

Allergie und Anaphylaxie in der Kinderanästhesie

Zusammenfassung

Allergie und Anaphylaxie während der Anästhesie tragen auch im Kindesalter wesentlich zur anästhesiebedingten Morbidität und Mortalität bei. Ein wichtiger Auslöser ist Naturlatex; hier werden vor allem Kinder mit kongenitalen Fehlbildungen in den ersten Lebensjahren sensibilisiert. Andere Triggersubstanzen sind Muskelrelaxanzien, die auch im Erwachsenenbereich eine große Rolle spielen. Entscheidend für die Prognose ist das schnelle Erkennen einer Anaphylaxie, was im perioperativen Kontext erschwert sein kann. Klassische Symptome wie Hautveränderungen, Bronchospasmus und Kreislaufinsuffizienz sind bei Kindern in Allgemeinanästhesie variabel und können auch isoliert auftreten. Mittel der Wahl für die Therapie sind die forcierte Volumentherapie und die Gabe von Adrenalin. Nach einer allergischen Episode soll eine spezifische Allergietestung durch einen Allergologen veranlasst werden. Die wichtigste präventive Maßnahme ist die strikte Antigenvermeidung, z. B. durch Schaffen eines latexfreien Umfeldes.

Summary

Allergy and anaphylaxis during anaesthesia in children play a significant role with respect to anaesthesia-related morbidity and mortality. Natural latex is a major trigger, and especially children with congenital malformations can acquire a latex hypersensitivity in the first years of life. Other major trigger substances are muscle relaxants, which play a

Allergy and anaphylaxis during anaesthesia in children

K. Becke

significant role in adults. The rapid recognition of anaphylaxis is crucial with respect to prognosis and can be difficult in the perioperative context. Clinical symptoms such as skin reactions, bronchospasm and circulatory dysregulation are variable in children under general anaesthesia and may also occur isolated. First line therapy consists of forced fluid resuscitation and administration of epinephrine. After an allergic episode, a specific allergy testing should be performed by an allergist. Precaution measures must be taken to avoid any antigen contact, e.g. by implementing a protocol for latexfree environment.

Allergie und Anaphylaxie im Überblick

Immunsystem und allergische Reaktion

Das Immunsystem des Menschen schützt den Organismus vor bestimmten körperfremden Substanzen. Nach dem Kontakt mit einem solchen Antigen (AG) werden antigenspezifische Antikörper (AK) gebildet, die beim nächsten Kontakt mit dem AG – oder auch ähnlichen Substanzen – zu einer Immunantwort mit AG-AK-Reaktion bzw. zu einer Kreuzreaktivität führen.

- Ist diese Immunantwort dem Eindringen des AG nicht angemessen, sondern überschießend, handelt es

Zertifizierte Fortbildung

CME online

BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der Domain www.cme-anesthesiologie.de anmelden und auf das Kursangebot zugreifen.

Schlüsselwörter

Kinderanästhesie – Komplikationen – Allergie – Anaphylaxie – Latexallergie

Keywords

Pediatric Anaesthesia – Adverse Events – Allergy – Anaphylaxis – Latex Allergy

Tabelle 1

Klassifikation der allergischen Reaktionen nach Gell und Coombs [1]. Ig = Immunglobulin.

	Reaktionstyp	Aktivierung	Beispiel
Typ I-Reaktion	Anaphylaktische Sofortreaktion	IgE	Latexallergie
Typ II-Reaktion	Zytotoxische Reaktion	IgG, IgM	Transfusionsreaktion
Typ III-Reaktion	Immunkomplex-vermittelte Reaktion	IgG, IgM	Dextran-Allergie
Typ IV-Reaktion	Reaktion vom Spättyp	Typ IV a-d: T-Lymphozyten	Nickel-Kontaktdermatitis

sich um eine **allergische Reaktion** oder **Allergie**.

- Ist diese allergische AG-AK-Reaktion vital bedrohlich, wird sie als **anaphylaktische Reaktion** oder **Anaphylaxie** bezeichnet.

Nach Gell und Coombs [1] werden die allergischen AG-AK-Reaktionen in vier Typen oder Formen unterteilt (Tab. 1).

