Provokationstestungen (28,6%) zur Diagnosesicherung. Eine Patientin wurde mit verschiedenen Lokalanästhetika subkutan provoziert: Xylonest 1% sowie Ultracain wurden problemlos vertragen; nach subkutaner Provokation mit Xylonest 2% reagierte die Patientin fünf Minuten nach Injektion mit Kreislaufbeschwerden (Blutdruckabfall > 20 mmHg systolisch), was der Zielsymptomatik entsprach. Die andere Patientin wurde ebenfalls mit unterschiedlichen Lokalanästhetika subkutan provoziert: Ultracain 4% und Naropin wurden problemlos vertragen; ca. 15 Minuten nach der Gabe von 0,1 ml Xylonest 1% kam es zu Taubheit der Unterlippe und Zunge sowie Schluckbeschwerden und objektiv vermehrtem Speichelfluss.

Zu 71,4% (n=5 von 7) wurde trotz negativer Ergebnisse in den Provokationstests „Arzneimittel“ als Auslöser der Reaktion angegeben aufgrund der schweren Reaktionen und eindeutigen Anamnese (n=2) auf Penicillin (n=1) sowie Diclofenac und Propyphenazon (n=1) und der positiven i.c.-Hauttests (n=3) auf Penicillin (n=2) und Procain (n=1).

Bei den Patienten mit „Nahrungsmittel“ als Auslöser wurden insgesamt am häufigsten Provokationen mit positiven Reaktionen durchgeführt. Die vier Patienten mit nachgewiesener Anaphylaxie zeigten alle positive Testergebnisse auf den angeschuldigten Auslöser im Sinne der Zielsymptomatik: eine Patientin reagierte ca. 40 Minuten nach oraler Provokation mit Krabben mit Schluckbeschwerden, Globusgefühl, Atembeschwerden sowie Schwellung der Oberlippe; ein Patient entwickelte während der oralen Provokation mit Glutamat Flush-Symptomatik,

Hitzegefühl, Tachykardie, Kopfschmerzen, Übelkeit sowie Schwindel; ein Patient reagierte ca. 10 Minuten nach Apfelverzehr mit einem Brennen und Kribbeln der Zunge bei sonst unauffälliger oraler Provokationstestung mit Karotte, Heringfilet, Tomatensoße und Hagebuttentee; bei dem vierten Patienten fehlten die genauen Angaben zur oralen Provokationstestung. Jedoch auch 83,3% der Patienten (n=5 von 6) mit der Diagnose „Anaphylaxie weiterhin verdächtig“ hatten eine positive Provokationsreaktion. Hier konnte eine Anaphylaxie trotz der positiven Ergebnisse nicht nachgewiesen werden, da die Symptomatik in der oralen Provokation auf Lammfleisch, auf Avocado, auf Sojamilch sowie auf Tomatenmark (je n=1) nicht eindeutig war (n=4) oder die Symptome auch ohne oraler Provokation mit Natrium-Benzoat und Histamin auftraten (n=1) und die Ergebnisse so nur eingeschränkt verwertbar waren oder ein unklarer Zusammenhang zwischen der Reaktion und der Provokation bestand. Beispielsweise gab ein Patient sowohl nach der Placebogabe (Mannit) anamnestisch Quaddeln an der Fußsohle an sowie auch anamnestisch nach der Verumgabe (Avocado). Ein weiterer Patient entwickelte nach der oralen Provokation mit gekochtem Lammfleisch ein spät auftretendes, leicht juckendes, papulöses Ekzem an Rücken und Oberschenkeln; der Zusammenhang zwischen den Hautveränderungen und der Provokation wurde als unklar gewertet. Eine Patientin gab nach der oralen Provokation mit Sojamilch Schwindel, Globusgefühl und Spannungsgefühl im Gesicht an; die weiteren und höheren Dosen wurden problemlos vertragen, so dass die Testung nicht eindeutig verwertbar bar. Ein anderer Patient berichtete nach der Provokationstestung mit Tomatenmark über Globusgefühl und Pelzigkeit der Zunge und Lippen; eine Reprovokation wurde vertragen und die Reaktion wurde als nicht eindeutig gewertet. Bei einer anderen Patientin kam es sowohl während jeder oralen Provokationstestung (Mannit zweimalig, Natrium-Benzoat, Histamin) als auch unabhängig von den Provokationstests zur Entwicklung von Rötungen der Wangen und Ohren.

In der Gruppe „Kombinationen oder andere Auslöser“ hatten fünf Patienten (83,3%) der insgesamt sechs Patienten mit der Diagnose „Nachweis der Anaphylaxie“ positive Provokationsreaktionen auf die angeschuldigten Auslöser: eine Patientin, welche Katzenhaare als Auslöser der anaphylaktischen Reaktion angab, reagierte in der nasalen Provokation auf Katzenhaare mit Niesreiz, Rhinorrhoe, Flowabfall (> 40%) sowie Flush-Symptomatik; eine Patientin reagierte ca. 30 Minuten nach Tyramin-Provokation mit Rhinorrhoe, Halskribbeln, Hitzegefühl sowie Rötungen der

Arme und ca. 45 Minuten nach Aspirin-Provokation mit Herzrasen, Schwellung der Hände sowie Atemnot; eine Patientin entwickelte nach oraler Provokation mit Scampi (gebraten) zehn Minuten nach Verzehr des halben Scampi ein Kribbeln im Mundraum sowie Pelzigkeitsgefühl und Druckgefühl im Rachen, ca. 20 Minuten nach Zungenkontakt mit Knoblauch kam es zur selben Symptomatik und ca. 30 Minuten nach 50 mg ASS entwickelte die Patientin Halskratzen, Juckreiz der Kopfhaut sowie Druckgefühl im Rachenbereich und Globusgefühl; eine Patientin reagierte ca. 15 Minuten nach Histaminprovokation mit 10 ml Histamin mit Flush-Symptomatik, Hitzegefühl sowie Kopfschmerzen und nach ASS-Provokation (250 mg) ebenfalls mit Flush-Symptomatik und Druckgefühl im Rachenbereich sowie Herzrasen; die fünfte Patientin reagierte in der oralen Provokationstestung auf Weizenflocken mit reproduzierbarem Kribbeln der Zunge sowie starkem Gaumenjucken, nach Tartrazin-Provokation mit reproduzierbarem Gaumenjucken und Schwindelgefühl und nach ASS-Provokation mit Hitzegefühl des Kopfes, Juckreiz der Hände sowie Herzrasen (Angaben zum Zeitintervall und zur verabreichten Menge fehlten hier).

Bei einer weiteren Patientin, bei der eine subkutane Provokation mit Mepivacain und Ultracain ohne Reaktion vertragen wurde, wurde der Auslöser aufgrund der anamnestischen Symptome während eines Arztbesuches (Quincke-Ödem des Gesichtes) bei bekannter Latexallergie zunächst als ursächlich nachgewiesen angesehen und eine erneute Provokation empfohlen.

Bei vier Patienten mit negativer und einer Patientin mit positiver Provokationstestung wurde weiterhin ein Verdacht auf Anaphylaxie von der Allergieabteilung auf die genannten Auslöser diagnostiziert: eine Patientin wurde nach vertragener Provokation mit Cefuroxim auf Wunsch vorzeitig entlassen und eine Provokation mit Honig, welcher zusätzlich anamnestisch angegeben wurde, stand noch aus; ein Patient zeigte keine Reaktionen in der subkutanen Provokationstestung mit Lidocain und Mepivacain, ein zudem angegebenes Nahrungsmittel konnte nicht eruiert werden; eine Patientin, welche eine generalisierte Urtikaria anamnestisch nach Verzehr von Fisch und Apfel sowie einem Wespenstich angab, zeigte keine positiven Reaktionen in der oralen Provokationstestung mit Fisch- und Apfelbrei; die Labor- und Hauttests auf Wespengift fielen negativ aus; eine weitere Patientin, welche eine nicht genauer definierte allergische Reaktion nach Verzehr von Salat mit Paprika und Radieschen sowie Applikation von Röntgenkontrastmittel anamnestisch angab, tolerierte die orale Provokation mit Radieschen ohne objektive Symptomatik, eine

allergologische Testung mit Röntgenkontrastmittel wurde zu diesem Zeitpunkt nicht durchgeführt. Bei der Patientin mit positiver Provokationstestung auf Benzoate im OPTI bei unklarer Anamnese bezüglich des Auslösers und anamnestisch angegebener Quincke-Symptomatik blieb eine Anaphylaxie weiterhin verdächtig und es erfolgte eine Empfehlung zur Nachtestung.

Tabelle 22: Diagnostischer Wert der Provokationstestung

Auslöser	Diagnose		Durchgeführte Provokationstestung bezogen auf den Auslöser der Anaphylaxie		Gesamt
			Durchgeführt, negativ	Durchgeführt, positiv	
Arzneimittel	Ausschluss	n	6	0	6
		%	100	0	100
	Verdacht	n	10	0	10
		%	100	0	100
	Nachweis	n	5	2	7
		%	71,4	28,6	100
Nahrungsmittel	Ausschluss	n	0	0	0
		%	0	0	0
	Verdacht	n	1	5	6
		%	16,7	83,3	100
	Nachweis	n	0	4	4
		%	0	100	100
Kombinationen oder andere Auslöser	Ausschluss	n	0	0	0
		%	0	0	0
	Verdacht	n	4	1	5
		%	80	20	100
	Nachweis	n	1	5	6
		%	16,7	83,3	100

3.2.7 Durchgeführte Provokationstestungen

Die nachfolgende Tabelle und Abbildung zeigen die Patienten der Diagnose-Gruppen „Ausschluss Anaphylaxie“, „V.a. Anaphylaxie“ und „Nachweis der Anaphylaxie“, bei denen auslöserbezogen Provokationstestungen durchgeführt wurden oder keine Testungen erfolgten. Patienten mit „Hymenopterenangriff“ als Auslöser wurden nicht in die Auswertung miteinbezogen aus demselben bereits oben erwähnten Grund.

Von insgesamt 108 Patienten wurden bei 44 Patienten (40,7%) Provokationstestungen auf den Auslöser bezogen durchgeführt. Bei einem Viertel (25%, n=11) der provozierten Patienten (n=44) konnte die Diagnose durch positive Ergebnisse (siehe Punkt 3.2.6) im auslöserbezogen durchgeführten Provokationstest bestätigt werden; 64 Patienten (59,3%) der 108 Patienten mit den Diagnosen „Ausschluss Anaphylaxie“, „V.a. Anaphylaxie“ und „Nachweis der Anaphylaxie“ wurden nicht mit dem angeschuldigten Auslöser provoziert. Sowohl bei den Patienten mit „V.a. Anaphylaxie“ als auch bei denjenigen mit „Nachweis der Anaphylaxie“ wurde bei über der Hälfte der Patienten (58%, n=29; 63,8%, n=30) der verdächtige Auslöser nicht getestet (siehe Abb. 22). Von den elf Patienten mit der Diagnose „Ausschluss der Anaphylaxie“ wurden sechs Patienten (54,5%) provoziert mit negativem Ergebnis in der Provokationstestung.

Tabelle 23: Häufigkeit und Ausfall durchgeführter Provokationstestungen in Abhängigkeit von der endgültigen Diagnose

Diagnose		Durchgeführte Provokationstestungen			Gesamt
		Durchgeführt, negativ	Durchgeführt, positiv	Nicht durchgeführt	
Ausschluss	n	6	0	5	11
	%	54,5	0	45,5	100
Verdacht	n	15	6	29	50
	%	30	12	58	100
Nachweis	n	6	11	30	47
	%	12,8	23,4	63,8	100
Gesamt	n	27	17	64	108
	%	25	15	59	100

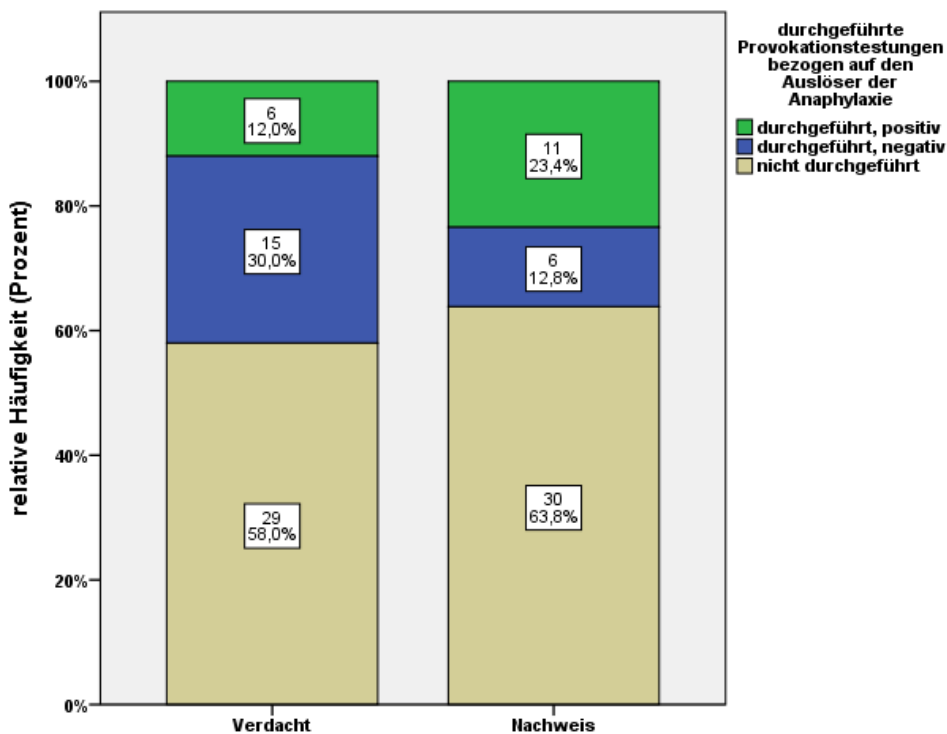


Abbildung 21: Häufigkeit und Ausfall durchgeführter Provokationstestungen

3.2.8 Häufigkeit positiver Testergebnisse bei nachgewiesener Anaphylaxie

Nachfolgende Tabelle stellt die durchgeführte Diagnostik im Gesamtbild bei der Patienten-Gruppe dar, bei der eine Anaphylaxie diagnostisch bestätigt wurde.

Bei den „Hymenopteregiften“ als Auslöser führte am häufigsten die Kombination der Anamnese mit dem Nachweis einer Sensibilisierung durch spezifische IgE-Antikörper sowie positive Hauttests zur Diagnosestellung (80,7% der Fälle, n=113 von 140). Auch bei den „Nahrungsmitteln“ als Auslöser (50%; n=6 von 12) und „Kombinationen oder andere Auslöser“ (35,7%; n=5 von 14) konnte die Kombination aus Anamnese mit nachgewiesener Sensibilisierung durch spezifische IgE-Antikörper und positive Hauttests häufig zur Diagnosesicherung führen.

Hingegen waren bei den „Arzneimitteln“ die Hauttests alleine häufig positiv (84,6%; n=11 von 13) bei negativem IgE-Nachweis und führten häufig zur Diagnosestellung.

Tabelle 24: Häufigkeit positiver Testergebnisse bei nachgewiesener Anaphylaxie

			Auslöser			
			Hymen- opterengift	Arzneimittel	Nahrungsmittel	Kombinationen oder andere Auslöser
nachgewiesene Anaphylaxie durch passende Anamnese und	positives IgE	n	7	0	2	0
		%	5	0	16,7	0
	positiven Hauttest	n	20	11	1	4
		%	14,3	84,6	8,3	28,6
	positive Provokation	n	0	1	1	2
		%	0	7,7	8,3	14,3
	positives IgE und positiven Hauttest	n	113	0	6	5
		%	80,7	0	50	35,7
	positiven Hauttest und positive Provokation	n	0	1	0	0
		%	0	7,7	0	0
	positives IgE und positiven Hauttest und positive Provokation	n	0	0	2	2
		%	0	0	16,7	14,3
	positives IgE und positive Provokation	n	0	0	0	1
		%	0	0	0	7,1
	Gesamt	n	140	13	12	14
		%	100	100	100	100

Nachfolgende Abbildung veranschaulicht die Tabelle Nr. 24 nochmals:

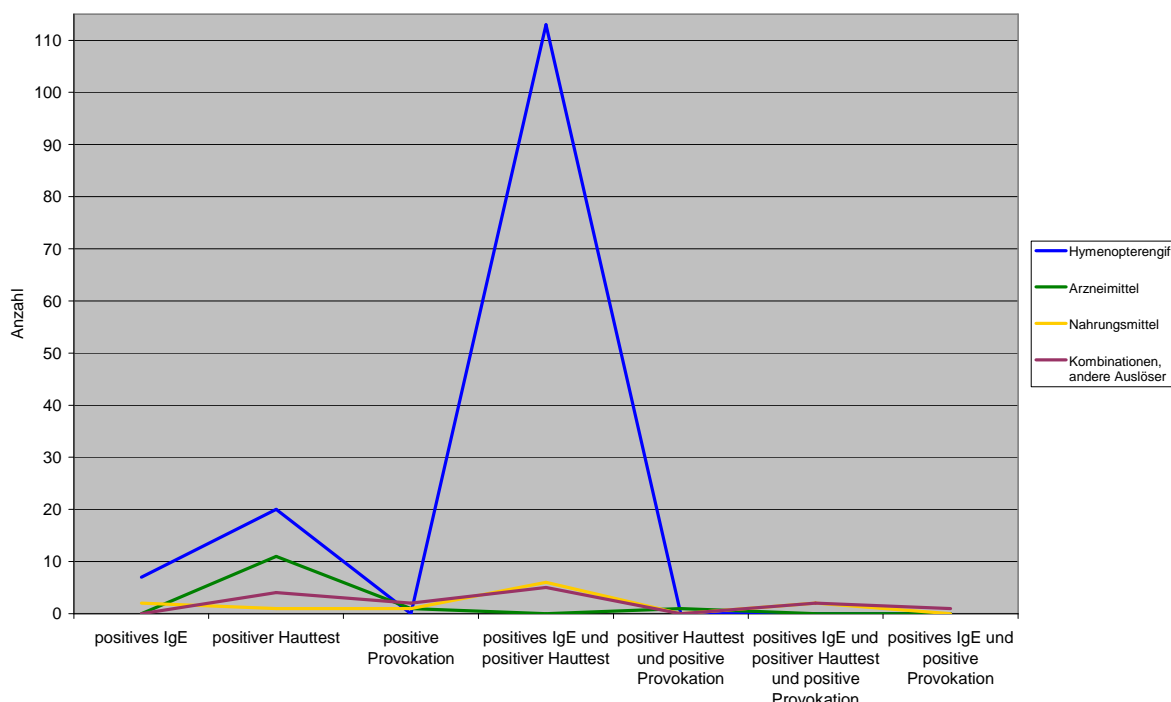


Abbildung 22: Häufigkeit positiver Testergebnisse bei nachgewiesener Anaphylaxie

3.2.9 Anzahl der durchgeführten Provokationstestungen

Nachfolgend wird die Anzahl der bei allen Patienten durchgeführten Provokationstestungen betrachtet (n=109), ausgenommen derjenigen mit „Hymenopterengift“ als Auslöser. In der Variablen-tabelle wurden bis zu acht Provokationstests für jeden Patienten aufgeführt.

Bei mehr als einem Drittel der Patienten (n=39, 35,8%) fanden keine Provokationen statt. Häufig wurden ein bis drei Testungen durchgeführt. Eine Spitze lag bei fünf durchgeführten Tests in 14,7% der Fälle (n=16). Im Mittel erfolgten jedoch 2,5 Provokationstestungen.

Tabelle 25: Anzahl erfolgter Provokationstestungen

Variable	Anzahl (n)
Provokations- testungen insgesamt	109
Mittelwert	2,5
Median	2
Standardabweichung	2,5
Minimum	0
Maximum	8

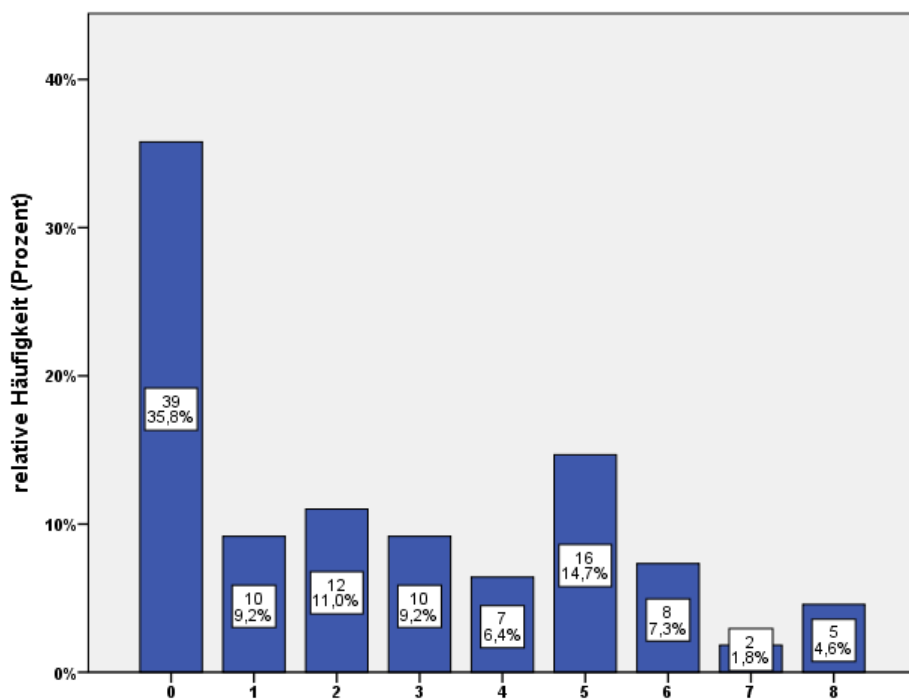


Abbildung 23: Anzahl der durchgeführten Provokationstestungen

3.2.9.1 Anzahl der durchgeführten Provokationen im Vergleich mit den Auslösern

Im Mittel wurden am häufigsten „Kombinationen oder andere Auslöser“ getestet mit 3,4 erfolgten Testungen; am zweithäufigsten die „Arzneimittel“ mit 2,6 Provokationstests und schließlich die „Nahrungsmittel“ mit 1,8 durchgeführten Provokationen.

Tabelle 26: Anzahl der erfolgten Provokationstestungen in Abhängigkeit von den vermuteten Auslösern

Arzneimittel	Anzahl (n)	48
	Mittelwert	2,6
	Median	2,5
	Standardabweichung	2,2
	Minimum	0
	Maximum	8
Nahrungsmittel	Anzahl (n)	25
	Mittelwert	1,8
	Median	1
	Standardabweichung	2,4
	Minimum	0
	Maximum	8
Kombinationen oder andere Auslöser	Anzahl (n)	23
	Mittelwert	3,4
	Median	4
	Standardabweichung	2,9
	Minimum	0
	Maximum	8

Folgende Tabelle zeigt die Häufigkeitsverteilung der durchgeführten Provokationen bei den jeweiligen Auslösern der Anaphylaxie.

Patienten mit „Nahrungsmittel“ als Auslöser wurden am wenigsten provoziert, in fast der Hälfte der Fälle (48%; n=12 von 25) gar nicht. Erhielten diese Patienten eine Provokation auf Nahrungsmittel, dann wurden sie am häufigsten ein-, zwei- oder fünfmal getestet in jeweils 12% (n=3) der Fälle.

Patienten mit „Kombinationen oder andere Auslöser“ wurden in nur 30,4% der Fälle nicht getestet (n=7 von 23). Im Vergleich zu den anderen Patienten erhielten diese Patienten die meisten Provokationstests (fünf und sechs Tests zu je 17,4%, n=4).

Patienten mit „Arzneimittel“ als Auslöser wurden häufig zwei- (12,5%, n=6), drei (14,6%, n=7)- oder fünfmal (14,6%, n=7) provoziert und am wenigsten gar nicht in nur 27,1% der Fälle (n=13).