Neben der meist Typ I-allergischen, **IgE-abhängigen** klassisch-anaphylaktischen Reaktion können ähnliche Reaktionen auch **IgE-unabhängig** nicht-immunologisch ausgelöst werden, was früher als „anaphylaktoide“ bzw. „pseudoallergische“ Reaktion bezeichnet wurde. Die World Allergy Organization [2] empfiehlt, das klinische, nicht differenzierbare Erscheinungsbild unter dem Begriff „Anaphylaxie“ zusammenzufassen; darüber hinaus werden auch die Oberbegriffe **Überempfindlichkeitsreaktion** oder **Hypersensitivitätsreaktion** verwendet [3].

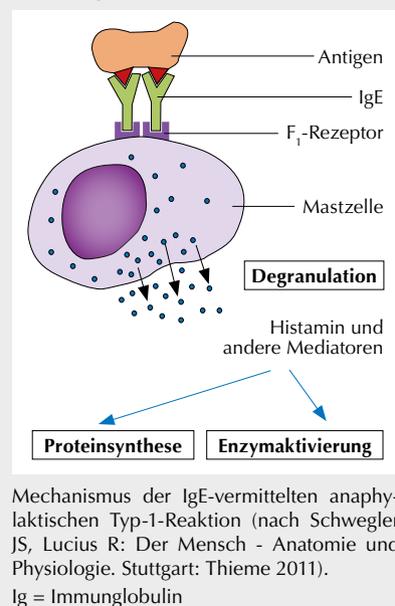
IgE-vermittelte Typ I-Reaktion

In der Anästhesie ist vor allem die perakute, IgE-vermittelte Typ I-Reaktion relevant. Nach Erstkontakt mit einem AG werden von Plasmazellen entsprechende AK synthetisiert. Diese antigenspezifischen Immunglobulin E (IgE)-AK reagieren beim Zweitkontakt mit dem AG zum AG-AK-Komplex, wobei das AG perkutan, über den Respirations- oder Gastrointestinaltrakt bzw. intravenös in den Körper gelangen kann. Nach Quervernetzung der AK durch die Antigene bindet der so gebildete AG-AK-Komplex überwiegend an Mastzellen und basophile Granulozyten, was

wiederum akute, parallel verlaufende Reaktionen auslöst (Abb. 1):

- Degranulation der Mastzelle** - Aktivierte Mastzellen setzen den präformierten Mediator **Histamin** frei. Histamin ist ein biogenes Amin, das über Aktivierung verschiedener Histamin-Rezeptoren (H₁ bis H₄) zu akuter Permeabilitätssteigerung von Blutgefäßen, Freisetzung von Interleukinen (IL), Hautreaktionen wie Rötung, Quaddeln und Erythem sowie erhöhter Sekretion von Magensäure führt.
- Enzymaktivierung** - Durch Aktivierung von Lipidmediatoren wie Arachidonsäure und „Platelet Activating Factor“ (PAF) werden vermehrt Stickstoffmonoxid (NO) und Leukotriene

Abbildung 1



gebildet, was wiederum die Sofortreaktionen wie Vasodilatation, Gefäßpermeabilitätssteigerung und Bronchokonstriktion verstärkt.

- Proteinsynthese** - Die Bildung von Zytokinen wie TNF (Tumornekrosefaktor), IL 1, IL 3, IL 4, IL 5 und IL 6 sowie GM-CSF (Granulocyte macrophage colony-stimulating factor) stößt zusätzlich zur Sofortreaktion eine verzögerte Reaktion an, wie sie beim allergischen Asthma bronchiale zu beobachten ist.

Nicht-immunologische Reaktionen

Bei den **nicht** IgE-vermittelten Reaktionen kommt es zu einer direkten Reaktion von körperfremden Substanzen mit Mastzellen und konsekutiver Freisetzung von Mediatoren – dies jedoch **ohne** vorherige Sensibilisierung. Typische Auslöser im perioperativen Umfeld sind Cyclooxygenase (COX)-1- und COX-2-Hemmer, Knochenzement, künstliche Kolloide (z. B. Gelatine), Muskelrelaxanzien und Röntgenkontrastmittel.

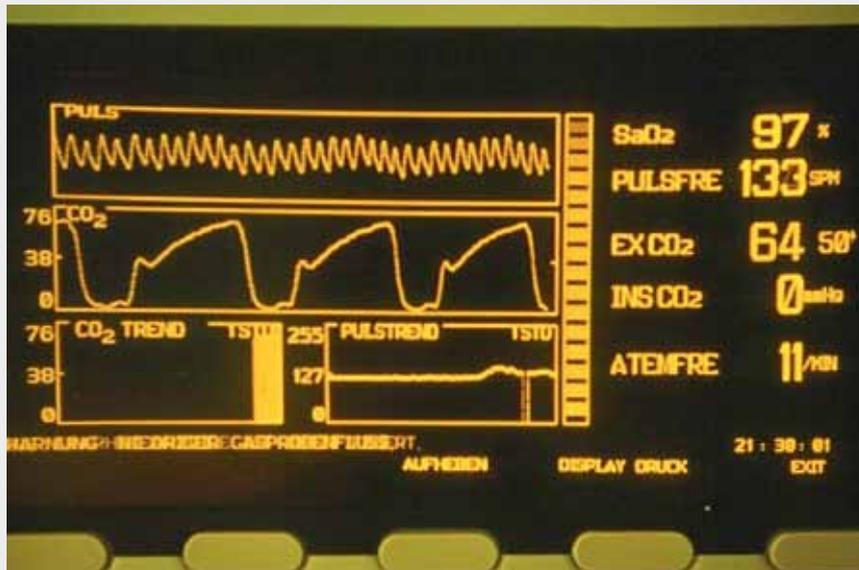
Klinische Symptome der Anaphylaxie

Grundlagen

Eine Anaphylaxie ist eine lebensbedrohliche systemische Überempfindlichkeitsreaktion im Sinne einer akuten überschießenden Reaktion des Organismus auf eine körperfremde Substanz.

Führender Pathomechanismus ist die sowohl AG-AK-Komplex-induzierte als auch nicht-immunologische Aktivierung von Mastzellen, basophilen Granulozyten, Endothelzellen und Thrombozyten. Durch Atemwegsobstruktion und Vasodilatation mit relativem Volumenmangel kommt es, ggf. begleitet von kutanen, gastrointestinalen und neurologischen Symptomen, zu einer sich rasch entwickelnden respiratorischen und/oder Kreislaufinsuffizienz. Die sehr schnelle Freisetzung und Bildung der Mediatoren – ob immunologisch oder nicht-immunologisch bedingt – erklärt den akuten Beginn und ggf. progredienten Verlauf innerhalb von Minuten. Klinisch sind

Abbildung 2



Typisches Kapnogramm bei Atemwegsobstruktion.

in erster Linie kutane, respiratorische, kardiozirkulatorische, gastrointestinale und neurologische Symptome zu beobachten.

- **Kutane Symptome** - Typische Hautveränderungen, die in 80% der anaphylaktischen Reaktionen auftreten [4], sind ein generalisiertes Erythem („flush“), Quaddelbildung, Urtikaria (Nesselsucht) mit Juckreiz sowie lokale Angioödeme (z.B. Lidödeme). Eine Schleimhautbeteiligung kann sich als Juckreiz, Schwellung von Nasen- und Augenschleimhaut, Lippen, Zunge und Oropharynx sowie als vital bedrohliches Larynxödem (mit Stridor) manifestieren.
- **Respiratorische Symptome** - Das führende Symptom ist der Bronchospasmus; er äußert sich beim wachen Patienten als Dyspnoe und Tachypnoe und führt beim beatmeten Patienten je nach Beatmungsform zur Druckerhöhung (volumenkontrollierte Beatmung) oder zum Abfall des Atemminutenvolumens (druckkontrollierte Beatmung). Abbildung 2 zeigt ein typisches Kapnogramm bei Atemwegsobstruktion. Auskultatorisch finden sich trockene Rasselgeräusche sowie Giemen und Brum-

men bis hin zur „stillen Lunge“ („silent chest“).