Tabelle 27: Anzahl der erfolgten Provokationstestungen im Vergleich mit den Auslösern

		Auslöser			
		Arzneimittel	Nahrungsmittel	Kombinationen oder andere Auslöser	
Anzahl der durchgeführten Provokationstestungen	0	n	13	12	7
		%	27,1	48	30,4
	1	n	5	3	2
		%	10,4	12	8,7
	2	n	6	3	1
		%	12,5	12	4,3
	3	n	7	1	1
		%	14,6	4	4,3
	4	n	5	1	1
		%	10,4	4	4,3
	5	n	7	3	4
		%	14,6	12	17,4
	6	n	3	1	4
		%	6,3	4	17,4
	7	n	1	0	1
		%	2,1	0	4,3
	8	n	1	1	2
		%	2,1	4	8,7
Gesamt	n	48	25	23	
	%	100	100	100	

3.2.10 Korrelation von Schweregrad der Anaphylaxie mit der Durchführung von Provokationstests

In die Auswertung wurden die Patienten der Diagnose-Gruppen „V.a. Anaphylaxie“ und „Nachweis der Anaphylaxie“ ohne „Hymenopteregift“ als Auslöser miteinbezogen. Schweregrad I und II nach Ring und Messmer wurden zu „leichte Allgemeinreaktion“ zusammengefasst, Grad III zu „schwere Reaktion“. Es gab hier keine Fälle mit Grad IV, da diese nur bei den Patienten mit „Hymenopteregift“ als Auslöser vorkamen.

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem anamnestisch angegebenen Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion und der Durchführung von Provokationstestungen nachgewiesen werden ($p=0,2$) und somit kein Zusammenhang, dass Patienten, die eine schwere Anaphylaxie aufwiesen, seltener provoziert wurden.

Tabelle 28: Zusammenhang zwischen Schweregrad der Anaphylaxie und Durchführung von Provokationstests

			Durchführung von Provokationstests		Gesamt
			Durchgeführt	Nicht durchgeführt	
Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion nach Ring und Messmer	leichte Allgemeinreaktion (Grad I+II)	n	31	43	74
		%	41,9	58,1	100
	schwere Reaktion (Grad III)	n	6	16	22
		%	27,3	72,7	100

3.2.11 Anzahl der durchgeführten Ausweichtestungen

Insgesamt wurden für jeden Patienten bis zu sieben Testungen durchgeführt.

Im Mittel wurden 1,5 Ausweichtestungen durchgeführt. Mehr als die Hälfte der Patienten (51,8%, n=57) von insgesamt 110 Patienten erhielt keine Ausweichtestungen (siehe Abb. 24). Am häufigsten wurde ein-, zwei- oder fünfmal in jeweils 10% der Fälle (n=11) auf Ausweichpräparate getestet (Mittelwert 1,5; Median 0; Standardabweichung 2,0).

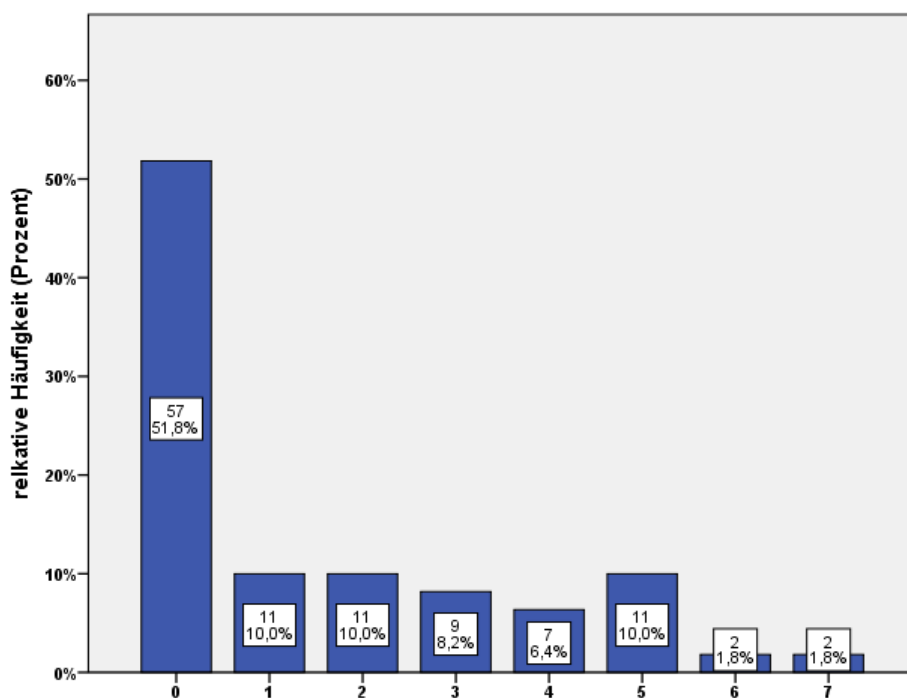


Abbildung 24: Anzahl der durchgeführten Ausweichtestungen

3.2.12 Durchgeführte Ausweichtestungen im Vergleich mit den Auslösern

Nachfolgend werden in der Tabelle die Auslöser der Anaphylaxie bezogen auf die durchgeführten Ausweichtestungen dargestellt.

Am häufigsten wurden Patienten mit „Arzneimittel“ als Auslöser auf Ausweichpräparate getestet in 73,5% der Fälle (n=36 von 49).

Patienten, die „Nahrungsmittel“ und „Kombinationen oder andere Auslöser“ als Auslöser angaben, erhielten eher selten Ausweichtestungen. Am geringsten wurden diejenigen aus der „Nahrungsmittel-Gruppe“ auf Ausweichsubstanzen getestet, nämlich in 84% der Fälle gar nicht (n=21 von 25).

Tabelle 29: Durchgeführte Ausweichtestungen und Auslöser der Anaphylaxie

			Durchgeführte Ausweichtestungen		Gesamt
			Nein	Ja	
Auslöser	Arzneimittel	n	13	36	49
		%	26,5	73,5	100
	Nahrungsmittel	n	21	4	25
		%	84	16	100
	Kombinationen, andere Auslöser	n	17	6	23
		%	73,9	26,1	100

Anhang V.6 (siehe S.135) stellt die von den Patienten angegebenen vermuteten Auslöser und die Durchführung von Ausweichtestungen mit den einzelnen Ausweichpräparaten dar, soweit es die Datenlage zuließ. Angaben zu Reaktionen, Zeitintervall oder verabreichten Mengen waren nur in sehr wenigen Fällen vorhanden, so dass hier keine Auswertung erfolgte.

3.2.13 Arzneimittelklassen und Durchführung von Ausweichtestungen

Patienten mit den Kombinationen „Antibiotikum + Lokalanästhetikum“ und „Analgetikum + Lokalanästhetikum“ wurden immer auf Ausweichpräparate getestet. Dreiviertel der Patienten mit der Kombination „Antibiotikum + Analgetikum“ erhielten Ausweichtestungen. Bei den Medikamenten derselben Arzneimittel-Gruppe wurden am häufigsten diejenigen mit Lokalanästhetika auf Alternativen getestet in 81,8% der Fälle (n=9 von 11). Bei den Patienten, die entweder „Analgetika“ oder „Antibiotika“ einnahmen, wurde ungefähr gleich häufig nach Ausweichmedikamenten gesucht in 77,8% bzw. in 76,9% der Fälle. Patienten mit „Kontrastmittel“ als Auslöser wurden zur Hälfte getestet und Patienten, bei denen das Arzneimittel nicht bekannt war, gar nicht. Am geringsten wurde bei Patienten mit „andere Arzneimittel“ nach alternativen Präparaten gesucht in nur 40% der Fälle (n=2 von 5).

Tabelle 30: Durchführung von Ausweichtestungen auf Arzneimittel

			Durchgeführte Ausweichtestungen		Gesamt
			Nein	Ja	
Einteilung der Arzneimittel	Antibiotika	n	3	10	13
		%	23,1	76,9	100
	Analgetika	n	2	7	9
		%	22,2	77,8	100
	Lokalanästhetika	n	2	9	11
		%	18,2	81,8	100
	Antibiotikum + Analgetikum	n	1	3	4
		%	25	75	100
	Antibiotikum + Lokalanästhetikum	n	0	3	3
		%	0	100	100
	Analgetikum + Lokalanästhetikum	n	0	1	1
		%	0	100	100
	nicht bekannt	n	1	0	1
		%	100	0	100
	Kontrastmittel	n	1	1	2
		%	50	50	100
	andere Arzneimittel	n	3	2	5
		%	60	40	100

3.2.14 Arzneimittelklasse und Durchführung von Provokationstestungen

In der folgenden Tabelle wird die Durchführung der Provokationstestungen bezogen auf die einzelnen Arzneimittelklassen dargestellt. Lokalanästhetika wurden am häufigsten provoziert in insgesamt 69,2% der Fälle (n=9 von 13). In 53,8% der Fälle (n=7) zeigte sich keine positive Reaktion. Antibiotika wurden in nur zwei Fällen provoziert (13,3%). Patienten mit Analgetika als vermuteter Auslöser erhielten zur Hälfte eine Provokationstestung (n=5) und zur Hälfte fand keine Provokation statt. Bei den Patienten, welche eine Kombination aus „Antibiotikum + Analgetikum“ sowie aus „Antibiotikum + Lokalanästhetikum“ als vermuteten Auslöser der Anaphylaxie angaben, wurde jeweils zur Hälfte provoziert (jeweils n=2) sowohl jeweils mit dem angeschuldigten Antibiotikum als auch mit dem verdächtigen Analgetikum bzw. Lokalanästhetikum und in 50% der Fälle erfolgte keine Provokation. Röntgenkontrastmittel wurde in keinem Fall provoziert (n=2). Auch der Patient mit unbekanntem Medikament erhielt keine Provokationstestung.

Tabelle 31: Durchführung von Provokationstestungen auf Arzneimittel

			Durchgeführte Provokationstestungen bezogen auf den Auslöser der Anaphylaxie			Gesamt
			Durchgeführt, negativ	Durchgeführt, positiv	Nicht durchgeführt	
Einteilung der Arzneimittel	Antibiotika	n	2	0	13	15
		%	13,3	0	86,7	100
	Analgetika	n	5	0	5	10
		%	50	0	50	100
	Lokalanästhetika	n	7	2	4	13
		%	53,8	15,4	30,8	100
	Antibiotikum + Analgetikum	n	2	0	2	4
		%	50	0	50	100
	Antibiotikum + Lokalanästhetikum	n	2	0	2	4
		%	50	0	50	100
	Analgetikum + Lokalanästhetikum	n	0	0	1	1
		%	0	0	100	100
	nicht bekannt	n	0	0	1	1
		%	0	0	100	100
	Kontrastmittel	n	0	0	2	2
		%	0	0	100	100
	andere Arzneimittel	n	3	0	4	7
		%	42,9	0	57,1	100

3.3 Patienten mit Summationsanaphylaxie

Bei insgesamt sieben Patienten (2,5%) aller Patienten (n=269) lagen Hinweise auf eine Summationsanaphylaxie in der Anamnese und im Abschlussbericht der Allergieabteilung vor (siehe Tab. 32).

Zwei Patienten (0,7%) gaben nach Nahrungsmittelverzehr und nachfolgender Anstrengung Symptome einer Anaphylaxie an (Mehlspeise + Anstrengung; Mehlspeise mit Puderzucker + Anstrengung).

Bei weiteren zwei Patienten (0,7%) erschien eine Summationsanaphylaxie ebenfalls nach Nahrungsmittelverzehr und Anstrengung im Anschluss möglich (Honig + Anstrengung; unbekanntes Nahrungsmittel + Anstrengung).

Bei drei Patienten (1,1%) ergaben sich Hinweise auf eine mögliche Kombinationsanaphylaxie nach Nahrungsmittelverzehr und ASS-Einnahme (Scampi, Apfelsaft, Tomate, Sellerie + ASS; Pizza + ASS; Mozartkugel, unbekannte Teigware, Wiener Würstchen + ASS).

Tabelle 32: Hinweise auf eine Summationsanaphylaxie

Hinweise auf eine Summationsanaphylaxie	Anzahl (n)	Relative Häufigkeit (Prozent)
Nein	262	97,4
Ja, Nahrungsmittel + Anstrengung	2	0,7
Möglich, Nahrungsmittel + Anstrengung	2	0,7
Möglich, Nahrungsmittel + ASS	3	1,1
Gesamt	269	100

Bei den zwei Patienten, bei denen eindeutige anamnestische Hinweise auf eine anstrengungsinduzierte Nahrungsmittel-Anaphylaxie bestanden (Ja, Nahrungsmittel + Anstrengung), konnte die Diagnose einer weizenabhängigen Anstrengungsinduzierten Nahrungsmittelanaphylaxie auch bestätigt werden.

Fall 1:

Eine Patientin berichtete, eine Mehlspeise mit Puderzucker verzehrt zu haben und ca. 30 Minuten nach Verzehr des Nahrungsmittels sich sportlich betätigt zu haben. Während des Sportes sei es zu einer Quincke-Symptomatik, Quaddelbildung, Atemnot, Übelkeit mit Erbrechen, Kreislaufbeschwerden sowie anamnestisch Bewusstlosigkeit gekommen. Eine genaue Zeitangabe zum Auftreten der Symptomatik wurde nicht angegeben. Der Verzehr von Mehlspeisen alleine bzw. Sport ohne vorherigen Verzehr von Mehlspeisen wurden problemlos toleriert.

Im Rahmen einer Provokationstestung im Sportinstitut wurde nach Verzehr eines Sandwichs und anschließendem Sport die Diagnose einer weizenabhängigen Anstrengungs-induzierten Anaphylaxie nachgewiesen.

In der in unserer Klinik durchgeführten Diagnostik zeigten sich folgende Ergebnisse:

In der Hauttestung (Prick-Test) zeigten sich positive Reaktionen auf Weizenmehl, Dinkelmehl sowie Maiskleie.

In der Labordiagnostik zeigte sich eine Erhöhung der Gesamt-IgE-Antikörper auf 1642 IU/ml (<100 IU/ml). Bei den spezifischen IgE-Antikörpern zeigte sich eine klinisch relevante Typ-I-Sensibilisierung gegen Omega-5-Gliadin. Der Mastzelltryptase-Wert war normwertig.

In der oralen Provokationstestung wurde Gluten alleine gut vertragen. Nach oraler Provokation mit kummulativ 10 ml Ethanol, 500 mg ASS und 40 mg Gluten kam es nach 15 Minuten zum Auftreten von Quaddeln am gesamten Integument.

Es wurde die Diagnose einer Wheat-dependent Exercise-induced Anaphylaxis (WDEIA) gestellt mit Sensibilisierung auf Omega-5-Gliadin.

Fall 2:

Ein Patient gab an, Kaiserschmarrn sowie ca. vier Stunden später Apfelstrudel verzehrt zu haben. Ca. 20 Minuten nach Verzehr des Apfelstrudels sei eine körperliche Anstrengung (Joggen) erfolgt; ungefähr 15 Minuten später habe sich generalisierter Juckreiz, Schwindel, Übelkeit sowie anamnestisch Bewusstlosigkeit entwickelt. Der Sport sei zudem während der Pollenflugzeit erfolgt bei bekannter Heuschnupfen-Symptomatik. Sport alleine bzw. der Verzehr von Mehlspeisen ohne Sport wurde in der Vergangenheit problemlos toleriert.

In der durchgeführten Diagnostik zeigten sich folgende Ergebnisse:

In der Pricktestung zeigten sich positive Reaktionen mit klinischer Relevanz auf Mehle (Weizenmehl 550 und 1050, Roggenmehl, Dinkelmehl 1050, Maismehl, Johannisbrotkernmehl), Apfelstrudelteig, Apfelstrudel-Blätterteig und Kaiserschmarrn sowie positive Reaktionen auf Gräser und Kräuter (Beifuß, Mauerglaskraut, Brennessel, Löwenzahn, Sauerampfer, Wegerich, Gänsefuß, Melde, Goldrute).

Bei der Bestimmung der IgE-Antikörper zeigte sich eine Erhöhung des Gesamt-IgEs auf 370 IU/ml (<100 IU/ml); bei der Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper zeigten sich keine klinisch relevanten Typ-I-Sensibilisierungen. Der Tryptase-Wert lag im Normbereich.

Die orale Provokationstestung mit Mannit (Placebo), Reisschleim-Placebo und Reisschleim-Weizenmehl unter körperlicher Belastung (Fahrrad-Ergometer) verlief unauffällig. Die orale Provokationstestung mit Kaiserschmarrn unter körperlicher Belastung (Fahrrad-Ergometer) zeigte eine solitäre Quaddel auf der Brust, welche als negativ gewertet wurde.

Trotz der negativ gewerteten Provokationstestung wurde die Diagnose einer Summations-Anaphylaxie bestätigt aufgrund der Anamnese, da anzunehmen war, dass ein Summationseffekt, bestehend aus körperlicher Anstrengung, Mehlspeisen-Verzehr und Pollenexposition, gegeben war; letzteres konnte im Rahmen der Provokationstestung nicht simuliert werden.

Bei den zwei Patienten, bei denen mögliche Hinweise auf eine solche Kombinationsanaphylaxie vorlagen (möglich Nahrungsmittel + Anstrengung), wurde in einem Fall eine Anaphylaxie ausgeschlossen und in einem Fall bestand weiterhin der V.a. eine Summationsanaphylaxie.

Fall 3:

Eine Patientin gab an, dass es regelmäßig während körperlicher Anstrengung wie z.B. Bergwandern oder Fahrradfahren und vorherigem Verzehr von Nahrungsmitteln zu Übelkeit, Darmentleerung, Schwindel, Schwächegefühl sowie Todesangst käme. Spezifische Nahrungsmittel konnten nicht genannt werden. Die Symptomatik trete nur nach vorherigem Genuss von Lebensmitteln auf.

In der durchgeführten Diagnostik zeigten sich folgende Ergebnisse:

In den Pricktestungen auf saisonale und perenniale Aeroallergene sowie auf Nahrungsmittel und Gewürze zeigten sich keine positiven Ergebnisse und somit keine Hinweise für eine Typ-I-Sensibilisierung.

Bei der Bestimmung von Gesamt- und spezifischen IgE-Antikörpern auf saisonale und perenniale Allergene sowie Nahrungsmittel konnte keine Typ-I-Sensibilisierung nachgewiesen werden. Mehrmalige Tryptase-Bestimmungen waren unauffällig.

Eine Provokationstestung wurde nicht durchgeführt.

Aufgrund der fehlenden Typ-I-Sensibilisierungen in Blut- und Hauttest und der unspezifischen Anamnese wurde eine Summations-Anaphylaxie ausgeschlossen.

Fall 4:

Die andere Patientin berichtete, dass es nach Verzehr von Bienenhonig mit anschließender körperlicher Anstrengung (Sport) zu einer Quincke-Symptomatik mit Schwellung der Augenlider, Bauchkrämpfen mit Durchfällen sowie Atemnot gekommen sei. Genaue Zeitangaben zum Auftreten der Symptomatik sowie über das Auftreten der Symptomatik nach Honig-Verzehr ohne Sport wurden nicht gemacht.

In der durchgeführten Diagnostik zeigten sich folgende Ergebnisse:

In der Pricktestung zeigte sich ein positives Ergebnis auf Naturhonig. Ein auswärts bei einem niedergelassenen Dermatologen durchgeführter Pricktest auf Bienenhonig war ebenfalls positiv. Eine Pricktestung mit dem angeschuldigten Honig wurde nicht durchgeführt, aber eine Nachtestung wurde in einem zweiten stationären Aufenthalt geplant.

Bei der Bestimmung der Gesamt- und spezifischen IgE-Antikörper zeigten sich keine klinisch relevanten Typ-I-Sensibilisierungen. Der Tryptase-Wert lag im Normbereich.

Eine orale Provokationstestung wurde noch nicht durchgeführt, da die Patientin aufgrund privater Gründe den stationären Aufenthalt abbrach und dies bisher nicht nachholte.

Es wurde die Diagnose „idiopathische Anaphylaxie“ bei differentialdiagnostisch weiterhin bestehendem Verdacht auf eine Summationsanaphylaxie gestellt.

Die drei Patienten mit der möglichen Kombination Nahrungsmittel- und Arzneimitteleinnahme (möglich Nahrungsmittel + ASS) ließen sich in einem Fall der Diagnose „V.a. Anaphylaxie“ und in einem Fall der Diagnose „Nachweis der

Anaphylaxie“ zuordnen; bei dem letzten Fall blieb eine Summationsanaphylaxie wahrscheinlich bei „idiopathischer Anaphylaxie“.

Fall 5:

Ein Patient berichtete, während der Gartenarbeit beim Zuschneiden von Himbeersträuchern generalisierten Juckreiz mit zusätzlicher Entwicklung von Quaddeln am gesamten Integument entwickelt zu haben. Zudem sei es einige Minuten später anamnestisch zu Bewusstlosigkeit gekommen. Ungefähr zwei Stunden vor der Symptomatik habe der Patient eine Pizza mit Tomaten, Käse, Schinken, Salami, Thunfisch und Paprika gegessen. Ungefähr zehn Stunden vor der Symptomatik sei eine Aspirin-Tablette (ASS 100 mg) wegen Übelkeit eingenommen worden.

In der durchgeführten Diagnostik zeigten sich folgende Ergebnisse:

In den Pricktestungen auf Nahrungsmittel, Atopene sowie Himbeersträucher zeigten sich keine klinisch relevanten Typ-I-Sensibilisierungen. Der Pricktest auf Analgetika wurde bei Urticaria factitia nicht bewertet.

Die Bestimmung der Gesamt-IgE-Antikörper zeigte eine Erhöhung auf 656 IU/ml (<100 IU/ml); die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper auf Nahrungsmittel zeigte keine klinisch relevanten Typ-I-Sensibilisierungen.

Aufgrund der nicht ganz eindeutigen Anamnese hinsichtlich des angeschuldigten Auslösers (ASS und Nahrungsmittel) und der angegebenen schweren anaphylaktischen Reaktion (Urtikaria und Bewusstlosigkeit) wurde die stationäre Durchführung der oralen Provokationstestung empfohlen, erfolgte bisher jedoch noch nicht. Eine Summations-Anaphylaxie blieb als Differentialdiagnose weiterhin verdächtig bei „idiopathischer Anaphylaxie“.

Fall 6:

Eine Patientin gab an, dass sie aufgrund von Kopfschmerzen eine Aspirin-Tablette eingenommen habe. Ungefähr vier Stunden später habe sie ein Nudelgericht mit Scampi und Knoblauch und einen Tomatensalat mit Sellerie gegessen sowie ein Glas Apfelsaftschorle dazu getrunken. Ungefähr eine Stunde später sei es zu einem Pelzigkeitsgefühl im Mund und im weiteren Verlauf zu einer generalisierten Quaddel-Bildung mit Quincke-Symptomatik (Gesichtsschwellung) und Globusgefühl gekommen.

Vorherige Einnahmen von Aspirin sowie auch der Verzehr von oben genanntem Gericht seien problemlos toleriert worden.

In der durchgeführten Diagnostik zeigten sich folgende Ergebnisse:

In der Pricktestung zeigten sich klinisch relevante Typ-I-Sensibilisierungen auf Tomate, Knoblauch, Sellerie und Apfel.

Das Gesamt-IgE zeigte eine Erhöhung auf 252 IU/ml (< 100 IU/ml); die Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper zeigte klinisch relevante positive Werte für Tomate (Klasse 1), Sellerie (Klasse 2) und Apfel (Klasse 3).

In der oralen Provokationstestung kam es ca. 30 Minuten nach der Gabe von 50 mg ASS zu einem Pelzigkeitsgefühl im Mund, Halskratzen, Juckreiz der Kopfhaut sowie Globusgefühl. Nach oraler Provokation mit Scampi (gebraten) kam es ca. zehn Minuten nach Verzehr des halben Scampi zu einem Kribbeln im Mundraum sowie Pelzigkeitsgefühl im Mund und Globusgefühl im Rachen; bei der oralen Provokation mit Knoblauch entwickelte sich ca. 20 Minuten nach Zungenkontakt dieselbe Symptomatik. Nach oraler Provokation mit Apfel kam es zu einem Kribbeln der Zunge sowie zu einer subjektiven Halsschwellung ohne Atemnot. Die orale Provokationstestung mit Tomaten wurde problemlos vertragen. Eine Sellerie-Provokation bei positivem Hauttest wurde noch nicht durchgeführt.