- **Kardiozirkulatorische Symptome** - Die Vasodilatation der Gefäße führt – vor allem über ausgeprägte Volumenverschiebungen in den Extrazellularraum – zu einer relativen Hypovolämie mit teilweise exzessivem Volumenmangel. Hypotonie und Tachykardie (im Sinne eines anaphylaktischen Schocks) sind Zeichen der Kreislaufdysregulation, die rasch in ein Kreislaufversagen münden können. Kinder reagieren primär mit einer Steigerung der Herzfrequenz; hier ist der Blutdruckabfall ein Spätzeichen, das dem Kreislaufversagen unmittelbar vorangehen kann.
- **Gastrointestinale Symptome** - Gastrointestinale Symptome sind vor allem beim wachen Patienten zu beobachten und in Allgemeinanästhesie oft nicht zu eruieren. Sie sind relativ unspezifisch; neben Übelkeit und Erbrechen treten Magen- und Darmkrämpfe, Harn- und Stuhldrang sowie bei schwereren Verlaufsformen auch Stuhl- und Urinabgang auf.
- **Neurologische Symptome** - Wache Patienten klagen primär über Unruhe, Unwohlsein und Kopfschmer-

zen; später kann es zu Eintrübung, Bewusstlosigkeit, Krampfanfällen und schließlich zum Koma kommen.

Die klinischen Symptome einer Anaphylaxie folgen keiner festen Chronologie und sind nicht immer an allen theoretisch relevanten Organsystemen zu beobachten. Vor allem unter Allgemeinanästhesie können die Symptome „verschleiert“ sein. Bei Kindern in Allgemeinanästhesie ist das Erkennen einer anaphylaktischen Reaktion häufig erschwert, und die Diagnose wird häufig (zu) spät gestellt.

Schweregrade einer allergischen Reaktion

Die allergischen bzw. anaphylaktischen Sofortreaktionen werden in fünf Stadien bzw. Schweregrade eingeteilt (Tab. 2; nach [5]).

Tabelle 2

Schweregrade einer allergischen Reaktion (nach [5]).

Stadium	Schweregrad	Klinische Symptomatik
0	Lokale kutane Reaktion	• Lokal begrenzte Quaddel- und/oder Erythembildung
1	Milde Allgemeinreaktion	• Generalisierte kutane Reaktion (Flush, Erythem, Urtikaria, Ödem)
2	Moderate Allgemeinreaktion	• Zusätzliche Schleimhautsymptome (Rhinorrhoe, Heiserkeit, Dyspnoe) • Kreislaufdysregulation (Hypotonie, Tachykardie) • Gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Krämpfe)
3	Schwere Allgemeinreaktion	• Hypotonie, Schock • Schwerer Bronchospasmus • Erbrechen, Defäkation • Schwere neurologische Symptome (Bewusstseinsstrübung, Bewusstlosigkeit)
4	Organversagen	Atemstillstand, Kreislaufstillstand

Therapie der Anaphylaxie

Grundlagen

Die Therapie der Anaphylaxie erfolgt stadiengerecht, d. h. in Abhängigkeit von der Schwere der klinischen Symptome (Tab. 3). Dabei hat die Sicherung bzw. Wiederherstellung von Oxygenierung und Perfusion absolute Priorität.

Eine S2-Leitlinie zur Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen aus dem Jahr 2007 [6] wird unverändert verwendet – sie wird derzeit überarbeitet. Für schwere Verlaufsformen der Anaphylaxie gelten die Leitlinien zur Reanimation 2010 des European Resuscitation Council, Sektion 8 (Kreislaufstillstand unter besonderen Umständen [7]) – diese werden im Jahr 2015 aktualisiert. Beide Publikationen bilden die Grundlage der folgenden Ausführungen.

Wegen der bereits erwähnten Verschleierung der Symptomatik einer anaphylaktischen Reaktion bei Patienten in Allgemeinanästhesie mit entsprechend verzögerter Diagnose und Therapie ist es umso wichtiger, die Prinzipien der Behandlung der Anaphylaxie streng einzuhalten:

- Die erste Maßnahme bei Verdacht auf Anaphylaxie ist die Entfernung der Triggersubstanz. Bei intravenöser Zufuhr darf der venöse Zugang jedoch nicht entfernt werden; das System muss aber bis zur letzten patientennahen Verbindung gewechselt werden, um jede weitere Antigenzufuhr zu unterbinden.
- Bei einem Kreislaufstillstand ist unverzüglich mit der kardiopulmonalen Reanimation (CPR) nach den aktuellen Leitlinien zu beginnen.
- Das wichtigste Medikament zur Behandlung der Anaphylaxie ist Adrenalin.

In allen Altersstufen grundsätzlich nach dem ABCDE-Schema verfahren (A = Airway; B = Breathing; C = Circulation; D = Disability; E = Environment).