Aufgrund der positiven Diagnostik in Zusammenschau mit der Anamnese wurde die Diagnose Summationsanaphylaxie bei ASS-Einnahme und Nahrungsmittelallergie auf Apfel, Knoblauch und Scampi bestätigt.

Fall 7:

Die dritte Patientin berichtete, dass es nach Verzehr von glutamathaltigen Wiener Würstchen, einer unbekanntem Teigware und einer Mozart-Kugel sowie einer ASS-Tablette ca. 20 Minuten später zur Entwicklung einer generalisierten Urtikaria mit Quincke-Symptomatik des Gesichtes sowie anamnestisch zu Bewusstlosigkeit gekommen sei.

In der durchgeführten Diagnostik zeigten sich folgende Ergebnisse:

In der Pricktestung auf saisonale und perenniale Aeroallergene, Nahrungsmittel sowie Nüsse nativ zeigten sich keine klinisch relevanten Typ-I-Sensibilisierungen.

Die Bestimmung der Gesamt-IgE-Antikörper zeigte eine Erhöhung auf 396 IU/ml (< 100 IU/ml); die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper auf Nahrungsmittel zeigte

keine klinisch relevanten Typ-I-Sensibilisierungen. Es zeigte sich keine Erhöhung der Mastzelltryptase-Konzentration.

Aufgrund des anamnestisch angegebenen Verzehrs von glutamathaltigen Wiener Würstchen erfolgte zudem eine orale Provokationstestung bei Idiosynkrasie:

Nach der oralen Provokation mit Natrium-Benzoesäure kam es ca. fünf Stunden später zur Entwicklung von Quaddeln an den Beinen, den Leisten, Oberarmen und dem Rücken. Dies wurde als positive Reaktion gewertet mit nachfolgender Empfehlung, Nahrungsmittel mit den E-Nummern 210-220 zu meiden. Zudem zeigte sich während der Provokation mit Salicylate/Propionat eine objektivierbare Lidschwellung. Eine Provokation mit ASS wurde daraufhin nicht durchgeführt. Während der oralen Provokation mit Marzipanbrei kam es zu einem Kribbeln an der Zunge, welches bei ebenfalls aufgetretenem Kribbeln bei Placebobrei nicht als positiv gewertet wurde. Eine Nachprovokation der Teigware wurde empfohlen bei Wiedererinnern an das verzehrte Produkt.

Aufgrund des anamnestisch zeitlichen Zusammenhangs von der ASS-Einnahme sowie dem Nahrungsmittel-Verzehr und der Quincke-Symptomatik mit Bewusstlosigkeit blieb die Differentialdiagnose Summationsanaphylaxie wahrscheinlich bei „idiopathischer Anaphylaxie“.

3.4 Risikofaktoren der Anaphylaxie

3.4.1 Korrelation von Risikofaktor ACE-Hemmer und β -Blocker und Schweregrad der Anaphylaxie

16 Patienten (16/255 = 6,3%) nahmen zum Zeitpunkt der Anaphylaxie ACE-Hemmer ein, 17 Patienten (17/255 = 6,7%) β -Blocker.

Bei den Patienten, die ACE-Hemmer bzw. β -Blocker zum Zeitpunkt der erfolgten anaphylaktischen Reaktion einnahmen, konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Arzneimitteleinnahme und dem Schweregrad der Anaphylaxie festgestellt werden (ACE-Hemmer-Einnahme und Schweregrad: $p=0,5$; β -Blocker-Einnahme und Schweregrad: $p=0,9$). Die Patienten mit Einnahme dieser Medikamente erlitten keine schwereren Reaktionen.

Tabelle 33: ACE-Hemmer-Anwendung und Schweregrad der Anaphylaxie

			Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion nach Ring und Messmer				Gesamt
			I	II	III	IV	
ACE-Hemmer-Anwendung zum Zeitpunkt der Anaphylaxie	Nein	n	74	125	38	2	239
		%	31	52,3	15,9	0,8	100
	Ja	n	7	6	3	0	16
		%	43,8	37,5	18,8	0	100

Tabelle 34: β -Blocker-Anwendung und Schweregrad der Anaphylaxie

			Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion nach Ring und Messmer				Gesamt
			I	II	III	IV	
β-Blocker- Anwendung zum Zeitpunkt der Anaphylaxie	Nein	n	75	124	37	2	238
		%	31,5	52,1	15,5	0,8	100
	Ja	n	6	7	4	0	17
		%	35,3	41,2	23,5	0	100

3.4.2 Häufigkeit von Mastozytose und Tryptaseerhöhung

Ein weiterer Risikofaktor der Anaphylaxie ist die Mastozytose bzw. Tryptaseerhöhung.

Folgende Tabelle zeigt, dass fast 90% der Patienten (89,7%, n=208), bei denen Angaben über die Konzentration der Mastzelltryptase im Allergiebericht vorlagen, keinen Hinweis auf eine Mastzellerkrankung hatten. Ein Patient wies eine gesicherte Mastozytose auf. Knapp 10% der Patienten (9,9%, n=23) zeigte eine Erhöhung der Mastzelltryptase über 11,4 $\mu\text{g/l}$ ohne direkten Hinweis auf eine Mastozytose.

Tabelle 35: Hinweise auf Mastozytose bzw. Mastzelltryptaseerhöhung

Mastozytose bzw. Tryptaseerhöhung	Anzahl (n)	Relative Häufigkeit (Prozent)
Kein Hinweis	208	89,7
Ja	1	0,4
MZT>11,4 $\mu\text{g/l}$	23	9,9
Gesamt	232	100

3.4.3 Korrelation von Risikofaktor Tryptaseerhöhung bzw. Mastozytose und Schweregrad der Anaphylaxie

Zwar wies der eine Patient mit gesicherter Mastozytose eine schwere Allgemeinreaktion auf (Grad III), jedoch zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Erhöhung der Mastzelltryptase-Konzentration und dem Schweregrad der Anaphylaxie ($p=0,07$).

Aber ein Trend war erkennbar, dass ein erhöhter Tryptase-Wert eine schwerere anaphylaktische Reaktion hervorrief. Um dies genauer zu testen, bräuchte es größere Fallzahlen.

Tabelle 36: Tryptaseerhöhung bzw. Mastozytose und Schweregrad der Anaphylaxie

			Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion nach Ring und Messmer				Gesamt
			I	II	III	IV	
Mastozytose bzw. Tryptaseerhöhung	Kein Hinweis	n	68	99	32	1	200
		%	34	49,5	16	0,5	100
	Ja, Mastozytose	n	0	0	1	0	1
		%	0	0	100	0	100
	MZT>11,4 µg/l	n	4	13	4	1	22
		%	18,2	59,1	18,2	4,5	100

Patienten mit Mastzelltryptase-Erhöhung bzw. dem Vorliegen einer Mastozytose und „Hymenopterengift“ als Auslöser wiesen signifikant häufiger ($p=0,02$) eine anaphylaktische Reaktion mit schwerer Allgemeinreaktion auf als Patienten mit „Hymenopterengift“ als angeschuldigtem Auslöser und keinem Hinweis auf eine Mastozytose bzw. einer Erhöhung der Mastzelltryptase-Konzentration.

Bei den Patienten mit „Arzneimittel“ und „Nahrungsmittel“ als Auslöser konnte kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,5$ und $p=0,8$) zwischen dem Schweregrad der Anaphylaxie und Erhöhung der Mastzelltryptase festgestellt werden.

4 DISKUSSION

4.1 Allgemeines

Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser Arbeit bezüglich der Häufigkeit, des Auslösers und des Schweregrades anaphylaktischer Reaktionen sowie deren diagnostische Abklärung mit Daten verschiedener, meist retrospektiver Studien verglichen und diskutiert werden.

In die vorliegende Studie konnten insgesamt 270 Patienten eingeschlossen werden, die im Jahr 2006 die Allergieabteilung der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München zur Diagnostik einer Überempfindlichkeitsreaktion besuchten und bei denen anamnestisch Angaben über eine Anaphylaxie vorlagen.

Häufigster genannter Auslöser der Anaphylaxien waren Hymenoptereingifte (n=160, 59,3%), an zweiter Stelle standen Arzneimittel (n=57, 21,1%). Die Auslöser „Nahrungsmittel“ (n=27, 10%) und „Kombinationen oder andere Auslöser“ (n=26, 9,6%) wurden seltener angegeben.

Die Mehrzahl der Patienten (n=132, 51,2%) erlitt eine milde Allgemeinreaktion im Sinne eines Schweregrades II nach Ring und Messmer (131). Bei Patienten mit mehrfachen anaphylaktischen Reaktionen zeigte sich in der Schweregradentwicklung im Wesentlichen keine Änderung, der Verlauf des Schweregrades blieb meist gleich.

Bei 193 Patienten (72,3%) wurde nach allergologischer Untersuchung die Diagnose einer Anaphylaxie als gesichert angesehen. Insbesondere bei der Hymenoptereingift-Allergie konnte eine Anaphylaxie in 91,8% der Fälle (n=146) bestätigt werden.

4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

In der vorliegenden Arbeit berichteten deutlich mehr Frauen (62,2%) als Männer (37,8%) über anaphylaktische Episoden. Auch internationalen Studien zufolge tritt Anaphylaxie allgemein häufiger beim weiblichen als beim männlichen Geschlecht auf (28, 35, 66, 72, 77, 106, 166, 168, 175). Das mittlere Alter lag in dieser Studie bei 43,4 Jahren, welches in den verschiedenen Studien zum Teil stark davon abweicht (28, 35, 66, 106, 166, 175). So zeigte die Studie von Decker et al. ein mittleres Alter von 29,3 (35), während es in der Arbeit von Treudler bei 50 Jahren lag (166). Dies liegt wohl daran, dass die Altersverteilung der zugewiesenen Patienten in den einzelnen Studien unterschiedlich ist. Denn eine Studie nimmt bereits unter 1-Jährige mit in die Untersuchung auf (35), während in einer anderen Studie unterschieden wird zwischen Kindern (unter sechzehn Jahren) und Erwachsenen (168). Jedoch wird die Grenze zwischen Kindern und Erwachsenen unterschiedlich gezogen; in der Arbeit von Treudler liegt sie bei achtzehn Jahren (166), bei Pastorello et al. bei vierzehn Jahren (106). In der vorliegenden Studie wurden Kinder und Erwachsene berücksichtigt mit einer Altersverteilung zwischen 4 und 86 Jahren. Kinder mit Nahrungsmittelallergie werden an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München jedoch normalerweise nicht in der Allergieabteilung, sondern gesondert diagnostiziert, woraus sich ein relativ hohes Alter der untersuchten Patienten ergibt.

Vergleicht man die Alters- und Geschlechtsverteilung dieser Arbeit mit anderen Studien, dann zeigt sich eine Übereinstimmung darin, dass bei den Kindern und Jugendlichen bis zwanzig Jahre eine Prädominanz des männlichen Geschlechts vorliegt und erst bei den über 20-Jährigen die Frauen dominieren (16, 37, 72, 87, 101, 120, 168). Lieberman erklärt dieses Phänomen anhand der hormonellen Umstellung nach der Pubertät: in einem Tiermodell erhöhte Progesteron die Prädisposition für Anaphylaxie; Des Weiteren wurden bereits Progesteronbedingte anaphylaktische Reaktionen bei Menschen beschrieben (72). Pumphrey und Stanworth beschreiben die höhere Anzahl junger männlicher Patienten mit einer Mehrheit an männlichen Atopikern in der Kindheit, die auf Nahrungsmittel reagieren, während ältere nicht-atopische Patientinnen meist auf Arzneimittel oder Insektengift anaphylaktisch reagieren (120). Die Studie von Novembre et al. versucht diesen Umstand so zu erklären, dass in ihrer Studie vor allem ein hoher Prozentsatz an

Jungen mit Hymenoptereingift-Anaphylaxie vorlag und eine Insektenstich-Anaphylaxie ebenso häufiger bei männlichen als weiblichen Erwachsenen aufgrund der erhöhten Exposition auftritt. Jedoch wird hier der Vergleich zwischen Kindern und Erwachsenen als Erklärungsversuch auch eingeschränkt beurteilt, da sowohl Jungen als auch Mädchen meist gleich viel Zeit im Freien verbringen (101). In der vorliegenden Untersuchung war auch der Anteil an Hymenoptereingift-Anaphylaxien innerhalb der ein- bis zehn-Jährigen und der elf- bis zwanzig-Jährigen am höchsten.

4.3 Auslöser der Anaphylaxie

Die vier häufigsten Auslöser der Anaphylaxie konnten zugeordnet werden zu Insektengiften, Arzneimittel und Nahrungsmittel. Daneben gab es noch seltene Auslöser, unbekannte Auslöser oder vermutete Summationsauslöser, die in der Gruppe „Kombinationen oder andere Auslöser“ zusammengefasst wurden. In dieser Studie waren „Hymenoptereingift“ in 59,3% der Fälle, „Arzneimittel“ in 21,1% der Fälle, „Nahrungsmittel“ in 10% der Fälle und „Kombinationen oder andere Auslöser“ in 9,6% der Fälle vertreten, wobei sich die Prozente innerhalb des Auslösers „Kombinationen oder andere Auslöser“ vor allem auf die Kombination aus Arznei- und Nahrungsmittelaufnahme (38,5%) und unbekannte Auslöser (19,2%) verteilten.

Insektengift, Arzneimittel und Nahrungsmittel wurden auch in den verschiedenen bisher publizierten Studien zu den drei häufigsten Auslösern gezählt, jedoch jeweils in unterschiedlicher Reihenfolge (28, 35, 54, 66, 78, 106, 120, 148, 166, 175, 180).

Auffällig an dieser Studie ist der geringe Anteil an unbekanntem Auslösern. Nämlich in nur fünf von insgesamt 270 Fällen (1,85%) wurde kein Auslöser aufgrund der Krankengeschichte angegeben, während im Vergleich mit anderen Studien der Prozentsatz an unklaren Ursachen für die anaphylaktische Reaktion („idiopathische Anaphylaxie“) höher lag, nämlich zwischen 5,3 und 59% (35, 54, 66, 78, 106, 166, 175). Dies mag zum einen daran liegen, dass in manchen Studien Exercise-induced- oder Summationsanaphylaxie als idiopathische Anaphylaxie diagnostiziert wird, da nicht intensiv genug nach dem Auslöser recherchiert wird oder die Angaben sehr vorsichtig in Richtung Summationsanaphylaxie interpretiert werden. So waren die in dieser Studie verwendeten, von der Allergieabteilung durchgeführten Anamnesen

sehr ausführlich gehalten. Zum anderen kann der zum Teil hohe prozentuale Anteil an unklaren Auslösern laut der Studie von Webb und Lieberman so erklärt werden, dass strengere Kriterien bei der allergologischen Diagnostik, insbesondere der Lebensmittel-Hauttestungen, vorlagen. Denn während in der Studie von 1995 aufgrund der Angaben durch die Patienten die Diagnose Nahrungsmittel-Anaphylaxie lautete trotz negativer Prick-Testung (66), wurde in der Studie von 2006 nun die Diagnose „idiopathische Anaphylaxie“ vergeben (175). Bei einigen Patienten in dem von uns analysierten Patientengut wurden die Auslöser der Anaphylaxie bereits durch eine positive Anamnese ohne Nachweis einer Sensibilisierung sowie durch den Nachweis von Sensibilisierungen bei Patienten mit vielen Sensibilisierungen unklarer Relevanz im Zusammenhang mit der Anamnese festgelegt; in Einzelfällen nach negativer Provokationstestung. Der Grad der Sicherheit der Diagnosesicherung und die Festlegung eines Auslösers werden durch die Diagnostik und die Interpretation der Ergebnisse wesentlich beeinflusst.

4.3.1 Insektengifte

„Hymenopterengift“ war in dieser Studie der häufigste Auslöser der Anaphylaxie in 59,3% der Fälle (n=160): hier wurde am häufigsten die Wespe als angeschuldigter Auslöser der anaphylaktischen Reaktion angegeben in 53,1% der Fälle (n=85), an zweiter Stelle wurde zum einen die Biene in 17,5% der Fälle (n=28) genannt; zum anderen wurde ebenfalls in 17,5% der Fälle (n=28) keine klare Angabe darüber gemacht, ob eine Biene oder eine Wespe das die Anaphylaxie auslösende Insekt war. In 5% der Fälle (n=8) wurden die Patienten von einer Biene und Wespe gestochen. Eine Hornisse als stechendes Insekt wurde in vier Fällen genannt (2,5%). Bei den restlichen sieben Fällen war dem Patienten unklar, ob das stechende Insekt eine Biene, Bremse, Hornisse, Mücke oder Wespe war. Auch in anderen Studien wird Insektengift zu den drei häufigsten Auslösern anaphylaktischer Reaktionen gezählt (28, 35, 54, 78, 106, 120, 148, 166, 180). Während in Australien, den USA und in Italien Insektenstiche nach Nahrungs- bzw. Arzneimittel als Ursache der Anaphylaxie kamen (78, 106, 180), standen sie in Großbritannien, der Schweiz und in Deutschland an erster oder zweiter Stelle (54, 120, 166). Dieser Umstand kann so erklärt werden, dass die Untersuchungen, die von Helbling et al. an der Population des Schweizer Kantons Bern und von Pumphrey und Stanworth an der Bevölkerung

von Nord-West England durchgeführt wurden (54, 120), in eher ländlichen Gebieten stattfanden während die Studie von Pastorello et al. die Bewohner der Stadt Mailand untersuchte. In der eigenen Arbeit kann die Mehrheit an Hymenoptereingift-Anaphylaxie möglicherweise durch die großen Grünflächen in München, z.B. den Englische Garten, oder die vielen Biergärten, die ab Frühjahr bis in den späten Sommer geöffnet sind, erklärt werden. So begründet auch eine Studie von 1992, die Insektenstichnotfälle in München untersuchte, den häufigen Kontakt zwischen Insekt und Mensch mit Münchens Biergärten (18). Des Weiteren kann die erfolgte allergologische Diagnostik durch die Allergieabteilung als Grund für die Mehrzahl von Bienen- und Wespengift-Anaphylaxie angesehen werden, denn insbesondere bei Hymenoptereingift-Allergie konnte in 146 von 160 Fällen die Diagnose bestätigt werden.

„Hymenoptereingift“ wurde im Geschlechter-Vergleich häufiger von männlichen Patienten (74,5%) als von Patientinnen (50%) als Auslöser angegeben. Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, da in mehreren Studien von einer Mehrheit des männlichen Geschlechts bei Insektengift-Anaphylaxie berichtet wurde (9, 18, 34, 78, 101, 123).

Da die Insektengifte in der vorliegenden Arbeit insgesamt die häufigsten Auslöser darstellten, waren sie auch in den einzelnen Altersklassen, verglichen mit den restlichen Auslösern, am häufigsten vertreten. Allein bei den Patienten über 71 Jahre spielten sie gegenüber den Arzneimitteln keine große Rolle mehr als Ursache der Anaphylaxie. Jedoch ließ sich bei den Kindern und Jugendlichen bis zwanzig Jahre und den Erwachsenen mittleren Alters (31-60 Jahre) ein deutliches Überwiegen der Hymenoptereingift-Anaphylaxie feststellen. Vergleicht man dieses Ergebnis mit denen anderer Studien, dann lässt sich eine Übereinstimmung in der Altersverteilung bei Hymenoptereingift-Anaphylaxie erkennen (9, 34, 46, 78, 87). So stehen in der Studie von Mehl et al., welche deutsche Kinder bis zwölf Jahre mit anaphylaktischen Reaktionen untersuchte, Insektenstiche gleich an zweiter Stelle der Auslöser nach den Nahrungsmitteln (87). Dies mag daran liegen, dass sich Kinder viel im Freien aufhalten und so ein erhöhter Kontakt zwischen Insekten und Menschen besteht. In den Studien von Blum et al., Clark et al. und Fernandez et al., welche Anaphylaxie durch Insektengift untersuchten, lag das mittlere Alter zwischen 36 und 42,4 Jahre (9, 34, 46), was auch in der eigenen Studie in den Altersbereich mit den häufigsten

Hymenopteregift-Anaphylaxien fällt. Eine Erklärung dafür könnte das Freizeitverhalten der Menschen dieser Altersgruppe sein, welches Aktivitäten im Freien zum Ausgleich des Berufslebens beinhalten könnte. Auch in einer Studie, die sich mit tödlichen Ausgängen anaphylaktischer Ereignisse beschäftigte, ereigneten sich diejenigen mit Insektengift als Auslöser vor allem im mittleren Alter (35 bis 49 Jahre) (78).

4.3.2 Arzneimittel

Arzneimittel waren mit 21,1% (n=57) der zweithäufigste Auslöser anaphylaktischer Reaktionen. Anhand der unterschiedlichen Literaturdaten lässt sich bestätigen, dass Medikamente an erster oder zweiter Stelle der Anaphylaxieauslöser stehen (28, 35, 54, 66, 78, 106, 166, 175, 180). Auffällig ist, dass von den 57 Patienten, die Arzneimittel als Auslöser der Anaphylaxie nannten, fünfzig weiblich waren. Auch in der Arbeit von Webb und Lieberman sind vor allem Frauen (82%) von Medikamenten-induzierter Anaphylaxie betroffen (175). Ebenso beschreibt Liew et al. in der Studie über tödliche anaphylaktische Ereignisse, dass mehr Frauen als Männer eine Arzneimittel-Anaphylaxie hatten (78).

Bei den Kindern bis zehn Jahre spielten „Arzneimittel“ als Auslöser gar keine Rolle und in der Altersgruppe elf bis zwanzig waren sie nur gering von Bedeutung; hier gaben nur drei Patienten Reaktionen auf Medikamente an. Dieses Ergebnis ist nicht außergewöhnlich, da Kinder für gewöhnlich nicht regelmäßig Medikamente einnehmen. So hatten in den Studien, die anaphylaktische Reaktionen bei Kindern untersuchten, Arzneimittel einen sehr geringen Stellenwert als Auslöser (37, 87, 101). Hingegen gewinnen Medikamente als Ursache der Anaphylaxie bei über 60-Jährigen an Bedeutung. So nannte innerhalb der 71- bis 80-Jährigen über ein Drittel „Arzneimittel“ als Auslöser und bei der Hälfte der 81- bis 90-Jährigen waren diese für die Anaphylaxie verantwortlich. Auch in Studien zeigte sich die höchste Rate der Medikamenten-bedingten Anaphylaxie in der Gruppe der 55- bis 84-Jährigen (78, 175), was an der mit steigendem Alter vermehrten Medikamenten-Einnahme, auch mehrerer unterschiedlicher Präparate, liegen mag.

Am häufigsten wurden in unserer Studie Antibiotika (26,3%, n=15), Lokalanästhetika (22,8%, n=13) und Analgetika (17,5%, n=10) als Auslöser der medikamenten-

induzierten Anaphylaxie angegeben. Innerhalb der Antibiotika waren am häufigsten β -Lactam-Antibiotika (n=10) vertreten, bei den Analgetika am häufigsten nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), insbesondere Aspirin (n=7). Bei den Lokalanästhetika existieren zum Teil keine genauen anamnestischen Angaben über das angeschuldigte Präparat; Ultracain (Wirkstoff Articain) wurde jedoch häufiger genannt (vergleiche Anhang V.4, S.133). In anderen Studien waren diese Arzneimittelgruppen ebenfalls die am häufigsten Genannten; auch hier wurden insbesondere unter den Antibiotika die β -Lactam-Antibiotika genannt sowie nicht-steroidale Antirheumatika und davon insbesondere Aspirin (54, 66, 106, 166, 175, 180). Muskelrelaxantien spielten in der vorliegenden Arbeit keine Rolle als Ursache der Anaphylaxie im Gegensatz zu der Studie von Pumphrey und Stanworth, in welcher alle Arzneimittel-bedingten anaphylaktischen Reaktionen auf Muskelrelaxantien zurückzuführen waren (120). Der Umstand, dass vor allem Antibiotika, Analgetika und Lokalanästhetika im Gegensatz zu Muskelrelaxantien als Auslöser in der eigenen Studie genannt wurden, mag dadurch begründet sein, dass die Patienten dieser Studie meist selber von zu Hause in die Klinik kamen oder von niedergelassenen Ärzten überwiesen wurden und diese Medikamente auch meist im ambulanten Bereich benutzt werden. Hingegen werden die zentral wirkenden Muskelrelaxantien eher bei Eingriffen in Allgemeinanästhesie verwendet, welche vorwiegend im Rahmen eines stationären Aufenthaltes und nicht ambulant durchgeführt wird, wobei hier Muskelrelaxantien verschiedenen Studien zufolge zu den häufigsten Auslösern zählen (40, 55, 89). So werden anaphylaktische Reaktionen, die sich während der Anästhesie ereignen, gleich in der jeweiligen Klinik behandelt und sind daher nicht in unseren Daten erfasst.

4.3.3 Nahrungsmittel

Nahrungsmittel waren der dritthäufigste Auslöser der Anaphylaxie in 10% der Fälle (n=27). Anhang V.3 (S.132) zeigt die genannten vermuteten Auslöser, welche aufgrund zu ungenauer anamnestischer Angaben in keine Untergruppen eingeteilt wurden (siehe Punkt 3.1.9). Dieses Ergebnis stimmt mit den Daten aus der Literatur überein, in denen Nahrungsmittel stets unter die wichtigsten Auslöser fallen (28, 35, 54, 66, 78, 106, 120, 148, 166, 175, 180). Dabei ließ sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den Geschlechtern erkennen: bei den männlichen Patienten

gaben 10,8% Nahrungsmittel als Anaphylaxieauslöser an, bei den Patientinnen 9,5%. Auch in der Literatur zeigt sich eine gleiche Verteilung für beide Geschlechter mit nahrungsmittel-induzierter Anaphylaxie (78, 173).

Hingegen zeigte sich im Vergleich mit anderen Studien ein Unterschied in der Altersverteilung. Während in der vorliegenden Arbeit kaum Kinder von einer Nahrungsmittel-Anaphylaxie betroffen waren, sind verschiedenen Studien zufolge Lebensmittel der häufigste Auslöser für eine Anaphylaxie im Kindesalter (16, 87, 101, 120, 168). Dies kann dadurch erklärt werden, dass bei uns wenig Kinder unter zehn Jahren (n=9) im Jahr 2006 die Allergieabteilung besuchten und insgesamt der häufigste Auslöser in den Altersgruppen bis siebenzig Jahre die Hymenoptereingifte waren. In der Gruppe der 21- bis 30-Jährigen ließ sich ein Peak an Nahrungsmittel-Anaphylaxie erkennen, verglichen mit den restlichen Altersklassen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Studie von Clark et al. über Lebensmittel-Allergie, in welcher das Durchschnittsalter 29 Jahre betrug (33). Auch in der Arbeit von Liew et al. lag bei Patienten mit tödlicher Nahrungsmittel-Anaphylaxie ein Altersgipfel bei den 15- bis 29- Jährigen vor (78).

4.3.4 Kombinationen oder andere Auslöser

„Kombinationen oder andere Auslöser“ wurden in 9,6% der Fälle (n=26) als Auslöser angegeben, gleich nach den Nahrungsmitteln (10%). Auch in anderen Studien kommen die „anderen Auslöser“ erst nach den drei wichtigsten Auslösern Arznei- und Nahrungsmittel sowie Insektengift als Ursache für die Anaphylaxie in Frage, nämlich in 2,3 bis 9% der Fälle (35, 106). Am häufigsten wurde die Kombination aus Arznei- und Nahrungsmittel (38,5%) genannt, was nicht verwunderlich ist, da diese Auslöser auch alleine die wichtigsten Ursachen für anaphylaktische Reaktionen darstellen. Dass diese Kombination so häufig angegeben wurde, kann auch daran liegen, dass in der Anamnese nicht eindeutig zu klären war, welcher der beiden Auslöser oder ob nur die gemeinsame Gabe zur Anaphylaxie führte. Von diesen Kombinationen wurden jedoch nur vier von insgesamt achtzehn Fällen mit Kombinationen (22,2%) durch Provokationstests mit objektiven Symptomen nachgewiesen (siehe Beschreibung der Reaktionen unter Punkt 3.2.6), bei vier Fällen von vermuteter (57,1%, n=7) und bei einem Fall von als gesichert betrachteter

(6,3%, n=16) Anaphylaxie wurden die Auslöser in der Provokationstestung vertragen (n=5) oder keine Provokation durchgeführt. Am zweithäufigsten waren „unbekannte Auslöser“ (19,2%), was bereits unter Punkt 4.3 diskutiert wurde.

„Anstrengung“ wurde nur von zwei Patienten als Auslöser angegeben. Wahrscheinlicher ist, dass die anaphylaktische Reaktion zwar durch körperliche Betätigung oder Stress getriggert wurde, letztlich aber durch Nahrungsmittel oder Medikamente ausgelöst wurde. So fielen auch die Fälle mit „Summationsanaphylaxie“ unter den Auslöser „Kombinationen oder andere Auslöser“ (siehe Punkt 4.11). Literaturdaten bestätigen, dass diese Form von Anaphylaxie relativ selten ist, da sie schwer zu diagnostizieren ist, in den letzten Jahren aber ein Anstieg der Inzidenz beobachtet wurde (31, 70, 162, 175, 178).

Tierepithel wurde sehr selten als Anaphylaxieauslöser genannt, nämlich nur in einem Fall. Dies kann daran liegen, dass Tierhaare selten schwere allergische Reaktionen hervorrufen. Es kann aber keine definitive Aussage darüber getroffen werden, da die Fallzahl einfach zu gering war. Eine positive Hauttestung und spezifisches IgE zusammen mit der positiven nasalen Provokationstestung bei eindeutiger Anamnese bestätigten diesen Auslöser.

4.4 Vorliegen einer Atopie

Bei 38,4% der Patienten lagen Angaben über eine Atopie (Atopisches Ekzem, allergische Rhinokonjunktivitis und/oder allergisches Asthma bronchiale) in der Anamnese vor. Dieses Ergebnis stimmt mit den Zahlen anderer Studien überein, bei denen der Anteil an Atopikern zwischen 37 und 41% lag (54, 66, 175). Außerdem zeigt unsere Studie, dass Atopie, ungeachtet der Anaphylaxieauslöser, häufiger bei Patienten mit Anaphylaxie vorzukommen scheint als in der Allgemeinbevölkerung. Denn Schätzungen zufolge sind weltweit 8 bis 25% der Bevölkerung Atopiker (32) und unser Ergebnis lag deutlich höher. Kemp et al. erklärt dieses Phänomen so, dass die Mastzellen und Basophilen von Atopikern leichter aktiviert werden und sich entleeren als die von Nicht-Atopikern, so dass sich die Bereitschaft, anaphylaktisch zu reagieren, scheinbar leichter entwickelt (66).

Bei den Patienten mit Nahrungsmittel-induzierter Anaphylaxie zeigte sich häufiger das Vorliegen einer Atopie (n=18, 78,3%) als keine Atopie (n=5, 21,7%). Unter den Patienten mit „Hymenopterengift“ (n=49, 32,9%) bzw. „Arzneimittel“ (n=23, 46%) als Auslöser war der Anteil an Atopikern geringer im Vergleich zu den Patienten mit Nahrungsmittel als Auslöser. Unter den Patienten mit „Nahrungsmittel“ als Auslöser der anaphylaktischen Reaktion gab es den geringsten Anteil an Nicht-Atopikern (n=5, 3,4%). Auch in den Studien von Pumphrey und Stanworth sowie Pastorello et al. wurde bereits über einen Zusammenhang zwischen Atopie und Nahrungsmittel-Anaphylaxie berichtet (106, 120), während ebenfalls in anderen Studien, unter anderem von Yokum et al., kein Zusammenhang zwischen Hymenopterengift- bzw. Arzneimittel-Anaphylaxie und Atopie gesehen wurde (54, 106, 180). In der Arbeit von Simons et al. wird das Vorliegen einer Atopie (z.B. Rhinoconjunctivitis allergica) sogar als Risikofaktor einer schweren oder gar tödlichen Anaphylaxie angesehen (45).

4.5 Schweregrad der Anaphylaxie

In unserer Untersuchung wurden alle Symptome der Schweregrade I bis IV nach Ring und Messmer (131) berücksichtigt und in den jeweiligen Schweregrad eingeteilt. Daher erfolgte die Auswertung nicht anhand einzelner Symptome oder Organsysteme, wie in den gängigen Studien (28, 35, 54, 66, 106, 108, 120, 166, 175, 180), sondern mithilfe dieser Schweregradskala, was nun den direkten Vergleich mit anderen Literaturdaten schwierig gestaltete. Am ehesten konnte die Arbeit von Treudler et al. (166) als Vergleich dienen, da sie unter anderem auch die Einteilung nach Ring und Messmer (131) verwendete.

In der vorliegenden Arbeit lag bei über der Hälfte der Patienten (51,2%) eine milde Allgemeinreaktion vor, welche Grad II nach Ring und Messmer entspricht (131), bei der zusätzlich zu den kutanen Symptomen (Grad I) leichte abdominelle (z.B. Krämpfe, Nausea), respiratorische (z.B. Dyspnoe) sowie kardiozirkulatorische (z.B. Tachykardie, Hypotension) Beschwerden hinzukommen können oder jeweils auch einzeln bestehen können; am häufigsten jedoch lag eine Dyspnoe vor. Etwa ein Drittel der Patienten (32,2%) gab eine rein kutane Symptomatik an (Pruritus,

Urtikaria, Angioödem, Flush), welche mit den (muko-)kutanen Symptomen der anderen Studien verglichen werden kann. 15,9% unserer Patienten erlebte eine schwere anaphylaktische Reaktion (Grad III), welche mit Larynxödem und Bronchospasmus bis hin zum Schock einhergehen kann und zwei Patienten (0,8%) mussten reanimiert werden (Grad IV). In der Literatur zählen kutane, respiratorische und gastrointestinale Beschwerden zu den häufigsten Symptomen (54, 66, 175, 180).

In den einzelnen Studien, unter anderem von Yokum et al. (180) und Webb und Lieberman (175), wurden übereinstimmend am häufigsten (muko-)kutane Symptome wie Urtikaria und Angioödem angegeben (35, 54, 66). Dies stimmt mit unseren Daten überein, denn knapp ein Drittel der Patienten reagierte rein kutan und über die Hälfte wies einen Schweregrad II auf, bei welchem neben dem Gastrointestinal- und Respirationstrakt sowie dem Herz-Kreislaufsystem auch die Haut betroffen sein kann. Laut der Literaturdaten kamen am zweithäufigsten die respiratorischen Symptome vor, insbesondere Dyspnoe (54, 66, 175, 180). In der Arbeit von Decker et al. wurde Dyspnoe sogar gleich häufig mit kutanen Symptomen genannt (35). Auch hier kann annähernd eine Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen gesehen werden, bei denen der am häufigsten angegebene Schweregrad Grad II war, bei dem der Respirationstrakt betroffen sein kann und eine respiratorische Symptomatik unter die häufigsten drei Symptome der Literatur fiel.

In der Arbeit von Treudler et al. erfolgte im Einklang mit unserer Studie ebenfalls eine Einteilung der Symptome in die Schweregradskala von Ring und Messmer (131). Die Verteilung der einzelnen Schweregrade stimmt mit der eigenen überein: die meisten Patienten fielen unter Grad II, Grad I wurde am zweithäufigsten angegeben, danach folgte Grad III und nur ein Patient hatte Grad IV (166). Bei Peng et al. wurde der Schweregrad der anaphylaktischen Reaktionen in „mild“, „mäßig“ und „schwer“ eingeteilt, wobei die meisten Fälle unter die „mäßigen“ Reaktionen fielen (108). Zwar wurde diese Einteilung nicht genauer definiert, aber unsere milden Allgemeinreaktionen (Grad II) scheinen den „mäßigen“ Reaktionen zu entsprechen, was wiederum eine Übereinstimmung in der Häufigkeitsverteilung bedeutet. Auch die Studie von Brown et al. zeigt eine mit der von Peng et al. vergleichbare Einteilung, jedoch sind hier „milde“ und „mäßige“ Reaktionen zusammengefasst und „schwere“ Reaktionen wurden als „lebensbedrohliche Anaphylaxie“ bezeichnet (28). Auch hier

waren am häufigsten „milde“/„mäßige“ Reaktionen vertreten, die wohl einem Schweregrad II entsprechen könnten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine international gleiche Einteilung der Symptome in Schweregrade den Vergleich von Studien untereinander verbessern würde und so eindeutigere Aussagen über die Schwere einer Anaphylaxie getroffen werden könnten.

Beim Vergleich der einzelnen Schweregrade zwischen männlichen und weiblichen Patienten ließ sich kein wesentlicher Unterschied in der Häufigkeitsverteilung der Grade I bis IV erkennen. Sowohl bei den Patientinnen als auch den Patienten gab es einen reanimationspflichtigen Fall. Kinder bis zehn Jahre wiesen keine schweren oder reanimationspflichtigen anaphylaktischen Reaktionen (Grad III und IV) auf. In den Altersgruppen bis siebzig Jahre wurde der Schweregrad II am häufigsten genannt. Bei den 71- bis 90-Jährigen hatte jeweils die Hälfte der Patienten (n=4 und n=1) eine rein kutane Symptomatik. Bei den 81- bis 90-Jährigen wies der andere Patient eine schwere Reaktion auf (Grad III). Dies kann beispielsweise durch altersbedingte Komorbiditäten, insbesondere kardiovaskulärer Ursache, zusammen mit einer β -Blocker-Therapie erklärt werden (63). In der Arbeit von Biedermann et al., welche den Zusammenhang zwischen basaler Mastzelltryptase und schweren allergischen Reaktionen auf Insektengifte bei älteren Patienten untersuchte, werden schwere anaphylaktische Reaktionen bei älteren Patienten nach Insektenstich durch einen kontinuierlichen Anstieg der basalen Tryptase-Werte mit fortschreitendem Alter erklärt (51). Die Patienten, die reanimiert werden mussten, fielen in die Gruppe der 21- bis 30-Jährigen und der 51- bis 60-Jährigen. Auch in der Studie von Uguz et al., welche anaphylaktische Reaktionen bei Kindern und Erwachsenen untersuchte, konnten schwere Reaktionen häufiger bei Erwachsenen als bei Kindern festgestellt werden (168). Die Arbeit von Pumphrey und Stanworth kann dieses Ergebnis ebenfalls bestätigen: die jüngsten Patienten zeigten die am wenigsten schweren anaphylaktischen Reaktionen, die 19- bis 39-Jährigen hingegen wiesen die schwersten Reaktionen auf (120).

Patienten mit „Kombinationen oder andere Auslöser“ und „Arzneimittel“ – hier vor allem Analgetika - als Ursache der Anaphylaxie wiesen, verglichen mit den restlichen Auslösern, häufiger schwere, mit Bewusstlosigkeit einhergehende Anaphylaxien auf (Grad III). So waren auch in der Studie von Moneret-Vautrin et al., welche schwere

(Grad III und IV) und tödliche Anaphylaxie-Fälle untersuchte, Arzneimittel am häufigsten dafür verantwortlich (94). Weitere Untersuchungen, die sich mit tödlich endenden anaphylaktischen Reaktionen befassten, nannten ebenfalls als häufigsten Grund Medikamente (78, 118-119). Eine Erklärung für den hohen Schweregrad bei einem Teil der Reaktionen ist, dass die untersuchten Arzneimittel in diesen Studien häufig systemisch verabreichte (z.B. intravenöse) Arzneimittel (z.B. Muskelrelaxantien) einschlossen. Dass vor allem Arzneimittel für schwere oder tödliche Reaktionen verantwortlich sind, kann zum einen an der sehr schnellen Entwicklung der Symptomatik (innerhalb von wenigen Minuten) liegen und zum anderen an der meist kardiovaskulären Symptomatik mit Kreislaufversagen (94, 118). Eine Erklärung dafür, dass insbesondere Patienten, die „Kombinationen oder andere Auslöser“ nannten, eine schwere Symptomatik aufwiesen, mag der hohe Anteil an der Kombination aus Arznei- und Nahrungsmittel (38,5%) bzw. Arzneimittel und Hymenopterengift (15,4%) innerhalb dieses Auslösers liefern. Es ist nicht überraschend, dass gerade Patienten mit Hymenopterengift-Anaphylaxie reanimiert werden mussten (Grad IV), da Insektengifte auch in den Studien über schwerste bzw. tödliche Anaphylaxie gleich nach den Arzneimitteln als Ursache angegeben werden (78, 94, 119). Die Schwere des Verlaufs von Insektengift-Anaphylaxie kann mit der schnellen Entwicklung der Symptome innerhalb von fünfzehn Minuten erklärt werden (118).

4.6 Rezidivierende Anaphylaxie

In der vorliegenden Studie lag bei der Mehrheit der Patienten nur eine anaphylaktische Reaktion vor (62,2%). 94 Patienten (37,8%), die bereits in ihrer Vergangenheit anaphylaktische Ereignisse hatten, wiesen am häufigsten zwei Reaktionen auf. Vier und mehr Anaphylaxien wurden nur selten angegeben. Bei den meisten Patienten mit Mehrfachreaktionen zeigte sich keine Änderung des Schweregrades, er blieb im Wesentlichen gleich. Patienten mit drei oder mehr Reaktionen gaben zudem am zweithäufigsten einen alternierenden Verlauf an; bei Patienten mit vier oder mehr anaphylaktischen Reaktionen wurde keine Zunahme des Schweregrades beobachtet. In verschiedenen Studien, die sich unter anderem

mit rezidivierenden Anaphylaxien befassten, lagen unterschiedliche Ergebnisse zur Rezidivrate, Anzahl der Ereignisse und Verlauf des Schweregrades vor (35, 54, 97, 120, 166, 175, 180). So variierten die Rezidivraten anaphylaktischer Ereignisse zwischen 15 und 42,8% (97, 166). In der Studie von Webb und Lieberman berichteten 48% der Patienten über drei oder mehr anaphylaktische Ereignisse in der Vergangenheit (175) und seit der letzten Datenanalyse von 1995 (66) erlitten 34% erneute Reaktionen, von denen über die Hälfte eine Abnahme des Schweregrades angaben, 18% einen unveränderten Verlauf und nur 16% eine Verschlechterung der Symptome (175). Bei Pumphrey und Stanworth hatten von den 172 Patienten 120 multiple Reaktionen, die in ihrem Schweregradverlauf stark variierten; die weit verbreitete Annahme, der Schweregrad würde sich mit zunehmender Anzahl der Reaktionen verschlechtern, konnte hier nicht bestätigt werden (120). In den Untersuchungen von Helbling et al. sowie von Yokum et al. wies die Mehrheit der Patienten nur eine anaphylaktische Episode auf, sehr viel weniger Patienten als in unserer Arbeit zwei oder mehr. (54, 180). Dies mag daran liegen, dass sich die Datensammlung über eine drei- (54) bzw. fünf-Jahres-Periode (180) erstreckte und so von Patienten in einem limitierten Zeitraum weniger anaphylaktische Ereignisse angegeben werden konnten, während sich in unserer Studie die Patientenangaben über anaphylaktische Episoden in der Anamnese auf das gesamte Leben bezogen. Das Ergebnis, dass in unserer Studie keine Zunahme des Schweregrades bei steigender Anzahl der Reaktionen beobachtet wurde, stimmt mit denen von Webb et al. und Pumphrey et al. überein (120, 175). Webb et al. begründet dies durch die bessere Patientenschulung, den früheren Einsatz von Adrenalin und die Meidung identifizierter Auslöser der Anaphylaxie (175).

Da rezidivierende Anaphylaxien kein seltenes Ereignis zu sein scheinen, sollten betroffene Patienten besonders schnell und sorgfältig therapiert und diagnostiziert werden, um den möglichen Auslöser finden und weitere zukünftige Episoden verhindern zu können.

4.7 Anwendung des Notfallsets

Von allen Patienten machten nur 7,5% (n=20) selbständig Gebrauch einer Notfallmedikation. Von diesen zwanzig Patienten nutzten vor allem diejenigen selber das Set, die bereits zwei oder drei anaphylaktische Reaktionen in ihrer Anamnese aufwiesen (n=13) und bei denen eine Anaphylaxie diagnostisch nachgewiesen wurde (n=14). Auch andere Studien berichten über einen zu geringen Selbstgebrauch der Notfallmedikamente Adrenalin (als Autoinjektor), Antihistaminika und Glukokortikosteroide (28, 54, 66, 166, 168, 175). Dennoch lagen in unserer Studie die Zahlen höher als die der anderen. So benutzten zum Beispiel in der Arbeit von Treudler et al. nur zwei Patienten das Notfallset (166), in der Studie von Helbling et al. nur vier Patienten (54). Dieser Umstand könnte dadurch erklärt werden, dass die Patienten trotz Aufklärung über den Gebrauch dennoch zu ängstlich sind, sich selbst zu behandeln. Entweder aus Respekt davor, sich z.B. Adrenalin selbst zu injizieren oder aus Unsicherheit über die Symptome, ob tatsächlich eine Anaphylaxie vorliegt. Oder sie tragen das Notfallset nicht ständig bei sich, was eigentlich notwendig wäre, ja sogar lebensrettend sein kann. Hier sollte angesetzt werden, die Patienten noch besser über die Notwendigkeit und den Gebrauch des Notfallsets aufzuklären und sie ausführlich über die Symptome anaphylaktischer Reaktionen zu informieren, was auch eine erst kürzlich veröffentlichte Studie vorschlug (62).

4.8 Durchführung einer antigenspezifischen Immuntherapie

In der vorliegenden Arbeit erhielten insgesamt 97 Patienten eine spezifische Immuntherapie. Vierundneunzig dieser Patienten wurden gegen Hymenopterengift hyposensibilisiert, von denen fast alle „Hymenopterengift“ als Auslöser der Anaphylaxie angaben bis auf vier, die „Kombinationen oder andere Auslöser“ als Ursache nannten, was durch die fünf Fälle erklärt werden kann, bei denen „Hymenopterengift“ ein Teil der Kombination war. Die Mehrheit der Patienten mit Hymenopterengift-Anaphylaxie und Angaben über eine antigenspezifische Immuntherapie wurde gegen Hymenopterengift hyposensibilisiert (83,3%, n=90 von 108), nur in 16,7% der Fälle (n=18) erfolgte keine Immuntherapie. Die Literaturdaten bestätigen dieses Ergebnis, dass von allen Anaphylaxie-Auslösern eine Allergie

gegen Insektengifte am effektivsten und erfolgreichsten behandelt werden kann (76, 111, 139, 171). So konnte im „Practice Parameter“ von Lieberman et al. von einer Effektivität von bis zu 98% der immuntherapierten Fälle berichtet werden, eine Insektengift-induzierte systemische anaphylaktische Reaktion zu verhindern (76).

4.9 Diagnostik der Anaphylaxie

Bei etwa Dreiviertel der Patienten (72,3%) wurde eine Anaphylaxie durch die erfolgte Diagnostik, welche Hauttestung, Bestimmung des spezifischen IgEs und/oder Provokationstests beinhaltet, als nachgewiesen angesehen. Bei 21,3% der Patienten bestand weiterhin der Verdacht auf eine Anaphylaxie trotz nicht eindeutigen Resultaten in der diagnostischen Abklärung. In 6,4% der Fälle wurde eine Anaphylaxie ausgeschlossen. Insbesondere bei Patienten mit „Hymenopteregift“ (91,8%) und „Kombinationen oder andere Auslöser“ (64%) wurden die verdächtigen Auslöser auch bestätigt. Bei Patienten mit „Arznei- und Nahrungsmittel“ als Auslöser blieben die Aufklärungsraten geringer, jeweils etwa die Hälfte der Patienten erhielten die Diagnose „V.a. Anaphylaxie“.