Adrenalin

Adrenalin wird bei lebensbedrohlicher Anaphylaxie (Stadium III und IV) regelhaft eingesetzt; je nach Symptomatik und Dynamik des Verlaufs ist die Substanz auch im Stadium II zu erwägen. Adrenalin führt über seine β -mimetische Wirkung zur Bronchodilatation und Kontraktilitätssteigerung, darüber hinaus

wird die Freisetzung von Mediatoren aus Mastzellen reduziert. Die α -mimetische Wirkung bewirkt eine Vasokonstriktion und Reduktion der Ödembildung.

Die intravenöse (i.v.)-Gabe von Adrenalin birgt bei Kindern **mit bestehendem Kreislauf** Gefahren wie Hypertonie, Tachykardie und Arrhythmie. Darüber hinaus besteht wegen der stets notwendigen Verdünnung die Gefahr der Fehldosierung – die i.v.-Gabe soll daher nur durch erfahrene Anwender und vorsichtig titrierend erfolgen.

Bei i.v.-Injektion wird Adrenalin in einer Dosis von 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht (KG) appliziert [7].

Die für den Anästhesisten ungewöhnlich anmutende **intramuskuläre (i.m.)-Injektion** (z. B. lateral am Oberschenkel) bietet für den im Umgang mit Kindern Unerfahrenen klare Vorteile – unter diesen Umständen ist es der sicherste, schnellste und empfohlene Weg.

Bei i.m.-Injektion ist Adrenalin wie folgt zu dosieren; ggf. Repetition alle 10-15 min [7]:

- 0-6 Jahre 150 μg i.m.
- >6-12 Jahre 300 μg i.m.
- >12 Jahre/Erwachsene 500 μg i.m.

Tabelle 3

Stadiengerechte Therapie der Anaphylaxie (nach [6,7]).
CPR = kardiopulmonale Reanimation; HES = Hydroxyethylstärke; KG = Körpergewicht.

Stadium	Therapie
Alle Stadien	• Antigenzufuhr stoppen
I	• H_1 -Antagonist, z. B. Clemastin 0,03 mg/kg KG i.v. (>1 Jahr)
II - III	Respirationstrakt
	• Sauerstoffgabe, frühzeitige Intubation erwägen
	• Bronchodilatoren, z. B. - Adrenalin inhalativ (1-2 mg über Vernebler) - Salbutamol inhalativ (2,5-5 mg über Vernebler) - Salbutamol i.v. (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG) - Theophyllin i.v. (5 mg/kg KG)
	Kreislaufsystem
	• Adrenalin 150-500 μg i.m. - Alternativ 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ KG titrierend i.v.
	• Gefäßzugang intravenös, alternativ intraossär
	• 20 ml/kg KG balanzierte Vollelektrolytlösung
	• Ggf. 20 ml/kg KG balanzierte HES-Lösung 130/0,4
	Immunsystem
	• Kortikosteroid, z. B. 1-2 mg/kg KG Methylprednisolon i.v.
IV	• CPR nach aktuellen Leitlinien

Sauerstoffgabe

Den Patienten ist Sauerstoff in höchstmöglicher Konzentration zu verabreichen. Dazu wird eine Sauerstoffmaske mit hohem Flow (>10 l/min) verwendet; beim beatmeten Patienten wird eine inspiratorische Sauerstoff-Fraktion (FiO_2) von 1,0 (100% Sauerstoff) eingestellt.

Gefäßzugang und Volumentherapie

Die kausale Therapie des Volumenmangels ist die forcierte Volumenzufuhr. Möglichst frühzeitig sind großlumige venöse Zugänge zu schaffen; wenn dies nicht umgehend gelingt, ist ein intraossärer (i.o.) Zugang anzulegen [8].

Bei Kindern werden 20 ml/kg KG balanzierte Vollelektrolytlösung (VEL) zügig infundiert.

Es gibt keine Hinweise, dass eine kolloidale Infusionslösung in dieser Situation einer kristalloiden Lösung überlegen ist – darüber hinaus ist zu bedenken, dass eine intraoperativ verabreichte kolloidale Infusion selbst Ursache einer Anaphylaxie sein kann.