„Hymenopteregift“ als bestätigter Auslöser zeigte vor allem bei den Hauttests (97,1%) und beim spezifischen IgE (93%) positive Ergebnisse, „Arzneimittel“ hingegen nur bei der Hauttestung (66,7%). Die Auslöser „Hymenopteregift“, „Nahrungsmittel“ und „Kombinationen oder andere Auslöser“ konnten durch die Bestimmung des spezifischen IgEs und die zusätzliche Durchführung von Hauttests am häufigsten bestätigt werden, während bei den nachgewiesenen „Arzneimitteln“ der Hauttest alleine häufig positiv war bei negativem IgE. Diese Ergebnisse stimmen mit den Literaturdaten überein. So sind Hauttests besonders sensitiv bei V.a. Insektengift-Allergie und auch in-vitro-Tests (z.B. spezifisches IgE) können hilfreich sein bei Insektengiften, insbesondere wenn Hauttests nicht durchgeführt werden können oder negativ waren. Da Provokationstestungen zur Diagnosebestätigung bei Insektengift nicht durchgeführt werden, bleiben diese Methoden die einzigen, mit denen eine Insektengiftallergie nachgewiesen werden kann. Allerdings muss auch berücksichtigt werden, dass die Spezifität dieser Methoden gering ist und in einigen Fällen mit unklarer Anamnese die Diagnosestellung unsicher ist und Ergebnisse so

unterschiedlich interpretiert werden können (114). Hauttests sind bei Arzneimittel-Allergie gut geeignet, das angeschuldigte Medikament zu identifizieren, insbesondere bei Penizillinen (76).

Bei 44 Patienten wurden Provokationstestungen auslöserbezogen durchgeführt und bei einem Viertel dieser Patienten (n=11, 25%) wurde die Diagnose Anaphylaxie dadurch als bestätigt angesehen. Patienten mit „Nahrungsmittel“ als Auslöser zeigten am häufigsten positive Testergebnisse bei der Provokation, wobei in 44,4% der Fälle (n=4) das Nahrungsmittel als Ursache bestätigt werden konnte (siehe Punkt 3.2.6). Bezogen auf die Anzahl der jeweils erfolgten Provokationstestungen wurden Patienten mit ungewöhnlichen Allergenen und Kombinationen von Auslösern im Mittel am häufigsten provoziert, vermutlich weil so versucht wurde, einen eindeutigen Auslöser zu identifizieren. Bei fünf Fällen führten die Provokationstestungen zur Bestätigung der Diagnose (siehe Punkt 3.2.6).

Ausweichtestungen wurden am häufigsten für Arzneimittel durchgeführt: bei den Einzelpräparaten insbesondere für Lokalanästhetika, Analgetika und Antibiotika; unbekannte und andere Medikamente wurden nicht bzw. selten auf Alternativen getestet. Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, da es vor allem für die drei genannten Arzneimittelklassen wichtig ist, verträgliche Alternativen zu kennen, vor allem im Falle einer schweren Erkrankung oder eines Notfalls.

Auch in den verschiedenen Studien wurden neben der Anamnese die Durchführung von Hauttests, die Bestimmung des spezifischen IgEs und zum Teil Provokationstestungen zur diagnostischen Abklärung angegeben (35, 54, 66, 120, 175, 180). Jedoch wurden keine genauen Angaben zu den einzelnen Auslösern gemacht, welches diagnostische Mittel sich am besten dazu eignet, den jeweiligen Auslöser als Ursache der Anaphylaxie zu bestätigen. So berichteten Kemp et al., Webb et al. sowie Pumphrey und Stanworth nur genauer über Nahrungsmittel als Auslöser der Anaphylaxie, welche bei Kemp et al. und Webb et al. durch die Krankengeschichte und Hauttests in einigen Fällen sicher nachgewiesen werden konnten (66, 175). Bei Pumphrey und Stanworth spielte zusätzlich zur Anamnese und Hauttestung die Bestimmung des spezifischen IgEs eine Rolle, die verdächtigen Nahrungsmittel zu bestätigen, was in 90 von 103 Fällen gelang, aber in dreizehn Fällen trotz Provokationstests zu keinem positiven Ergebnis führte (120). Insgesamt konnte hier in 76% der Fälle durch Anamnese, Hauttests und spezifische IgE-

Bestimmung der Auslöser identifiziert werden (120), was ein ähnliches Ergebnis zu unserem darstellt (72,3%). In der Studie von Yokum et al. konnte bei 58% der Patienten der Auslöser identifiziert werden, wobei mehr Hauttests als die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper durchgeführt wurden (180). In der Arbeit von Pastorello et al. konnte bei der Hälfte der Patienten mit Nahrungsmittel-induzierter Anaphylaxie ein sicherer Bezug zu einem bestimmten Lebensmittel nachgewiesen werden, bei der anderen Hälfte war ein Zusammenhang wahrscheinlich; Medikamente wurden in 29,5% der Fälle als Auslöser einer Arzneimittel-Anaphylaxie bestätigt, die restlichen Fälle waren wahrscheinlich durch Medikamente bedingt (106). Unsere Ergebnisse stimmen mit denen von Pastorello et al. überein; so wurde etwa bei der Hälfte der Patienten Nahrungsmittel als Auslöser bestätigt und in 33,3% konnten Arzneimittel als Anaphylaxieauslöser gesichert werden. Bei Helbling et al. konnten insbesondere Insektenstiche als Auslöser der anaphylaktischen Reaktion durch Anamnese, Hauttests und spezifisches IgE nachgewiesen werden (54), was dem Ergebnis unserer Studie entspricht. So konnte in der eigenen Arbeit der Auslöser „Hymenopteregift“ am häufigsten (80,7%) durch Hauttestung und zusätzliche spezifische IgE-Bestimmung bestätigt werden. Patienten mit unklaren Auslösern wurden in der Studie von Helbling et al. mit Medikamenten und Lebensmitteln provoziert, jedoch waren alle Provokationstestungen negativ (54).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass neben einer ausführlichen Anamnese die Durchführung von Hauttests und die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper die wichtigsten diagnostischen Mittel darstellen, den Auslöser der Anaphylaxie zu identifizieren. Lässt sich trotz dieser erfolgten Diagnostik dennoch kein eindeutiger Auslöser finden, können Provokationstestungen, insbesondere bei V.a. Nahrungsmittel-Allergie, bei der Aufklärung helfen. Jedoch führen sie nicht immer zu positiven Testergebnissen. Deshalb ist die anfängliche gründliche Befragung des Patienten der erste und bedeutendste Schritt bei der diagnostischen Abklärung.

Kritisch ist anzumerken, dass die Interpretation der Testergebnisse, z.B. eines grenzwertigen Hauttestbefundes und/oder spezifischen IgE-Resultats bzw. einer anamnestisch erfolgten oder nicht klar dokumentierten Reaktion während der Provokationstestung sehr stark vom Untersucher abhängen kann und damit stark beeinflusst, ob eine Anaphylaxie als gesichert, nach Diagnostik verdächtig oder ausgeschlossen wird. In unserer Studie wurden negative Provokationstests bei sechs

Patienten als falsch negativ und positive Provokationstests bei sechs Patienten als möglicherweise falsch positiv interpretiert (siehe Punkt 3.2.6). Alle Testungen haben eine von 100% abweichende Spezifität, so dass aus Anamnese und Befund weiterer diagnostischer Tests bei vereinzelt Patienten keine Anaphylaxie vorliegen könnte, auch wenn Testungen positiv ausfallen. So wird bei Nahrungsmitteln die Spezifität positiver Hauttests und spezifischer IgE-Antikörper als gering eingeschätzt. Beispielsweise wurde bei Patienten mit atopischem Ekzem und einer Nahrungsmittelallergie auf Hühnerei, Kuhmilch, Erdnuss, Soja, Weizen und Fisch, welche durch eine doppelblinde plazebokontrollierte Nahrungsmittel-Provokationstestung (DBPCFC) nachgewiesen wurde, eine Spezifität von 29 – 53% bzw. 20 – 65% für die Hauttests bzw. den Nachweis spezifischer IgE-Antikörper angegeben (140). Liegt eine stärkere Hauttestreaktion, also eine größere Quaddelbildung, vor und zeigt sich eine höhere Konzentration von spezifischen IgE-Antikörpern im Serum, sind auch die Werte von Sensitivität und Spezifität größer, d.h. das Vorliegen einer Allergie ist wahrscheinlicher (170).

4.10 Schweregrad der Anaphylaxie und Durchführung von Provokationstests

Die Durchführung von Provokationstestungen ist nicht ganz unproblematisch und ungefährlich, da der Arzt in Notfallbereitschaft sein muss und genaue Kenntnisse über das regelhafte Vorgehen bei allergischen Reaktionen besitzen muss, falls der Patient auf das getestete Allergen reagiert. Auch muss immer daran gedacht werden, dass ein biphasischer Verlauf oder eine verzögerte Immunantwort vorliegen könnten (76). Aufgrund dieser Problematik ist es verständlich, dass Patienten, die bereits eine schwere Reaktion anamnestisch angegeben haben und keinen eindeutigen Auslöser nennen konnten, vielleicht eher zurückhaltender provoziert werden. Dieser Umstand wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht. Jedoch konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ($p=0,2$), dass Patienten, die anamnestisch eine schwere Anaphylaxie aufwiesen, nicht provoziert wurden.

4.11 Summationsanaphylaxie

In der vorliegenden Arbeit wurde in der Kategorie „Patienten mit Anaphylaxie auf Kombinationen oder andere Auslöser“ bei 2,5% der Patienten (n=7) die Abschlussdiagnose Summationsanaphylaxie in der Allergieabteilung gestellt. In 1,4% der Fälle (n=4) schienen Anstrengung zusammen mit Nahrungsmitteln die auslösenden Faktoren zu sein und in 1,1% der Fälle (n=3) die Einnahme von ASS zusammen mit Nahrungsmitteln. Auch in den gängigen Studien waren Angaben über anaphylaktische Reaktionen durch Anstrengung zu finden, nämlich in 2,9 bis 7% der Fälle (35, 54, 66, 106, 166, 175). In einer japanischen Studie wird über eine Prävalenz von nur 0,017% bei Nahrungsmittel-abhängiger Anstrengungs-induzierter Anaphylaxie und von nur 0,031% bei Anstrengungs-induzierter Anaphylaxie berichtet (1). Die geringen Prozentzahlen zeigen, dass diese Form der Anaphylaxie eine eher seltene Diagnose zu sein scheint im Vergleich zu den üblichen Auslösern oder dass sie schwer zu diagnostizieren ist. Sie wird jedoch immer wieder als Ursache angegeben und ist daher nicht zu vernachlässigen. Es wird sogar eine Zunahme von Anaphylaxie, die durch Anstrengung ausgelöst wird, beobachtet, was am Lifestyle und der zunehmenden Popularität von Sport und Bewegung in der Freizeit in den letzten Jahren liegen mag (31, 70).

Bei zwei der vier Patienten, bei denen Hinweise auf eine anaphylaktische Reaktion nach Nahrungsmittelverzehr und Anstrengung vorlagen, konnte diese auch diagnostisch bestätigt werden: Fall 1 zeigte bei eindeutiger Anamnese und bereits auswärts diagnostizierter weizenabhängiger Anstrengungs-induzierter Anaphylaxie in der in unserer Klinik durchgeführten Diagnostik einen positiven Hauttest, einen positiven Nachweis spezifischer IgE-Antikörper sowie eine positive objektive Reaktion in der oralen Provokationstestung, so dass die Diagnose einer Wheat-dependent Exercise-induced Anaphylaxis gestellt wurde. Bei Fall 2 wurde bei positivem Hauttest aber negativen spezifischen IgE-Antikörpern sowie negativer oraler Provokationstestung dennoch die Diagnose einer Summationsanaphylaxie angenommen, da in Zusammenschau mit der Anamnese ein Summationseffekt, bestehend aus körperlicher Anstrengung, Mehlspeisen-Verzehr und Pollenexposition, gegeben war. Bei den anderen zwei Patienten mit Hinweisen auf eine Anaphylaxie nach Nahrungsmittelverzehr und Anstrengung wurde in einem Fall eine Summationsanaphylaxie ausgeschlossen und bei dem anderen Fall die

Diagnose einer „idiopathischen Anaphylaxie“ bei differentialdiagnostisch weiterhin bestehendem Verdacht auf eine Summationsanaphylaxie gestellt: Fall 3 wies weder in der Hauttestung noch bei der Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper positive Reaktionen auf und eine orale Provokationstestung wurde bei unspezifischer Anamnese nicht durchgeführt; somit wurde eine Summationsanaphylaxie als ausgeschlossen angesehen. Fall 4 zeigte einen positiven Hauttest bei negativen IgE-Antikörpern. In Zusammenschau mit der Anamnese wurde die Diagnose einer „idiopathischen Anaphylaxie“ mit weiterhin bestehendem Verdacht auf eine Summationsanaphylaxie bei noch ausstehender Provokationstestung gestellt. Bei einem von den drei Patienten mit möglichem Hinweis auf Summationsanaphylaxie nach Nahrungsmittel- und ASS-Einnahme blieb weiterhin ein Verdacht bestehen, in einem Fall konnte die Diagnose bestätigt werden und in einem Fall blieb eine Summationsanaphylaxie wahrscheinlich bei „idiopathischer Anaphylaxie“: Fall 5 zeigte weder im Hauttest noch bei der Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper positive Ergebnisse; jedoch blieb eine Summationsanaphylaxie weiterhin verdächtig aufgrund der Anamnese hinsichtlich der angeschuldigten Auslöser (ASS und Nahrungsmittel) mit nachfolgend schwerer anaphylaktischer Reaktion mit Bewusstlosigkeit bei noch ausstehender Provokationstestung. Bei Fall 6 wurde nach positivem Haut-, Blut- und Provokationstest sowie eindeutiger Anamnese die Diagnose Summationsanaphylaxie bestätigt. Fall 7 wies weder im Hauttest noch bei der Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper positive Ergebnisse auf. Bei nicht eindeutig als positiv zu interpretierender Provokationstestung in Zusammenschau mit dem anamnestisch zeitlichen Zusammenhang zwischen ASS-Einnahme, Nahrungsmittelverzehr und Auftreten einer schweren anaphylaktischen Reaktion mit Bewusstlosigkeit blieb eine Summationsanaphylaxie wahrscheinlich bei „idiopathischer Anaphylaxie“. Zusammenfassend wurde bei drei dieser sieben Patienten eine Summationsanaphylaxie bestätigt. Dies ist ein zufrieden stellendes Ergebnis, da eine solche Diagnose nicht immer einfach zu stellen ist, denn die Patienten müssen sich physisch betätigen, wenn bei der stattgehabten Reaktion Anstrengung beteiligt war. Jedoch sind die Symptome oft schwierig zu reproduzieren (76, 178). Auch muss die Anamnese besonders sorgfältig erhoben werden und der Patient muss detailliert jede Episode, an die er sich erinnern kann, wiedergeben, um evtl. beteiligte Kofaktoren herauszufinden (76). Dies erfordert natürlich Zeit, die ein

Arzt im normalen Klinikalltag nicht immer hat. Eine Summationsanaphylaxie ist extrem schwer zu bestätigen, so dass der Detektiv-Sinn des Klinikers gefordert wird.

Die Lebensmittel, die an der bestätigten Summationsanaphylaxie - in einem Fall Wheat-dependent Exercise-induced Anaphylaxis - beteiligt waren, setzten sich zusammen aus Mehlspeisen (mit Puderzucker), Scampi, Knoblauch, Apfelsaft, Tomate und Sellerie. In der Literatur werden am häufigsten Weizen und andere Getreidesorten, Nüsse, Fisch und Meeresfrüchte, Tomaten, Äpfel sowie Sellerie als Auslöser für FDEIA (food-dependent exercise-induced anaphylaxis) genannt (31, 70, 76, 162, 178). Diese Angaben stimmen mit unseren überein, denn Weizen findet sich in Mehlspeisen wieder; Scampis zählen zu den Meeresfrüchten und Apfel(saft), Tomaten und Sellerie wurden ebenfalls von einer unserer Patienten in der Anamnese angegeben, jedoch in Zusammenhang mit einer ASS-Einnahme. Auch dass in drei Fällen ASS als Kofaktor der Anaphylaxie genannt wurde und in einem Fall bestätigt wurde, ist kein ungewöhnliches Ergebnis. So berichten verschiedene Publikationen, dass nichtsteroidale Antirheumatika, insbesondere Aspirin, die häufigsten Medikamente sind, die mit einer Anstrengungs-induzierten Anaphylaxie verbunden sind, aber auch ohne körperliche Anstrengung und nach Lebensmittelverzehr eine Anaphylaxie hervorrufen können („Anstrengungs-begleitete Anaphylaxie“) (31, 76, 178).

4.12 Risikofaktoren der Anaphylaxie

4.12.1 ACE-Hemmer und β -Blocker

In der vorliegenden Arbeit standen zum Zeitpunkt der Anaphylaxie 6,3% der Patienten unter einer Therapie mit ACE-Hemmern und 6,7% mit β -Blockern. Bei der Untersuchung auf einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme dieser Medikamente und dem Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion konnte dieser nicht festgestellt werden. D.h. Patienten, die ACE-Hemmer bzw. β -Blocker einnahmen, erlitten keine schwerere Symptomatik der Anaphylaxie als Patienten ohne diese Medikamente.

Auch in verschiedenen Studien wird immer wieder über die Einnahme von β -Blockern und/oder ACE-Hemmern zum Zeitpunkt des anaphylaktischen Ereignisses berichtet (28, 54, 66, 98, 120, 175). Während bei Webb et al. sowie in der früheren Studie von 1995 von Kemp et al. keine Unterschiede im Schweregrad bei Patienten mit und ohne β -Blocker-Einnahme vorlagen (66, 175), was mit unserem Ergebnis übereinstimmt, zeigte sich in den anderen Studien ein möglicher Zusammenhang zwischen dieser Medikation und der Schwere der Symptomatik (28, 54, 98, 120). So wurden bei Helbling et al. sowie Pumphrey und Stanworth in vier bis neun Prozent der Fälle ACE-Hemmer und β -Blocker eingenommen und schienen ziemlich häufig an schweren anaphylaktischen Ereignissen beteiligt gewesen zu sein (54, 120). In der Arbeit von Brown et al. waren ACE-Hemmer die häufigste Ursache für Angioödeme (28) und bei Neugut et al. wurde ein Zusammenhang zwischen β -Blockern und erhöhtem Risiko und Schweregrad für anaphylaktische Reaktionen gesehen (98). Diese Angaben werden auch durch weitere Literaturdaten bestätigt, nämlich dass Patienten unter diesen Medikamenten wiederholt besonders schwere und schwierig zu behandelnde anaphylaktische Episoden zeigten; besonders unter β -Blocker-Therapie sind höhere und wiederholte Adrenalingaben aufgrund der β -Rezeptoren-Blockade notwendig (42, 52, 61, 79, 159, 164-165). Anhand dieser unterschiedlichen Daten scheint eine Verschlechterung der Symptomatik durch β -Blocker und ACE-Hemmer möglich, sie kann jedoch nicht immer eindeutig nachgewiesen und bestätigt werden. Daher sollte immer an alternative Präparate bei Patienten gedacht werden, die ein Risiko für Anaphylaxie aufweisen, aber vor dem Hintergrund der Notwendigkeit dieser Medikamente. So profitieren Patienten nach einem Myokardinfarkt oder mit Herzerkrankung von einer β -Blocker-Therapie trotz Anaphylaxierisiko (161).

4.12.2 Tryptaseerhöhung und Mastozytose

Knapp zehn Prozent (9,9%, n=23) unserer Patienten zeigte eine Erhöhung der Mastzelltryptase über 11,4 $\mu\text{g/l}$ ohne direkten Hinweis auf eine Mastozytose; es wurde keine weiterführende Diagnostik wie z.B. eine Knochenmarksbiopsie durchgeführt. Bei einem Patienten lag eine durch Haut- und Knochenmarksbiopsie gesicherte Mastozytose vor mit schwerer anaphylaktischer Symptomatik (Grad III) (131). Es wurde untersucht, ob ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen

der Erhöhung der Mastzelltryptase-Konzentration bzw. dem Vorliegen einer Mastozytose und dem Schweregrad der Anaphylaxie festzustellen war. Zwar konnte keine deutliche Signifikanz ermittelt werden ($p=0,07$), jedoch war eine Tendenz dahingehend erkennbar, dass ein erhöhter Tryptase-Wert bzw. eine Mastozytose schwere anaphylaktische Reaktionen hervorrufen. Da jedoch die Fallzahl hier sehr gering war, sollte dies in einer umfangreicheren Untersuchung getestet werden. Patienten mit Mastzelltryptase-Erhöhung bzw. dem Vorliegen einer Mastozytose und „Hymenopterengift“ als Auslöser wiesen signifikant häufiger ($p=0,02$) eine schwere anaphylaktische Reaktion auf als Patienten mit „Hymenopterengift“ als angeschuldigtem Auslöser und keinem Hinweis auf eine Mastozytose bzw. einer Erhöhung der Mastzelltryptase-Konzentration.

In der Arbeit von Treudler et al. wiesen alle Patienten mit erhöhtem Serumtryptase-Wert bzw. einer indolenten systemischen Mastozytose schwere anaphylaktische Reaktionen vom Grad III bis IV nach Ring und Meßmer auf (131, 166). Pumphrey und Stanworth berichteten in ihrer Studie über zwei Fälle mit tödlichem Ausgang der Anaphylaxie, wobei für beide erhöhte Werte der Mastzelltryptase postmortem gemessen wurden (120). In einer weiteren Arbeit von Pumphrey et al. über postmortale Befunde nach tödlicher Anaphylaxie konnte bei der Mehrheit der Fälle, die auf Serumtryptase untersucht wurden, eine Erhöhung dieser festgestellt werden (119). Auch in anderen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhter Serumtryptase-Konzentration oder Mastozytose und schwerwiegender Symptomatik der anaphylaktischen Reaktion bestätigt werden, insbesondere bei Patienten mit Insektengift-Allergie (21, 51, 80, 144).

Insofern scheint eine erhöhte Mastzelltryptase-Konzentration bzw. eine Mastozytose einen Risikofaktor für den Schweregrad der Anaphylaxie darzustellen. Bei erhöhter Serumtryptase oder Bestehen einer Mastozytose liegt ein erhöhtes Risiko für einen anaphylaktischen Schock (Grad III) oder sogar für einen tödlichen Ausgang (Grad IV) vor.

4.13 Limitationen

Für manche Auswertungen lagen nicht ausreichende Daten im Allergieabschlussbericht und in den Allergieakten vor.

So ging aus der Aktenlage bei 18 von 26 Patienten (69,2%) aus der Kategorie „Kombinationen oder andere Auslöser“, bei denen die Auslöser nicht Hymenopterengiften, Nahrungsmitteln und Arzneimitteln zugeordnet werden konnten, nicht hervor, ob anaphylaktische Reaktionen auf mehrere vermutete Auslöser zu verschiedenen Zeiten auftraten oder verschiedene Auslöser gleichzeitig als Auslöser einer Reaktion angesehen wurden.

Auch bei Patienten mit Verdacht auf eine Arzneimittel-Überempfindlichkeit ging bei neun Patienten (15,8%) aus der Aktenlage nicht hervor, ob verschiedene von den Patienten als mögliche Auslöser angegebene Arzneimittel gleichzeitig zum Zeitpunkt der Reaktion genommen wurden oder ob sie zu verschiedenen Zeitpunkten eingenommen wurden und mehrere Reaktionen ausgelöst haben.

Bei etwa einem Sechstel der Patienten wurde nur die Arzneimittelklasse (z.B. Analgetikum oder Lokalanästhetikum) aber nicht der Präparatname des eingenommenen Arzneimittels angegeben.

Bei sechs Patienten bzw. 19 Patienten mit Arzneimittel-Anaphylaxie konnte keine Auswertung erfolgen, mit welchen Arzneimitteln eine Provokations- bzw. Ausweichtestung durchgeführt wurde, da keine Angaben zu den Präparaten in den Allergieberichten vorlagen.

In den Unterlagen der Allergieabteilung wurde bei zwanzig Patienten vermerkt, dass eine Selbstmedikation als so genanntes Notfallset angewendet wurde. Jedoch erfolgte keine Dokumentation darüber, welches Medikament (z.B. Adrenalin) durch den Patienten selbst angewendet wurde.

Diese Limitationen werden durch das retrospektive Studiendesign bedingt, da für die Datenanalyse nur bereits in der Vergangenheit erhobene Daten zur Verfügung stehen.

Hieraus wird ersichtlich, wie wichtig die Erhebung einer ausführlichen allergologischen Anamnese mit nachfolgender genauer Dokumentation der Auslöser, des zeitlichen Zusammenhangs von Auslöser und Reaktion wie auch genaue

Angaben zur Selbstmedikation durch den Patienten sind, um so den jeweiligen Auslöser der Anaphylaxie identifizieren und eine adäquate Therapie im Notfall einsetzen zu können. Die Analyse der untersuchten Daten zeigt, dass noch Unvollständigkeiten in der Dokumentation bestehen, die in Zukunft durch genauere Angaben und Präzisierungen vermieden werden können.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden der Auslöser und der Schweregrad sowie die Wertigkeit der durchgeführten Diagnostik anaphylaktischer Reaktionen von Patienten aus der Allergieabteilung der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München untersucht.

In einer retrospektiven Analyse von bereits gesicherten Patientendaten aus der Allergieabteilung aus dem Jahr 2006 wurden 270 Patienten (168 weiblich, 102 männlich, 4 – 86 Jahre, mittleres Alter 43 Jahre) in die Studie eingeschlossen. Die Auslöser wurden analysiert und in die vier Gruppen „Hymenopterengift“, „Arzneimittel“, „Nahrungsmittel“ und „Kombinationen oder andere Auslöser“ eingeteilt. Die von den Patienten angegebenen Symptome der Anaphylaxie wurden entsprechend der Schweregrad-Skala nach Ring und Messmer (131) eingeteilt. Bei den Ergebnissen der diagnostischen Abklärung, welche durch die Allergieabteilung erfolgte, wurden die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper sowie die Durchführung von Haut- und Provokationstests betrachtet, wobei „Hymenopterengift“ als Auslöser bei der Auswertung der Provokationen nicht miteinbezogen wurde. Die Einteilung der Diagnosen in „Anaphylaxie“, „V.a. Anaphylaxie“ und „Ausschluss Anaphylaxie“ erfolgte durch die Abschlussbeurteilung der Allergieabteilung.

Als häufigster Auslöser der Anaphylaxie konnte „Hymenopterengift“ in 59,3% der Fälle (n=160) identifiziert werden, gefolgt von den Arzneimitteln (21,1%, n=57) und Nahrungsmitteln (10%, n=27). Diese drei Ursachen für anaphylaktische Reaktionen werden auch in den gängigen Studien als die drei wichtigsten Auslöser angegeben. Nur selten wurden andere Auslöser oder Kombinationen von Auslösern als Ursache der Anaphylaxie genannt (9,6%, n=26); hier war eine Kombination aus Arznei- und Nahrungsmittelaufnahme am häufigsten vertreten (38,5%, n=10).

Am häufigsten wurde anamnestisch eine milde Allgemeinreaktion in 51,2% (n=132) der Fälle angegeben, was einer Symptomatik des Schweregrads II nach Ring und Messmer (131) entspricht. „Arzneimittel“ und „Kombinationen oder andere Auslöser“ als Ursache der Anaphylaxie wiesen, verglichen mit den restlichen Auslösern, häufiger schwere Anaphylaxien auf (Grad III). Zwei Patienten mit Hymenopterengift als Auslöser mussten reanimiert werden. Diese Angaben entsprechen denen aus der Literatur.

Bei der Mehrheit der Patienten (72,3%, n=193) konnte die Anaphylaxie durch die erfolgte Diagnostik als bestätigt angesehen werden, in 21,3% der Fälle (n=57) bestand trotz diagnostischer Untersuchungen weiterhin der nicht-bestätigte Verdacht darauf und in 6,4% der Fälle (n=17) wurde eine Anaphylaxie ausgeschlossen. Insbesondere bei der Hymenoptereingift-Allergie wurde die Diagnose zumeist bestätigt (91,8%, n=146), was vor allem durch die Kombination der Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper und die Durchführung von Hauttests, seltener durch positive Befunde der jeweiligen Untersuchungen alleine, geschah. Bei Patienten mit „Arznei- bzw. Nahrungsmittel“ als Auslöser blieben die Aufklärungsraten geringer. Die Hälfte der Patienten mit „Arzneimittel“ als Auslöser erhielt lediglich die Diagnose „V.a. Anaphylaxie“. Positive Hauttests bei negativem IgE-Nachweis wurden zumeist als Nachweis einer Anaphylaxie angesehen (n=11). Provokationstestungen mit dem verdächtigen Arzneimittel wurden seltener durchgeführt (n=23) und waren oft negativ (n=21). Auch den Angaben der Literatur zufolge sind Hauttests und in-vitro-Tests (spez. IgE) für die Abklärung von Insektengift-Allergie gut geeignet und Hauttests bei Reaktionen auf Medikamente.

Bei 39% der Patienten (n=38) mit den Diagnosen „Anaphylaxie“ und „V.a. Anaphylaxie“ (n=97) wurden Provokationstestungen auslöserbezogen durchgeführt und konnten in 29% der Fälle die Diagnose Anaphylaxie bestätigen. Patienten mit „Nahrungsmittel“ als Auslöser zeigten am häufigsten positive Testergebnisse bei der Provokation, wobei in 83,3% der Fälle das Nahrungsmittel als Ursache bestätigt werden konnte. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden, dass Patienten, die anamnestisch eine schwere anaphylaktische Reaktion nannten, nicht provoziert wurden.

Zum Zeitpunkt der Anaphylaxie nahmen 6,3% der Patienten (n=16) ACE-Hemmer und 6,7% der Patienten (n=17) β -Blocker ein. Patienten mit diesen Medikamenten zeigten keine signifikant schwerere Symptomatik (Grad III oder IV) während der anaphylaktischen Reaktion als Patienten ohne diese Arzneimitteleinnahme.

Bei Patienten mit erhöhter Mastzelltryptase-Konzentration bzw. Mastozytose bestand zwar keine Signifikanz aber ein positiver Trend, dass erhöhte Tryptase-Werte und eine Mastozytose schwere anaphylaktische Reaktionen hervorrufen. Patienten mit einer Anaphylaxie nach Insektenstich und Erhöhung der Mastzell-Tryptase bzw. dem Vorliegen einer Mastozytose wiesen signifikant schwerere Reaktionen auf.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass sich innerhalb eines Jahres eine erhebliche Anzahl von Anaphylaxiefällen ergibt. Es konnte bestätigt werden, dass Insektengifte, Arzneimittel und Nahrungsmittel zu den häufigsten Anaphylaxieauslösern zählen. Eine Hymenopterengift-Allergie kann diagnostisch gut durch Hauttests und Nachweis spezifischer IgE-Antikörper nachgewiesen werden. Bei Patienten mit Hinweisen auf eine Arznei- oder Nahrungsmittel-Anaphylaxie ist die Aufklärung schwierig. Hier sollte nicht gezögert werden, Provokationstestungen mit dem verdächtigen Arznei- oder Nahrungsmittel durchzuführen, da sie oft das einzige diagnostische Mittel darstellen, den Auslöser einer Anaphylaxie sicher zu identifizieren. Denn nur durch den eindeutigen Nachweis des Auslösers kann in Zukunft ein Meiden desselben und somit ein Verhindern der Anaphylaxie erreicht werden.

Eine ausführliche Dokumentation der angeschuldigten Auslöser bzw. mehrerer in Frage kommender Auslöser, des genauen zeitlichen Zusammenhangs bis zur anaphylaktischen Reaktion sowie auch der einzelnen Medikamente bei Selbstmedikation durch den Patienten sind somit für eine erfolgreiche allergologische Abklärung und eine zukünftige Verhinderung der Anaphylaxie unabdingbar.

II Verzeichnis der Abkürzungen

Abkürzung	Begriff
%	Prozent
α	alpha
Abb	Abbildung
ACE	Angiotensin converting enzyme
ASS	Acetylsalicylsäure
Ax	Anaphylaxie
β	beta
BAT	Basophilenaktivierungstest
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
Δ	delta
DBPCFC	doubleblind placebo-controlled food challenge
EKG	Elektrokardiogramm
etc.	et cetera
evtl.	eventuell
g	Gramm
HAES	Hydroxyethylstärke
HRT	Histamin-release test
i.v.	intravenös
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
LTC	cysteinyl leukotrienes
LTT	Leukozytentransformationstest
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
μ	my
MZT	Mastzelltryptase
n/N	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
Nr	Nummer
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
OP	Operation
OPTI	Oraler Provokationstest auf Idiosynkrasie
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
PGD2	Prostaglandin D2
RAST	radioallergosorbent test
SIT	spezifische Immuntherapie
Tab	Tabelle

Verzeichnis der Abkürzungen

TNF	Tumornekrosefaktor
U	Unit
USA	United States of America
UV	Ultraviolett
V.a.	Verdacht auf
z.A.	zum Ausschluss
z.B.	zum Beispiel

III Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Schweregradskala zur Klassifikation anaphylaktischer Reaktionen nach Ring..... und Messmer (131)	7
Tabelle 2: Häufige Differentialdiagnosen der Anaphylaxie	9
Tabelle 3: Variablenliste.....	23
Tabelle 4: Aufteilung des Auslösers „Hymenopterengift“	32
Tabelle 5: Aufteilung des Auslösers „Kombinationen oder andere Auslöser“	32
Tabelle 6: Auslöser der Anaphylaxie im Vergleich mit dem Geschlecht	33
Tabelle 7: Auslöser der Anaphylaxie Anaphylaxie im Vergleich mit dem Alter.....	34
Tabelle 8: Vorliegen einer atopischen Erkrankung	36
Tabelle 9: Atopiehäufigkeit in Abhängigkeit vom Auslöser	37
Tabelle 10: Urtikariahäufigkeit in Abhängigkeit vom Auslöser	38
Tabelle 11: Schweregrad der Anaphylaxie in Abhängigkeit von dem Geschlecht.....	40
Tabelle 12: Schweregrad der Anaphylaxie im Vergleich mit dem Alter.....	42
Tabelle 13: Verdächtige Arzneimittel als Auslöser einer Anaphylaxie	45
Tabelle 14: Häufigkeit der Auslöser der Anaphylaxie bei Patienten mit rezidivierenden..... anaphylaktischen Reaktionen.....	50
Tabelle 15: Anwendung einer Selbstmedikation durch den Patienten	52
Tabelle 16: Anwendung einer Selbstmedikation durch den Patienten in Abhängigkeit von..... der Anzahl der anaphylaktischen Reaktionen	53
Tabelle 17: Anwendung der Selbstmedikation durch den Patienten in Abhängigkeit von..... der Diagnosesicherung.....	54
Tabelle 18: Auslöser der Anaphylaxie und durchgeführte Immuntherapie.....	56
Tabelle 19: Patienten mit rezidivierenden Anaphylaxien im Vergleich mit der Durchführung.... einer antigen-spezifischen Immuntherapie	57
Tabelle 20: Diagnostischer Wert spezifischer IgE-Antikörper	66
Tabelle 21: Diagnostischer Wert der Hauttestung	68
Tabelle 22: Diagnostischer Wert der Provokationstestung	72
Tabelle 23: Häufigkeit und Ausfall durchgeführter Provokationstestungen in Abhängigkeit..... von der endgültigen Diagnose	73
Tabelle 24: Häufigkeit positiver Testergebnisse bei nachgewiesener Anaphylaxie	75
Tabelle 25: Anzahl erfolgter Provokationstestungen	77
Tabelle 26: Anzahl der erfolgten Provokationstestungen in Abhängigkeit von den..... vermuteten Auslösern.....	78
Tabelle 27: Anzahl der erfolgten Provokationstestungen im Vergleich mit den Auslösern....	79
Tabelle 28: Zusammenhang zwischen Schweregrad der Anaphylaxie und Durchführung..... von Provokationstests	80
Tabelle 29: Durchgeführte Ausweichtestungen und Auslöser der Anaphylaxie	82
Tabelle 30: Durchführung von Ausweichtestungen auf Arzneimittel.....	83
Tabelle 31: Durchführung von Provokationstestungen auf Arzneimittel.....	84
Tabelle 32: Hinweise auf eine Summationsanaphylaxie.....	85
Tabelle 33: ACE-Hemmer-Anwendung und Schweregrad der Anaphylaxie	92
Tabelle 34: β -Blocker-Anwendung und Schweregrad der Anaphylaxie	93
Tabelle 35: Hinweise auf Mastozytose bzw. Mastzelltryptaseerhöhung	93
Tabelle 36: Tryptaseerhöhung bzw. Mastozytose und Schweregrad der Anaphylaxie	94

IV Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Geschlechtsverteilung der Patienten mit Anaphylaxie	28
Abbildung 2: Geschlechtsspezifische Altersverteilung der Patienten mit Anaphylaxie	29
Abbildung 3: Verteilung der angeschuldigten Auslöser der Anaphylaxie	31
Abbildung 4: Auslöser der Anaphylaxie im Altersvergleich	35
Abbildung 5: Schweregrad der Anaphylaxie	39
Abbildung 6: Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit von dem Schweregrad der Anaphylaxie	41
Abbildung 7: Schweregrad der Anaphylaxie in Abhängigkeit vom Auslöser	43
Abbildung 8: Verdächtige Arzneimittelklassen und Schweregrad der Anaphylaxie im Vergleich	46
Abbildung 9: Hymenoptereingifte und Schweregrad der Anaphylaxie im Vergleich	47
Abbildung 10: Häufigkeit der Anzahl bei Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen	49
Abbildung 11: Schweregradentwicklung bei Mehrfachreaktionen	51
Abbildung 12: Häufigkeit einer auslöserrelevanten durchgeführten antigen-spezifischen Immuntherapie nach Anaphylaxie	55
Abbildung 13: Anteil der Patienten mit Bestätigung, Verdacht auf oder Ausschluss einer Anaphylaxie	58
Abbildung 14: Häufigkeit bestätigter Diagnosen bezogen auf die Auslöser der Anaphylaxie	59
Abbildung 15: Häufigkeit unbestätigter Diagnosen bezogen auf die Auslöser der Anaphylaxie	60
Abbildung 16: Häufigkeit ausgeschlossener Anaphylaxien bezogen auf die Auslöser der Anaphylaxie	61
Abbildung 17: Grad der Bestätigung der Diagnose in Abhängigkeit vom Auslöser der Anaphylaxie	62
Abbildung 18: Schweregrad der Reaktion bei Ausschluss einer Anaphylaxie in Abhängigkeit von dem vermuteten Auslöser	63
Abbildung 19: Schweregrad der vermuteten Anaphylaxie in Abhängigkeit vermuteter Auslöser	64
Abbildung 20: Schweregrad der bestätigten Anaphylaxie in Abhängigkeit von dem Auslöser	64
Abbildung 21: Häufigkeit und Ausfall durchgeführter Provokationstestungen	74
Abbildung 22: Häufigkeit positiver Testergebnisse bei nachgewiesener Anaphylaxie	76
Abbildung 23: Anzahl der durchgeführten Provokationstestungen	77
Abbildung 24: Anzahl der durchgeführten Ausweichtestungen	81

V Anhang

V.1 Anamnestiche Nennung der gesamten vermuteten Auslöser

Vermutete Auslöser	Anzahl (n)	Relative Häufigkeit (Prozent)
Aethoxysklerol	1	0,4
Amoxicillin	2	0,7
Amoxicillin, Clarithromycin	1	0,4
Amoxicillin, Ibuprofen	1	0,4
Amoxicillin, Novalgin, Ciprohexal	1	0,4
Anstrengung (Bergwandern, Radfahren)	1	0,4
Apfel, Sellerie, Knoblauch, Sojamilch	1	0,4
Arzneimittel	1	0,4
Aspirin plus C, Ibuprofen	1	0,4
ASS	1	0,4
ASS, Ibuprofen	1	0,4
ASS, Latex, Brot, Karotte	1	0,4
ASS, Metamizol	1	0,4
ASS, Paracetamol	1	0,4
ASS, Scampi, Apfelsaft, Tomate, Knoblauch, Penicillin	1	0,4
Avocado, Fisch, Pistazie, Alkohol	1	0,4
Basilikum-Pesto (mit Walnüssen) mit Gnocci	1	0,4
Biene	28	10,4
Biene, Bremse	1	0,4
Biene, Hornisse	1	0,4
Biene, Wespe	8	3,0
Cashewnuss	1	0,4
Ceftriaxon (i.v.)	1	0,4
Cefurox	1	0,4
Cefuroxim	1	0,4
Cefuroxim, Ibuprofen, Honig	1	0,4
Copaxone	1	0,4
Cortisonspritze (Prednisolut 250mg)	1	0,4
Cotrim forte	1	0,4
Diclofenac, Arnika, Mydocalm, Paracetamol, Propyphenazon	1	0,4
Diclofenac, ASS	1	0,4
Dosensuppe	1	0,4
Doxycyclin, Rulid, Penicillin V	1	0,4
Erdnüsse	1	0,4
Erdwespe	1	0,4
Fisch	1	0,4
Fisch, Meeresfrüchte	1	0,4
Flusskrebse	1	0,4
Früchtetee (Erdbeer-Sahne)	1	0,4

Garnelen mit Spaghetti	1	0,4
Garnelen, Lammfleisch, Kakao	1	0,4
gespritztes Gemüse, Paprika, Erdbeeren, Wurstsalat, Emmentaler, Thunfisch, Aspirin	1	0,4
HEAS-Infusion	1	0,4
Himbeersträucher, Pizza, ASS	1	0,4
Hornisse	4	1,5
Italienisches Essen, Rotwein, Milchprodukte	1	0,4
jodhaltiges Röntgenkontrastmittel, Salat mit Paprika, Mais und Radieschen	1	0,4
Käse (Emmentaler), Fisch aus Konserven	1	0,4
Katzenepithel	1	0,4
Kaugummi, Insekt	1	0,4
Kernobst (Apfel, Birne), Hering mit Tomatensoße	1	0,4
Kontrastmittel (Accupaque)	1	0,4
Kuchen	1	0,4
Lidocain, Cotrim forte	1	0,4
Lokalanästhetika	2	0,7
Lokalanästhetikum	1	0,4
Lokalanästhetika (Prilocain, Scandicain)	1	0,4
Lokalanästhetika (Scandicain, Ultracain)	1	0,4
Lokalanästhetika, Penicillin, Ratten	1	0,4
Lokalanästhetikum (Procain)	1	0,4
Lokalanästhetikum (Lidocain (Ampulle))	1	0,4
Lokalanästhetikum (Ultracain)	1	0,4
Lokalanästhetikum Ultracain DS forte	1	0,4
Lokalanästhetikum, Analgetikum	1	0,4
Lokalanästhetikum, Doxycyclin	1	0,4
Lokalanästhetikum (unbekannt)	1	0,4
Lokalanästhetikum, Penicillin	1	0,4
Macadamianuss	1	0,4
Mozartkugel, Teigware unbekannt, Wiener Würstchen, ASS	1	0,4
Nahrungsmittel (Bier, Pfefferminztee, Nüsse), unbekanntes Analgetikum	1	0,4
Nahrungsmittel (Fisch), Wespe	1	0,4
Nahrungsmittel (Gewürz, Fett, Konservierungsmittel)	1	0,4
Nahrungsmittel (Puderzucker) und nachfolgend Anstrengung	1	0,4
Nahrungsmittel und nachfolgend körperliche Belastung zur Pollenflugzeit	1	0,4
Nahrungsmittel und nachfolgend leichte Anstrengung	1	0,4
Nahrungsmittel, Injektion von Scandicain 1%, Lipotalon, Triamhexal 10	1	0,4
Naproxen, Diclofenac, Novalgin	1	0,4
Naropin 1%, Xylonest 2%	1	0,4
Novalgin, ASS	1	0,4
Novalgin, Tranxilium, Ultiva, Propofol-Lipuro 2%, Prostigmin 2A	1	0,4
Ofloxacin	1	0,4
Ofloxacin, Cotrim	1	0,4
orale Kortisoneinnahme	1	0,4
Penicillin	1	0,4
Penicillin (Amoxicillin)	1	0,4
Penicillin G i.v.	1	0,4
Penicillin, Amoxicillin, Bactrim, Diclofenac	1	0,4
Penicillin	1	0,4

Anhang

Pichelsteiner Dosensuppe (Sellerie, Karotten, Kartoffeln, Bohnen, Rindfleisch)	1	0,4
Procain, Penicillin, Kamistad, Gyrasehemmer	1	0,4
Putenwiener, Sellerie enthaltend, Weißwurst	1	0,4
Rimexel (Rimexolon), TriamHexal, DexaHexal	1	0,4
Röntgenkontrastmittel	1	0,4
Roxithromycin, Ibuprofen	1	0,4
Scandicain, (Lipotalon?)	1	0,4
Sojamilch, Buschbohnen, Tomatenmark	1	0,4
Thunfisch, Garnelen	1	0,4
Toast, Salami	1	0,4
Trimethoprim, Sulfamethoxazol, Zithromax	1	0,4
Ultracain	1	0,4
unbekannt	2	0,7
unklar (Scampi, Orangensaft, Stress)	1	0,4
unklar Biene oder Wespe	28	10,4
unklar Biene oder Wespe bzw. Hornisse	1	0,4
unklar Biene, Wespe oder Hornisse	1	0,4
Vancomycin-Infusion, Cefuroxim	1	0,4
Voltaren-Tablette	1	0,4
warme Getränke (Kaffee, Tee), Gewürze, Fertiggerichte, Schimmelkäse, Tomate, Kuhmilch	1	0,4
Weintrauben (rot), Walnuss	1	0,4
Weißbier, Concor	1	0,4
Weißwein, Paprika, Gewürze	1	0,4
Wespe	85	31,6
Wespe, Amoxicillin	1	0,4
Wespe, Hornisse	2	0,7
Wespe, Mücke	1	0,4
Wespe, Penicillin	1	0,4
Wespe, Röntgen-KM, während OP	1	0,4
Zwiebel	1	0,4
Gesamt	75	28

V.2 Anamnestiche Nennung der vermuteten Arzneimittel

Auslöser (Arzneimittel)	Anzahl (n)	Relative Häufigkeit (Prozent)
Aethoxysklerol	1	1,8
Amoxicillin	2	3,5
Amoxicillin, Clarithromycin	1	1,8
Amoxicillin, Ibuprofen	1	1,8
Arzneimittel	1	1,8
Aspirin plus C, Ibuprofen	1	1,8
ASS	1	1,8
ASS, Ibuprofen	1	1,8
ASS, Metamizol	1	1,8
ASS, Paracetamol	1	1,8
Ceftriaxon (i.v.)	1	1,8
Cefurox	1	1,8
Cefuroxim	1	1,8
Copaxone	1	1,8
Cortisonspritze (Prednisolut 250mg)	1	1,8
Cotrim forte	1	1,8
Diclofenac, Arnika, Mydocalm, Paracetamol, Propyphenazon	1	1,8
Diclofenac, ASS	1	1,8
Doxycyclin, Rulid, Penicillin V	1	1,8
HEAS-Infusion	1	1,8
Kontrastmittel (Accupaque)	1	1,8
Lidocain, Cotrim forte	1	1,8
Lokalanästhetika	2	3,5
Lokalanästhetika (Prilocain, Scandicain)	1	1,8
Lokalanästhetika (Scandicain, Ultracain),	1	1,8
Lokalanästhetikum, Procain	1	1,8
Lokalanästhetikum	1	1,8
Lokalanästhetikum (Lidocain (Ampulle))	1	1,8
Lokalanästhetikum (Ultracain)	1	1,8
Lokalanästhetikum Ultracain DS forte	1	1,8
Lokalanästhetikum, Analgetikum	1	1,8
Lokalanästhetikum, Doxycyclin	1	1,8
Lokalanästhetikum	1	1,8
Lokalanästhetikum, Penicillin	1	1,8
Naproxen, Diclofenac, Novalgin	1	1,8
Naropin 1%, Xylonest 2%	1	1,8
Novalgin, ASS	1	1,8
Tranxilium, Ultiva, Propofol-Lipuro 2%, Prostigmin 2A	1	1,8
Ofloxacin	1	1,8
Ofloxacin, Cotrim	1	1,8
orale Kortisoneinnahme	1	1,8
Penicillin	1	1,8
Penicillin	1	1,8
Penicillin (Amoxicillin)	1	1,8
Penicillin G i.v.	1	1,8

Penicillin, Amoxicillin, Bactrim, Diclofenac	1	1,8
Procain, Penicillin, Kamistad, Gyrasehemmer	1	1,8
Rimexel, TriamHexal, DexaHexal	1	1,8
Röntgenkontrastmittel (unbekanntes Präparat)	1	1,8
Roxithromycin, Ibuprofen	1	1,8
Scandicain, (Lipotalon?)	1	1,8
Trimethoprim, Sulfamethoxazol, Zithromax	1	1,8
Ultracain	1	1,8
Vancomycin-Infusion, Cefuroxim	1	1,8
Voltaren-Tabletten	1	1,8
Gesamt	57	100,0

V.3 Anamnestiche Nennung der vermuteten Nahrungsmittel

Auslöser (Nahrungsmittel)	Anzahl (n)	Relative Häufigkeit (Prozent)
Apfel, Sellerie, Knoblauch, Sojamilch	1	3,7
Avocado, Fisch, Pistazie, Alkohol	1	3,7
Basilikum-Pesto (mit Walnüssen) mit Gnocci	1	3,7
Cashewnuss	1	3,7
Dosensuppe	1	3,7
Erdnüsse	1	3,7
Fisch	1	3,7
Fisch, Meeresfrüchte	1	3,7
Flusskrebse	1	3,7
Früchtetee (Erdbeer-Sahne)	1	3,7
Garnelen mit Spaghetti	1	3,7
Garnelen, Lammfleisch, Kakao	1	3,7
Italienisches Essen, Rotwein, Milchprodukte	1	3,7
Käse (Emmentaler), Fisch aus Konserven	1	3,7
Kernobst (Apfel, Birne), Hering mit Tomatensoße	1	3,7
Kuchen	1	3,7
Macadamianuss	1	3,7
Nahrungsmittel (Gewürz, Fett, Konservierungsmittel)	1	3,7
Pichelsteiner Dosensuppe (Sellerie, Karotten, Kartoffeln, Bohnen, Rindfleisch)	1	3,7
Putenwiener, Sellerie enthaltend, Weißwurst	1	3,7
Sojamilch, Buschbohnen, Tomatenmark	1	3,7
Thunfisch, Garnelen	1	3,7
Toast, Salami	1	3,7
warme Getränke (Kaffee, Tee), Gewürze, Fertiggerichte, Schimmelkäse, Tomate, Kuhmilch	1	3,7
Weintrauben (rot), Walnuss	1	3,7
Weißwein, Paprika, Gewürze	1	3,7
Zwiebel	1	3,7
Gesamt	27	100

V.4 Anamnestic angegebene Arzneimittel

verschiedene Antibiotika	Ofloxacin, Cotrim
	Amoxicillin, Clarithromycin
	Vancomycin-Infusion, Cefuroxim
	Doxycyclin, Rulid, Penicillin V
	Trimethoprim, Sulfamethoxazol, Zithromax
Antibiotikum	Amoxicillin
	Cefuroxim
	Ofloxacin
	Penicillin
	Cefuroxim
	Amoxicillin
	Cotrim forte
	Penicillin
	Ceftriaxon (i.v.)
Penicillin G i.v.	
verschiedene Analgetika	ASS, Metamizol
	Novalgin, ASS
	ASS, Paracetamol
	Aspirin plus C, Ibuprofen
	Naproxen, Diclofenac, Novalgin
	Diclofenac, ASS
	ASS, Ibuprofen
	Diclofenac, Arnika, Mydocalm, Paracetamol, Propyphenazon
Analgetikum	ASS
	Voltaren
Lokalanästhetikum	Lokalanästhetikum (Ultracain)
	Scandicain
	Lokalanästhetikum (Procain)
	Lokalanästhetikum (Präparatname nicht bekannt)
	Lokalanästhetikum (Ultracain)
	Lokalanästhetikum (Präparatname nicht bekannt)
	Lokalanästhetikum (Lidocain)
Lokalanästhetikum (Ultracain DS forte)	
verschiedene Lokalanästhetika	Lokalanästhetika (Präparatnamen nicht bekannt)
	verschiedene Lokalanästhetika (Präparatnamen nicht bekannt)
	Lokalanästhetika (Scandicain, Ultracain)
	Lokalanästhetika (Naropin, Xylonest)
	Lokalanästhetika (Prilocain, Scandicain)
Antibiotikum + Analgetikum	Roxithromycin, Ibuprofen
	Amoxicillin, Analgetikum (Präparatname nicht bekannt)
	Amoxicillin, Ibuprofen
	Penicillin, Amoxicillin, Bactrim, Diclofenac
Antibiotikum + Lokalanästhetikum	Procain, Penicillin, Kamistad, Gyrasehemmer
	Lidocain, Cotrim forte
	Lokalanästhetikum (Präparatname nicht bekannt), Penicillin
	Lokalanästhetikum (Präparatname nicht bekannt), Doxycyclin
Analgetikum + Lokalanästhetikum	Lokalanästhetikum (Präparatname nicht bekannt), Analgetikum (Präparatname nicht bekannt)
unbekanntes Arzneimittel	Arzneimittel (unbekanntes Medikament)

Röntgenkontrastmittel	Röntgenkontrastmittel (Präparatname nicht bekannt)
	Röntgenkontrastmittel (Accupaque)
andere Arzneimittel	Kortisonpräparat
	HEAS-Infusion
	Cortisonspritze (Prednisolut 250mg)
	Aethoxysklerol
	Copaxone
	Rimexolon, TriamHexal, DexaHexal
	Tranxilium, Ultiva (Remifentanil), Propofol-Lipuro 2%, Prostigmin

V.5 Anamnestic angegebene Nahrungsmittel

Schweregrad I	<p>Avocado, Fisch, Pistazie, Alkohol Fisch Früchtetee (Erdbeer-Sahne) Garnelen, Lammfleisch, Kakao Italienisches Essen, Rotwein, Milchprodukte Käse (Emmentaler), Fisch aus Konserven Macadamianuss Nahrungsmittel (Gewürz, Fett, Konservierungsmittel) Putenwiener, Sellerie enthaltend, Weißwurst warme Getränke (Kaffee, Tee), Gewürze, Fertiggerichte, Schimmelkäse, Tomate, Kuhmilch Weintrauben (rot), Walnuss</p>
Schweregrad II	<p>Apfel, Sellerie, Knoblauch, Sojamilch Dosensuppe Erdnüsse Fisch, Meeresfrüchte Flusskrebse Garnelen mit Spaghetti Kernobst (Apfel, Birne), Hering mit Tomatensoße Kuchen Pichelsteiner Dosensuppe (Sellerie, Karotten, Kartoffeln, Bohnen, Rindfleisch) Sojamilch, Buschbohnen, Tomatenmark Toast, Salami Weißwein, Paprika, Gewürze Zwiebel</p>
Schweregrad III	<p>Basilikum-Pesto (mit Walnüssen) mit Gnocci Cashewnuss Thunfisch, Garnelen</p>

V.6 Vermutete Auslöser und Ausweichtestungen

Vermutete Auslöser	Ausweichtestungen		Ausweichpräparate						
	nicht durchgeführt	durchgeführt	1	2	3	4	5	6	7
Amoxicillin, Clarithromycin		x	Ciprofloxacin	Cefuroxim	Doxycyclin				
Amoxicillin, Ibuprofen		x	Cefuroxim	Ciprofloxacin	Doxycyclin	Celebrex	Tramal		
Amoxicillin, Novalgin, Ciprohexal		x	Cotrim forte	Cefuroxim	Doxycyclin	ASS	Paracetamol		
Aspirin plus C, Ibuprofen		x	Celebrex	Tramal	Paracetamol				
ASS		x	Celebrex						
ASS, Ibuprofen		x	Celebrex	Tramal	Paracetamol	Diclofenac	Piroxicam		
ASS, Metamizol		x	Celebrex	Tramal					
ASS, Paracetamol		x	Celebrex	Tramal	Metamizol				
ASS, Scampi, Apfelsaft, Tomate, Knoblauch, Penicillin		x	Paracetamol	Doxycyclin	Cefuroxim	Roxithromycin			
Avocado, Fisch, Pistazie, Alkohol	x								
Ceftriaxon (i.v.)		x	Cefuroxim	Amoxicillin	Ciprofloxacin	Doxycyclin	Roxithromycin	Erythromycin	
Cefurox		x	Clindamycin	Ciprofloxacin	Doxycyclin	Roxithromycin	Metronidazol		
Cefuroxim, Ibuprofen, Honig	x								
Copaxone	x								
Cortisonspritze (Prednisolot 250mg)		x	Dexamethason	Volon	Hydrocortison				
Cotrim forte		x	Doxycyclin	Cefuroxim	Ciprofloxacin	Roxithromycin	Clindamycin	Penicillin	
Diclofenac, Arnika, Mydocalm, Paracetamol, Propyphenazon		x	Celebrex	Tramal					
Diclofenac, ASS	x								
Dosensuppe	x								
Garnelen mit Spaghetti	x								
Garnelen, Lammfleisch, Kakao	x								
gespritztes Gemüse, Paprika, Erdbeeren, Wurstsalat, Emmentaler, Thunfisch, Aspirin	x								
Italienisches Essen, Rotwein, Milchprodukte	x								
jodhaltiges Röntgenkontrastmittel, Salat mit Paprika, Mais und Radieschen	x								
Katzenepithel	x								
Kernobst (Apfel, Birne), Hering mit Tomatensoße	x								
Kuchen	x								
Lidocain, Cotrim forte		x	Cefuroxim	Doxycyclin	Roxithromycin				
Lokalanästhetika (Prilocain, Scandicain)		x	Articain (Ultracain)	Bupivacain	Lidocain (Xylocain)	Procain (Novocain)			
Lokalanästhetika (Scandicain, Ultracain)		x	Bupivacain	Lidocain (Xylocain)	Prilocain (Xylorest)	Procain (Novocain)			
Lokalanästhetikum (Procain)		x	Mepivacain (Scandicain)	Articain (Ultracain)					
Lokalanästhetikum (Lidocain (Ampulle))		x	Articain (Ultracain)	Procain (Novocain)					
Lokalanästhetikum (Ultracain)		x	Mepivacain (Scandicain)	Bupivacain	Lidocain (Xylocain)	Prilocain (Xylorest)	Procain (Novocain)		
Lokalanästhetikum Ultracain DS forte		x	Mepivacain (Scandicain)						
Macadamianuss		x	Haselnuss						
Nahrungsmittel (Fisch), Wespe	x								
Nahrungsmittel (Gewürz, Fett, Konservierungsmittel)	x								
Nahrungsmittel (Puderzucker) und nachfolgend Anstrengung	x								
Nahrungsmittel und nachfolgend körperliche Belastung zur Pollenflugzeit	x								
Nahrungsmittel und nachfolgend leichte Anstrengung	x								
Nahrungsmittel, Injektion von Scandicain 1%, Lipotalon, Triamhexal 10		x	Lidocain (Xylocain)	Dexamethason (Fortecortin)		Prednisolon (Decortin H)			
Naproxen, Diclofenac, Novalgin		x	Celebrex	Tramal	Ibuprofen	ASS			
Naropin 1%, Xylorest 2%	x								
Novalgin, ASS		x	Paracetamol	Celebrex	Tramal				
Tranxilium, Ultiva, Propofol-Lipuro 2%, Prostigmin 2A		x	Ibuprofen	Diclofenac	Metamizol	Paracetamol			
Ofloxacin		x	Cefuroxim	Doxycyclin	Roxithromycin	Penicillin	Amoxicillin	Erythromycin	Ciprofloxacin
Penicillin		x	Cefuroxim	Doxycyclin	Erythromycin	Roxithromycin	Ciprofloxacin	Bactrim forte	

VI Literaturverzeichnis

1. Aihara, Y., Takahashi, Y., Kotoyori, T., Mitsuda, T., Ito, R., Aihara, M., Ikezawa, Z., Yokota, S. Frequency of food-dependent, exercise-induced anaphylaxis in Japanese junior-high-school students. *J Allergy Clin Immunol* 108 (2001): 1035 - 1039
2. Anderson, J.A. Milestones marking the knowledge of adverse reactions to food in the decade of the 1980s. *Ann Allergy* 72 (1994): 143 - 154
3. Bahna, S.L. Blind food challenge testing with wide-open eyes. *Ann Allergy* 72 (1994): 235 - 238
4. Bangard, C., Rösener, I., Merk, H., Baron, J.M. Kurzkasuistiken. Typ-I-Sensibilisierung gegenüber Spermaflüssigkeit: Urtikaria und Angioödem. *Hautarzt* 55 (2004): 79 - 81
5. Barnard, J.H. Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 52 (1973): 259 - 264
6. Beaudouin, E., Renaudin, J.M., Morisset, M., Codreanu, F., Kanny, G., Moneret-Vautrin, D.A. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis - update and current data. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 38 (2006): 45 - 51
7. Berchtold, E., Maibach, R., Müller, U. Reduction of side effects from rush-immunotherapy with honey bee venom by pretreatment with terfenadine. *Clin Exp Allergy* 22 (1991): 59 - 65
8. Blayac, J.P., Hillaire-Buys, D., Pinzani, V. Fluorquinolones and anaphylaxis. *Thérapie* 51 (1996): 417 - 418
9. Blum S, Gunzinger, A., Müller, UR., Helbling, A. Influence of total and specific IgE, serum tryptase and age on severity of allergic reactions to Hymenoptera stings. *Allergy* 66 (2010): 222 - 228
10. Bochner, B.S., Lichtenstein, L.M. Anaphylaxis. *N Engl J Med* 324 (1991): 1785 - 1790
11. Bock, S.A., Atkins, F.M. Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr* 117 (1990): 561 - 567
12. Bock, S.A., Munoz-Furlong, A., Sampson, H.A. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 107 (2001): 191 - 193
13. Bock, S.A., Sampson, H.A., Atkins, F.M., Zeiger, R.S., Lehrer, S., Sachs, M., Bush, R.K., Metcalfe, D.D. Double-blind, placebocontrolled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol* 82 (1988): 986 - 997
14. Bonadonna, P., Perbellini, O., Passalacqua, G., Caruso, B., Colarossi, S., Dal Fior, D., Castellani, L., Bonetto, C., Frattini, F., Dama, A., Martinelli, G., Chilosi, M., Senna, G., Pizzolo, G., Zanotti, R. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol*; 123 (2009): 680 - 686
15. Bradding, P., Holgate, S.T. Immunopathology and human mast cell cytokines. *Crit Rev Oncol Hematol* 31 (1999): 119 - 133
16. Braganza, S.C., Acworth, J.P., McKinnon, D.R.L., Peake, J.E., Brown, A.F.T. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child* 91 (2006): 159 - 163

17. Brazil, E., MacNamara, A.F. "Not so immediate" hypersensitivity - the danger of biphasic anaphylactic reactions. *J Accid Emerg Med* 15 (1998): 252 - 253
18. Bresser, H., Sander, C.H., Rakoski, J. Insektenstichnotfälle in München. *Allergo J* 4 (1995): 373 - 376
19. Brockow, K. Immediate and delayed cutaneous reactions to radiocontrast media. *Chem Immunol Allergy* 97 (2012): 180 - 190
20. Brockow, K., Behrendt, H., Ring, J. Diagnostischer Wert von Mastzell-Mediatoren bei der Anaphylaxie. *Allergologie* 28 (2005): 125 - 129
21. Brockow, K., Jofer, C., Behrendt, H., Ring, J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 63 (2008): 226 - 232
22. Brockow, K., Kiehn, M., Riethmüller, C., Vieluf, D., Berger, J., Ring, J. Efficacy of antihistamine pretreatment in the prevention of adverse reactions to hymenoptera venom immunotherapy: a prospective randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 100 (1997): 458 - 463
23. Brockow, K., Metcalfe, D.D. Mastocytosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 1 (2001): 449 - 454
24. Brockow, K., Ring, J. Classification and pathophysiology of radiocontrast media hypersensitivity. *Chem Immunol Allergy* 95 (2010): 157 - 169
25. Brockow, K., Ring, J. Röntgenkontrastmittelüberempfindlichkeit - Neue Erkenntnisse zur Pathophysiologie mit Auswirkungen auf das Patientenmanagement. *Hautarzt* 56 (2005): 32 - 37
26. Brockow, K., Vieluf, D., Puschel, K., Grosch, J., Ring, J. Increased postmortem serum mast cell tryptase in a fatal anaphylactoid reaction to nonionic radiocontrast medium. *J Allergy Clin Immunol* 104 (1999): 237 - 238
27. Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J. Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. *Allergy* 63 (2008): 226-232
28. Brown, A.F.T., McKinnon, D., Chu, K. Emergency department anaphylaxis: a review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol* 108 (2001): 861 - 866
29. Brown, M.J., Brown, D.C., Murphy, M.B. Hypokalemia from beta-2 receptor stimulation by circulating epinephrine. *N Engl J Med* 309 (1983): 1414 - 1419
30. Bucher, C., Simic, P., Furrer, J., Wüthrich, B. Mastozytose: eine wichtige Differentialdiagnose bei anaphylaktischer Reaktion auf Hymenopterenstiche. Ein Fallbericht und eine Übersicht über Klinik, Diagnostik und aktuelle Therapie der Mastozytose. *Schweiz Rundschau Medizin (PRAXIS)* 89 (2000): 411 - 418
31. Castells, M.C., Horan, R.F., Sheffer, A.L. Exercise-induced anaphylaxis. *Clin Rev Allergy Immunol* 17 (1999): 413 - 424
32. Cianferoni, A., Novembre, E., Mugnaini, L., Lombardi, E., Bernardini, R., Pucci, N., Vierucci, A. Clinical features of acute anaphylaxis in patients admitted to a university hospital: an 11-year retrospective review (1985 - 1996). *Ann Allergy Asthma Immunol* 87 (2001): 27 - 32
33. Clark, S., Bock, S.A., Gaeta, T.J., Brenner, B.E., Cydulka, R.K., Camargo, C.A. Multicenter study of emergency department visits for food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 113 (2004): 347 - 352

34. Clark, S., Long, A.A., Gaeta, T.J., Camargo Jr., C.A. Multicenter study of emergency department visits for insect stings allergies. *J Allergy Clin Immunol* 116 (2005): 643 - 649
35. Decker, W.W., Campbell, R.L., Manivannan, V., Luke, A., Sauver, J.L., Weaver, A., Bellolio, M.F., Bergstralh, E.J., Stead, L.G., Li, J.T.C. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol* 122 (2008): 1161 - 1165
36. Delage, C., Irely, H.C. Anaphylactic deaths: a clinico-pathologic study of 43 cases. *J Forensic Sci* 17 (1972): 525 - 525
37. Dibs, S.D., Baker, M.D. Anaphylaxis in children: a 5-year experience. *Pediatrics* 99 (1997): 1 - 7
38. Ditto, A.M., Harris, K.E., Krasnick, J., Miller, M.A., Patterson, R. Idiopathic anaphylaxis: a series of 335 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 77 (1996): 285 - 291
39. Eberlein-König, B., Ullmann, S., Thomas, P., Przybilla, B. Tryptase and histamine release due to a sting challenge in bee venom allergic patients treated successfully or unsuccessfully with hyposensitization. *Clin Exp Allergy* 25 (1995): 704 - 712
40. Ebo, D.G., Fisher, M.M., Hagendorens, M.M., Bridts, C.H., Stevens, W.J. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach. *Allergy* 62 (2007): 471 - 487
41. Eigenmann, P.A., Zamora, S.A. An internet-based survey on the circumstances of food-induced reactions following the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy* 57 (2002): 449 - 453
42. Ellis, A.K., Day, J.H. Diagnosis and management of anaphylaxis. *Can Med Assoc J* 169 (2003): 307 - 311
43. Ellis, A.K., Day, J.H. The role of epinephrine in the treatment of anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep* 3 (2003): 11 - 14
44. Endrich, B., Ring, J., Intaglietta, M. Effects of radiopaque contrast media on the microcirculation of the rabbit omentum. *Radiology* 132 (1979): 331 - 339
45. Estelle F, Simons, R., Arduoso, R.F., Beatrice, B., El-Gamal, Ledford, D.K., Ring, J., Sanchez-Borges, M., Senna, G.E., Sheikh, A., Thong, B.Y. for the World Allergy Organization. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 127 (2011): 593.e522
46. 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* 29 (1999): 1069 - 1074
47. Fisher, M.M. Blood volume replacement in acute anaphylactic cardiovascular collapse related to anaesthesia. *Br. J Anaesth* 49 (1977): 1023 - 1026
48. Fisher, M.M. Clinical observations on the pathophysiology and treatment of anaphylactic cardiovascular collapse. *Anesth Intensive Care* 17 (1986): 17 - 21
49. Gold, M., Swartz, J.S., Braude, B.M., Dolovich, J., Shandling, B., Gilmour, R.F. Intraoperative anaphylaxis: an association with latex sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 87 (1991): 662 - 666
50. González de Olano D, Alvarez-Twose I, Esteban-López MI, Sánchez-Muñoz L, de Durana MD, Vega A, García-Montero A, González-Mancebo E, Belver T, Herrero-Gil MD, Fernández-Rivas M, Orfao A, de la Hoz B, Castells MC, Escribano L. Safety and effectiveness of immunotherapy in patients with indolent systemic mastocytosis

- presenting with Hymenoptera venom anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 121 (2008): 519-526
51. Guenova, E., Volz, T., Eichner, M., Hoetzenecker, W., Caroli, U., Griesinger, G., Burow, G., Mitev, V., Biedermann, T. Basal serum tryptase as risk assessment for severe hymenoptera sting reactions in elderly. *Allergy* 65 (2010): 919 - 923
 52. Hannaway, P.J., Hoppler, G.D.K. Severe anaphylaxis and drug induced beta-blockage. *N Engl J Med* 308 (1983): 1536 - 1536
 53. Haupt, M.T. Anaphylaxis and anaphylactic shock. In: *Critical Care Medicine*, Parrillo JE, Bone, R.C., Mosby-Year Book, St. Louis, 1995, 433 - 447
 54. Helbing, A., Hurni, T., Müller, U.R., Pichler, W.J. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940.000 inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy* 34 (2004): 285 - 290
 55. Hepner, D.L., Castells, M.C. Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Analg* 97 (2003): 1381 - 1395
 56. Hepner, M.J., Ownby, D.R., Anderson, J.A., Rowe, M.S., Sears-Ewald, D., Brown, E.B. Risk of systemic reactions in patients taking beta-blocker drugs receiving immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 86 (1990): 407 - 411
 57. Hill, D.J., Heine, R.G., Hosking, C.S. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 15 (2004): 435 - 441
 58. Hompes, S., Kirschbaum, J., Scherer, K., Treudler, R., Przybilla, B., Henzgen, M., Worm, M. Erste Daten der Pilotphase des Anaphylaxie-Registers im deutschsprachigen Raum. *Allergo J* 7 (2008): 550 - 555
 59. James, L.P., Austen, K.F. Fatal anaphylaxis in man. *N Engl J Med* 270 (1964): 597 - 603
 60. Johansson, S.G.O., Bieber, T., Dahl, R., Friedmann, P.S., Lanier, B.O., Lockey, R.F., Motala, C., Martell, J.A.O., Platts-Mills, T.A.E., Ring, J., Thien, F., Cauwenberge, P.V., Williams, H.C. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol* 113 (2004): 832 - 836
 61. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy AaIACoA, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 115 (Suppl 2) (2005): 483-523
 62. Kastner, M., Harada, L., Wasserman, S. Gaps in anaphylaxis management at the level of physicians, patients and the community: a systematic review of the literature. *Allergy* 65 (2010): 435 - 444
 63. Kaufman, D.W. Risk of anaphylaxis in a hospital population in relation to the use of various drugs: an international study. *Pharmaco Epidemiol Drug Saf* 12 (2003): 195 - 202
 64. Kay, A.B. Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N Engl J Med* 344 (2001): 30 - 37
 65. Kemp, S.F., Lockey, R.F. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 110 (2002): 341 - 348
 66. Kemp, S.F., Lockey, R.F., Wolf, B.L., Lieberman, P. Anaphylaxis. A review of 266 cases. *Arch Intern Med* 155 (1995): 1749 - 1754
 67. Kleine-Tebbe, J., Fuchs, T., Klimek, L., Kühr, J., Lepp, U., Niggemann, B., Rakoski, J., Renz, H., Saloga, J., Simon, J. Die spezifische Immuntherapie

- (Hyposensibilisierung) mit Allergenen. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie. *Allergo J* 9 (2000): 317 - 324
68. Kleinhans, D. Anstrengungsinduzierte Urtikaria und Anaphylaxie. *Med Klin* 82 (1987): 103 - 104
69. Korenblat, P.E., Wedner, H.J. *Allergy: Theory and Practice*. Grune and Stratton, Orlando, Florida, 1984
70. Kütting, B., Brehler, R. Exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 55 (2000): 585 - 586
71. Levy JH. *Anaphylactic reactions in anesthesia and intensive care*. Butterworth-Heinemann, Stoneham, 1992, second edition
72. Lieberman, P. Anaphylaxis. *Med Clin N Am* 90 (2006): 77 - 95
73. Lieberman, P. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. In: *Allergy: Principles and Practice*, Middleton, E., Ellis, E.F., Yunginger, J.W., Adkinson Jr., N.F., Reed, C.E., Busse, W.W., Mosby-Year Book, St. Louis, 1998, fifth edition, 1079 - 1092
74. Lieberman, P. Biphase anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 95 (2005): 217 - 226
75. Lieberman, P. Use of epinephrine in the treatment of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 3 (2003): 313 - 318
76. Lieberman, P., Nicklas, R.A., Oppenheimer, J., Kemp, S.F., Lang, D.M., Bernstein, D.I., Bernstein, J.A., Burks, A.W., Feldweg, A.M., Fink, J.N., Greenberger, P.A., Golden, D.B., James, J.M., Kemp, S.F., Ledford, D.K., Lieberman, P., Sheffer, A.L., Bernstein, D.I., Blessing-Moore, J., Cox, L., Khan, D.A., Lang, D., Nicklas, R.A., Oppenheimer, J., Portnoy, J.M., Randolph, C., Schuller, D.E., Spector, S.L., Tilles, S., Wallace, D. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol* 126 (2010): 477 - 480.e 471 - 442
77. Lieberman, P., Camargo Jr., C.A., Bohlke, K., Jick, H., Miller, R.L., Sheikh, A., Simons, E.R. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology, Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 97 (2006): 596 - 602
78. Liew, W.K., Williamson, E., Tang, M.L.K. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 123 (2009): 434 - 442
79. Lockey, R.F., Benedict, L.M., Turkeltaub, T.B., Bukantz, S.C. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 79 (1987): 666 - 677
80. Ludolph-Hauser, D., Rueff, F., Fries, C., Schopf, P., Przybilla, B. . Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 357 (2001): 361 - 362
81. Ludolph-Hauser, D., Rueff, F., Przybilla, B. Diagnose und Differentialdiagnose der Anaphylaxie. In: *Manuale allergologicum*, Schultze-Werninghaus, G., Fuchs, T., Bachert, C., Wahn, U., Dustri, München, 2004, 661 - 675
82. Ludolph-Hauser, D., Schöpf, P., Rueff, F., Przybilla, B. Occult cutaneous mastocytosis. *Hautarzt* 52 (2001): 390 - 393
83. Marone, G., Bova, M., Detoraki, A., Onorati, A.M., Rossi, F.W., Spadaro, G. The human heart as a shock organ in anaphylaxis. *Novartis Found Symp* 257 (2004): 133 - 149
84. Maulitz, R.M., Pratt, D.S., Schocket, A.L. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol* 63 (1979): 433 - 433

85. May, C.D. Are confusion and controversy about food hypersensitivity really necessary? *J Allergy Clin Immunol* 75 (1985): 329 – 333
86. McLean-Tooke, A.P., Bethune, C.A., Fay, A.C., Spickett, G.P. Adrenaline in the treatment of anaphylaxis: what is the evidence? *BMJ* 327 (2003): 1332 - 1335
87. Mehl, A., Wahn, U., Niggemann, B. Anaphylactic reactions in children – a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy* 60 (2005): 1440 - 1445
88. Mertes, P.M., Alla, F., Tréchet, P., Auroy, Y., Jouglu, E., Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol* 128 (2011): 366 - 373
89. Mertes, P.M., Laxenaire, M.C., Alla, F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000 *Anesthesiology* 99 (2003): 536 - 545
90. Messmer, K. Plasma substitutes and indications for their use. In: *Care of the critically ill patient*, Tinker, J., Rapin, M., Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1983, 569 - 575
91. Metcalfe, D.D., Sampson, H.A. Workshop on experimental methodology for clinical studies of adverse reactions to foods and food additives. *J Allergy Clin Immunol* 86 (1990): 421 - 442
92. Mittag, D., Niggemann, B., Sander, I., Reese, I., Fiedler, E.M., Worm, M., Vieths, S., Reese, G. 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* 48 (2004): 380 - 389
93. Moneret-Vautrin, D.A., Kanny, G., Morisset, M., Rance, F., Fardeau, M.F., Beaudouin, E. Severe food anaphylaxis: 107 cases registered in 2002 by the Allergy Vigilance Network. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 36 (2004): 46 - 51
94. Moneret-Vautrin, D.A., Morisset, M., Flabbee, J., Beaudouin, E., Kanny, G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 60 (2005): 443 - 451
95. Müller-Werdan, U., Werdan, K. Der anaphylaktische Schock. *Wien Klin Wochenschrift* 112 (2000): 149 - 156
96. Müller, U., Haeberli, G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 115 (2005): 606 - 610
97. Mullins, R.J. Anaphylaxis: risk factors for recurrence *Clin Exp Allergy* 33 (2003): 1033 - 1040
98. Neugut, A.I., Ghatak, A.T., Miller, R.L. . Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology *Arch Intern Med* 161 (2001): 15 - 21
99. Niggemann, B., Erdmann, S., Fuchs, T., Henzgen, M., Jäger, L., Kleine -Tebbe, J., Lepp, U., Raithel, M., Reese, I., Saloga, J., Vieluf, I., Vieths, S., Zuberbier, T., Werfel, T. Standardisierung von oralen Provokationstests bei Nahrungsmittelallergien. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA) sowie der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA). *Allergo J* 15 (2006): 262 - 270
100. Nolan, J., Baskett, P. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005 *Resuscitation* 67 (2005): 151 - 155

101. Novembre, E., Cianferoni, A., Bernardini, R., Mugnaini, L., Caffarelli, C., Cavagni, G., Giovane, A., Vierucci, A. Anaphylaxis in children: clinical and allergologic features. *Pediatrics* 101 (1998): 1 - 8
102. Onorato, J., Merland, N., Terra, I.C., Michel, F.B., Bousquet, J. Placebo-controlled double-blind food challenge in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 78 (1986): 1139 - 1146
103. Ordoqui, E., Zubeldia, J.M., Aranzábal, A., Rubio, M., Herrero, T., Tornero, P., Rodríguez, V.M., Prieto, A., Baeza, M.L. Serum tryptase levels in adverse drug reactions. *Allergy* 52 (1997): 1102 - 1105
104. Oude Elberink, J.N.G., de Monchy, J.G.R., Kors, J.W., van Doormaal, J.J., Dubois, A.E.J. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis *J Allergy Clin Immunol* 99 (1997): 153 - 154
105. Ownby, D.R., Tomlanovich, M., Sammons, N., McCullough, J. Anaphylaxis associated with latex allergy during barium enema examinations. *AJR Am J Roentgenol* 156 (1991): 903 - 908
106. Pastorello, E.A., 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* 756 (2001): 11 - 17
107. Pavek, K., Wegmann, A., Nordström, L., Schwander, D. Cardiovascular and respiratory mechanisms in anaphylactic and anaphylactoid shock reactions. *Klin Wochenschr* 60 (1982): 941 - 947
108. Peng, M.M., Jick, H. A population-based study of the incidence, cause and severity of anaphylaxis in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 164 (2004): 317 - 319
109. Petsas, A.A., Kotler, M.N. Electrocardiographic changes associated with penicillin anaphylaxis. *Chest* 64 (1973): 66 - 69
110. Portier, P., Richet, C. De l'action anaphylactique de certains venins. *C R Soc Biol* 54 (1902): 170 - 172
111. Przybilla, B. Hymenoptera venom allergy. Life-threatening but curable. *Hautarzt* 59 (2008): 182 - 183
112. Przybilla, B., Ring, J. Anaphylaxis to ethanol and sensitization to acetic acid. *Lancet* 1 (1983): 483 - 483
113. Przybilla, B., Rueff, F. Hymenopterengiftallergie. In: *Praktische allergologische Diagnostik*, Przybilla, B., Bergmann, K., Ring, J., Steinkopff, Darmstadt, 2000, 263 - 275
114. Przybilla, B., Rueff, F., Walker, A., Råwer, H.C., Aberer, W., Bauer, C.P., Berdel, B., Biedermann, T., Brockow, K., Forster, J., Fuchs, T., Hamelmann, E., Jakob, T., Jarisch, R., Merk, H.F., Müller, U., Ott, H., Sitter, W., Urbanek, R., Wedi, B. Diagnose und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) in Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) und der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI). *Allergo J* 20 (2011): 318 - 339
115. Przybilla B, Ruëff, F., Fuchs, T., Pfeiffer, C., Rakoski, J., Stolz, W., Vieluf, D. Insektengiftallergie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie. *Allergo J* 13 (2004): 186-190

116. Pumphrey, R.S. Fatal anaphylaxis in the UK 1992 - 2001. *Anaphylaxis*. John Wiley and Sons, London, 2004
117. Pumphrey, R.S. Fatal posture in anaphylactic shock. *J Allergy Clin Immunol* 112 (2003): 451 - 452
118. Pumphrey, R.S. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 30 (2000): 1144 - 1150
119. Pumphrey, R.S., Roberts, I.S. Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions. *J Clin Pathol* 53 (2000): 273 - 276
120. Pumphrey, R.S., Stanworth, S.J. The clinical spectrum of anaphylaxis in north-west England. *Clin Exp Allergy* 26 (1996): 1364 - 1370
121. Ranft, A., Kochs, E.F. Therapie anaphylaktischer Reaktionen: Synopsis bestehender Leitlinien und Empfehlungen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 39 (2004): 2 - 9
122. Reimers, A., Müller, U. Behandlung des anaphylaktischen Schocks. *Ther Umsch* 58 (2000): 325 - 328
123. Reisman, R.E. Insect allergy. In: *Allergy Principles and Practice*, Middleton Jr., E., Reed, C.E., Ellis, E.F., Mosby Year Book, St. Louis, 1978, 1100 - 1100
124. Ring, J. Anaphylactoid reactions to intravenous solutions used for volume substitution. *Clin Rev Allergy* 9 (1991): 397 - 414
125. Ring, J. *Angewandte Allergologie*. Urban&Vogel, München, 2004, 3. Auflage
126. Ring, J., Behrendt, H. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. Classification and pathophysiology. *Clin Rev Allergy Immunol* 17 (1999): 387 - 399
127. Ring, J., Brockow, K. Therapie anaphylaktischer Reaktionen. In: *Manuale allergologicum*, Schultze-Werninghaus, G., Fuchs, T., Bachert, C., Wahn, U., Dustri-Verlag, München, 2004, 652 - 652
128. Ring, J., Brockow, K., Dorothea, D., Eschenhagen, T., Fuchs, T., Huttegger, I., Kapp, A., Klimek, L., Müller, U., Niggemann, B., Pfaar, O., Przybilla, B., Rebien, W., Rietschel, E., Rueff, F., Schnadt, S., Tryba, M., Worm, M., Sitter, H., Schultze-Werninghaus, G. Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen: Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) und der Deutschen Akademie für Allergologie und Umweltmedizin (DAAU). *Allergo J* 16 (2007): 420 - 434
129. Ring, J., Darsow, U. Idiopathic anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2 (2002): 40 - 45
130. Ring, J., Galosi, A., Przybilla, B. Contact anaphylaxis from emulgade. *F Contact Dermatitis* 15 (1986): 40 - 49
131. Ring, J., Messmer, K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 26 (1977): 466 - 469
132. Rohrer, C.L., Pichler, W.J., Hebling, A. Anaphylaxie: Klinik, Ätiologie und Verlauf bei 118 Patienten. *Schweiz Med Wochenschrift* 128 (1998): 53 - 63
133. Rueff, F., Ludolph-Hauser, D., Przybilla, B. Erhöhte basale Serumtryptase als Risikofaktor der Insektengiftallergie. *Allergo J* 12 (2003): 32 - 38
134. Rueff, F., Przybilla, B., Biló, M.B., Müller, U., Scheipl, F., Aberer, W., Birnbaum, J., Bodzenta-Lukaszyk, A., Bonifazi, F., Bucher, C., Campi, P., Darsow, U., Egger, C., Haerberli, G., Hawranek, T., Kucharewicz, I., Küchenhoff, H., Lang, R., Quercia, O.,

- Reider, N., Severino, M., Sticherling, M., Sturm, G.J., Wüthrich, B., European Academy of Allergy and Clinical Immunology Interest Group. Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. *J Allergy Clin Immunol* 126 (2010): 105 - 111.e 105 - 105
135. Saloga, J., Klimek, L., Buhl, R., Knop, J. *Allergologie-Handbuch: Grundlagen und klinische Praxis*. Schattauer Verlag, 2005
136. Sampson, H.A. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 111 (2003): 1601 - 1608
137. Sampson, H.A. Immunologically mediated food allergy: the importance of food challenge procedures. *Ann Allergy* 60 (1988): 262 - 269
138. Sampson, H.A., Mendelson, L., Rosen, J.P. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 327 (1992): 380 - 384
139. Sampson, H.A., Muñoz-Furlong, A., Campbell, R.L., Adkinson Jr., N.F., Bock, S.A., Branum, A., Brown, S.G., Camargo Jr., C.A., Cydulka, R., Galli, S.J., Gidudu, J., Gruchalla, R.S., Harlor Jr., A.D., Hepner, D.L., Lewis, L.M., Lieberman, P., Metcalfe, D.D., O'Connor, R., Muraro, A., Rudman, A., Schmitt, C., Scherrer, D., Simons, F.E., Thomas, S., Wood, J.P., Decker, W.W. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report - Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 117 (2006): 391 - 397
140. Sampson HA, Ho, DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 100 (1997): 444-451
141. Schierhout, G., Roberts, I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ* 316 (1998): 961 - 964
142. Schwartz, L.B. Clinical utility of tryptase levels in systemic mastocytoses and associated hematologic disorders. *Leuk Res* 25 (2001): 553 - 562
143. Schwartz, L.B., Sakai, K., Bradford, T.R., Ren, S., Zweimann, B., Worobec, A.S. The alpha form of human tryptase is the predominant type present in blood at baseline in normal subjects and is elevated in those with systemic mastocytosis. *J Clin Invest* 96 (1995): 2702 - 2710
144. Schwartz, L.B., Yunginger, J.W., Miller, J., Bockhari, R., Dull, D. Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest* 83 (1989): 1551 - 1555
145. Schwartz L, Yunginger, JW., Miller, J., Bockhari, R., Dull, D. Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest* 83 (1989): 1551-1555
146. Sheffer, A.L., Austen, K.F. Exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 66 (1980): 106 - 111
147. Sheffer, A.L., Tong, A.K., Murphy, G.F., Lewis, R.A., McFadden Jr., E.R., Austen, K.F. Exercise-induced anaphylaxis: a serious form of physical allergy associated with mast cell degranulation. *J Allergy Clin Immunol* 75 (1985): 479 - 484
148. Sheikh, A., Alves, B. Hospital admissions for acute anaphylaxis: time trend study. *BMJ* 320 (2000): 1441 - 1441
149. Sicherer, S.H. Food allergy. *Lancet* 360 (2002): 701 - 710.e 738 - 745

150. Sicherer, S.H., Munoz-Furlong, A., Sampson, H.A. 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* 112 (2003): 1203 - 1207
151. Sicherer, S.H., Munoz-Furlong, A., Sampson, H.A. Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. *J Allergy Clin Immunol* 114 (2004): 159 - 165
152. Silbernagel, S., Lang, F. Taschenatlas der Pathophysiologie. Georg Thieme, Stuttgart, New York, 1998
153. Simons, F.E. H1-antihistamines: more relevant than ever in the treatment of allergic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 112 (2003): 42 - 52
154. Simons, F.E., Gu, X., Jounston, L., Simons, K.J. Can epinephrine inhalations be substituted for epinephrine injection in children at risk for systemic anaphylaxis? *Pediatrics* 106 (2000): 1040 - 1044
155. Simons, F.E., Gu, X., Simons, K.J. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 108 (2001): 871 - 873
156. Smedegard, G., Revenäs, B., Arfors, K.E. Anaphylaxis in the monkey: hemodynamics and blood flow distribution. *Acta Physiol Scand* 106 (1979): 191 - 191
157. Smith, P.L., Kagey-Sobotka, A., Blecker, E.R., Traystman, R., Kaplan, A.P., Gralnik, H., Valentine, M.D., Permut, S., Lichtenstein, L.M. Physiologic manifestations of human anaphylaxis. *J Clin Invest* 66 (1980): 1072 - 1080
158. Stark, B.J., Sullivan, T.J. Biphasic and protracted anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 78 (1986): 76 - 83
159. Stumpf, J.L., Shehab, N., Patel, A.C. Safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with insect venom allergies. *Ann Pharmacother* 40 (2006): 699 - 703
160. Sullivan, T.J. Cardiac disorders in penicillin-induced anaphylaxis: association with intravenous epinephrine therapy. *Jama* 248 (1982): 2161 - 2161
161. TenBrook, J.A., Wolf, M.P., Hoffmann, S.N., Rosenwasser, L.J., Konstam, M.A., Salem, D.N. Should beta-blockers be given to patients with heart disease and peanut-induced anaphylaxis? A decision analysis. *J Allergy Clin Immunol* 113 (2004): 977 - 982
162. Teo, S.L., Gerez, I.F., Ang, E.Y., Shek, L.P. Food-dependent Exercise-induced anaphylaxis - a review of 5 cases. *Annals Academy of Medicine* 38 (2009): 905 - 909
163. Terr, A.L. Anaphylaxis. *Clin Rev Allergy* 3 (1985): 3 - 23
164. Toogood, J.H. Beta-blocker therapy and the risk of anaphylaxis. *Can Med Assoc J* 136 (1987): 929 - 933
165. Toogood, J.H. Risk of anaphylaxis in patients receiving beta-blocker drugs. *J Allergy Clin Immunol* 81 (1988): 1 - 5
166. Treudler, R., Kozovska, Y., Simon, J.C. Severe immediate type hypersensitivity reactions in 105 German adults: when to diagnose anaphylaxis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 18 (2008): 52 - 58
167. Tryba, A., Ahnefeld, F.W., Barth, J., Dick, W., Doenicke, A., Fuchs, T., Gervais, H., Laubenthal, H., Löllgen, H., Lorenz, W., Mehrkens, H.H., Meuret, G.H., Möllmann, H., Piepenbrock, S., Przybilla, B., Ring, J., Schmutzler, W., Schultze-Werninghaus, G., Schüttler, J., Schuster, H.P., Sefrin, P., Zander, J., Zenz, M. Akuttherapie anaphylaktoider Reaktionen. Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. *Allergo J* 3 (1994): 211 - 224

168. Uguz, A., Lack, G., Pumphrey, R.S., Ewan, P., Warner, J., Dick, J., Briggs, D., Clarke, S., Reading, D., Hourihane, J. Allergic reactions in the community: a questionnaire survey of members of the anaphylaxis campaign. *Clin Exp Allergy* 35 (2005): 746 - 750
169. Valentine, M.D. Anaphylaxis and stinging insect hypersensitivity. *Jama* 268 (1992): 2830 - 2833
170. Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Nocon M, Beyer K, Niggemann B. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 35 (2005): 1220-1226
171. Walker, S., Sheikh, A. Managing anaphylaxis: effective emergency and long-term care are necessary. *Clin Exp Allergy* 33 (2003): 1015 - 1018
172. Walther, A., Bottiger, B.W. Anaphylaktoide Reaktionen in der Prähospitalphase. *Internist* 45 (2004): 296 - 304
173. Wang, J., Sampson, H.A. Food anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 37 (2007): 651 - 660
174. Wassermann, S.I. Anaphylaxis. In: *Clinical immunology - principles and practice*. Rich, R.R., Fleisher, T.A., Shearer, W.T., Kotzin, B.L., Schroeder, H.W. Jr., Mocly, Mosby, London, 2001, second edition, 46.1 - 46.10
175. Webb, L.M., Lieberman, P. Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 97 (2006): 39 - 43
176. Werdan, K., Müller-Werdan, U. Schock, Kollaps, akute Kreislaufinsuffizienz. In: *Klinische Kardiologie*, Erdmann, E., Riecker, G., Springer Verlag, Heidelberg - New York, 1996, 4. Auflage, 647 - 736
177. Winbery, S.L., Lieberman, P. Histamine and antihistamines in anaphylaxis. *Clin Allergy Immunol* 17 (2002): 287 - 317
178. Wojciech B, Wojciech, M., Wolanczyk-Medrala, A. Exercise-induced anaphylaxis: an update on diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep* 11 (2011): 45 - 51
179. Wüthrich, B., Ballmer-Weber, B.K. Food-induced anaphylaxis. *Allergy* 56 (2001): 102 - 104
180. Yocum, M.W., Butterfield, J.H., Klein, J.S., Volcheck, G.W., Schroeder, D.R., Silverstein, M.D. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 104 (1999): 452 - 456
181. Yunginger, J.W. Latex allergy in the workplace: an overview of where we are. *Ann Allergy Asthma Immunol* 83 (1999): 630 - 633
182. Zabern von I. Anaphylaktoide Nebenwirkungen von Pharmaka. *Dtsch Med Wochenschrift* 120 (1995): 331-335
183. Zaloga, G.P., DeLacey, W., Holmboe, E., Chernow, B. Glucagon reversal of hypotension in a case of anaphylactoid shock. *Ann Intern Med* 105 (1986): 65 - 66

VII Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Dr. J. Ring, Direktor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München danken für die Möglichkeit, an seiner Einrichtung zu promovieren und Herrn Professor Dr. K. Brockow, Oberarzt an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München für die Überlassung des Dissertationsthemas.

Ich bedanke mich bei Herrn Brockow für sein Vertrauen und seine Unterstützung während der Ausführung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank geht an Monika Walz für die praktische Hilfestellung bei Erstellung der Datenbank und an Martine Grosber, die mir in fachlichen Fragen stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Zudem möchte ich mich bei Professor Dr. U. Darsow bedanken, der mir das Durcharbeiten der einzelnen Allergieberichte in der Allergieabteilung ermöglicht hat.

Weiterhin bedanke ich mich bei den Mitarbeitern des Allergielabors für die Durchführung der Serumanalysen.

Meiner Familie, meinem Lebensgefährten und meinen Freunden möchte ich danken für die Geduld, seelische Unterstützung und Hilfe, ohne die mir die Fertigstellung dieser Arbeit unendlich schwerer gefallen wäre.

Widmen möchte ich diese Arbeit meinen Eltern, die mir durch ihre Liebe und Unterstützung diesen Beruf ermöglicht haben.

VIII Lebenslauf

Name	Lisa Eichhorn
Anschrift	Blütenstraße 1, 80799 München Tel.: 089 – 28972937 E-Mail: Lisa.Eichhorn11@googlemail.com
Geburtsort, -datum	München, 02.11.1983
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Schulbildung:

1990 – 1994	Grundschule Lutherschule in Coburg
1994 – 2003	Humanistisch-Neusprachliches Gymnasium Casimirianum in Coburg
Juni 2003	Allgemeine Hochschulreife Leistungskurse: Latein und Biologie

Hochschulstudium:

10/2003 – 04/2006	Studium der Humanmedizin an der Ludwig- Maximilians-Universität München
04/2006	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der Ludwig-Maximilians-Universität München
04/2006 – 04/2010	Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität München
04/2010	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung an der

TU München

06/2010

Erhalt der Approbation als Ärztin

Praktisches Jahr:

02/2009 – 06/2009

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München

06/2009 -10/2009

Klinikum Bogenhausen, Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München, Klinik für Chirurgie

10/2009 – 01/2010

Klinikum Schwabing, Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München, Klinik für Innere Medizin

Beruf:

10/2010 – 11/2010

Hospitation in der Hautarztpraxis Dr. med. Bernd Kessler, Facharzt für Dermatologie und Allergologie, München

seit 12/2010

Assistenzärztin für Dermatologie und Allergologie an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München