Kortikosteroide

Kortikosteroide sind zwar frühestens 60-120 min nach der Applikation antiinflammatorisch wirksam – sie können aber Spätsymptome verkürzen, Bronchospasmen lösen und damit den weiteren Verlauf einer Anaphylaxie abschwächen. Die Dosisempfehlungen variieren; 1-2 mg/kg KG Methylprednisolon (bis 3x in 24 h) erscheinen ausreichend. Ob ein biphasischer protrahierter Allergieverlauf durch Kortison verhindert werden kann, ist ungeklärt.

Antihistaminika

Antihistaminika sind vor allem in der Prävention von Allergien und bei leichten Verläufen (Stadien I und II) wirksam. In den Stadien III und IV sind sie nicht die Mittel der ersten Wahl.

Wegen des raschen Wirkungseintritts sind von den H₁-Antagonisten nur die älteren, sedierend wirkenden Substanzen wie Clemastin geeignet. Aus hämodynamischen Gründen soll zuerst der H₁- und nur danach ggf. ein H₂-Blocker injiziert werden, um im Tierversuch gezeigte negative kardiale Effekte einer isolierten H₂-Blockade zu vermeiden [9]. Ansonsten ist die Wirksamkeit einer Kombination von H₁- und H₂-Antagonisten vor allem in der Prävention allergischer Reaktionen gesichert [3].

Weiterführende Diagnostik

Jedes intraoperative anaphylaktische Ereignis soll vom behandelnden Anästhesisten weiterverfolgt und der Patient aufgeklärt und beraten werden.

Nach der Aufklärung über das intraoperative Ereignis erhält der Patient einen Anästhesieausweis. Darüber hinaus wird

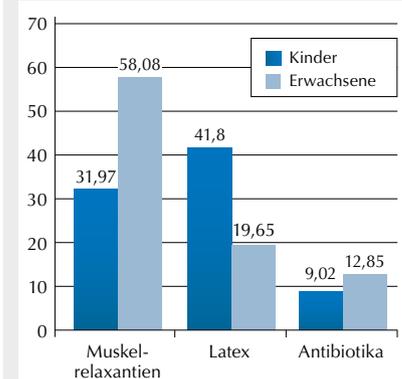
er an einen kompetenten Ansprechpartner vermittelt, dem die bereits erhobenen Befunde zugestellt werden.

- Die **Mastzelltryptase im Plasma** ist ein schnell nachweisbarer Marker einer akuten allergischen Reaktion [10]. Sie ist frühestens 15-30 min nach dem Ereignis nachweisbar, erreicht nach 1-2 h die maximale Konzentration und fällt wegen der kurzen Halbwertszeit nach 6-8 h wieder auf den Basalwert. Die Plasmakonzentrationen sollen möglichst dreimal bestimmt werden: 1) So früh wie möglich, 2) 1-2 h nach Auftreten der Symptome und 3) >24 h nach dem Akutereignis (Rückkehr zum Basalwert).
- Ein **Allergietest** ist bei Verdacht auf eine bestimmte medikamenteninduzierte Allergie erforderlich – dazu ist vom Anästhesisten eine Überweisung zur allergologischen Abklärung (im beschwerdefreien Intervall) zu initiieren. Für die Abklärung sind die vorhandenen Werte der Mastzelltryptase und die genaue Dokumentation aller verabreichten Medikamente, der Symptome und Verdachtsdiagnosen sowie der erfolgten Therapie hilfreich. Die Abwägung, ob primär eine Hauttestung oder spezifische serologische IgE-Tests durchgeführt werden, obliegt dem Allergologen [11]. Die erhobenen Befunde sollen in einem Allergieausweis und einem ausführlichem Arztbrief verfügbar sein und bei jedem weiteren Krankenhausaufenthalt angegeben werden.

Allergie und Anaphylaxie während der Anästhesie

Trotz der sehr geringen anästhesiebedingten Morbidität und Mortalität führen Allergie und Anaphylaxie unverändert zu teilweise schweren Komplikationen. Die in der aktuellen Literatur publizierten Inzidenzen für allergische und anaphylaktische Ereignisse während einer Anästhesie variieren zwischen 1:10.000 und 1:20.000. Je nach Versorgungsstufen enden 3-9% dieser Hypersensitivitätsreaktionen tödlich [12]. Es ist von einer

Abbildung 3



Allergieauslöser bei Erwachsenen und Kindern in [%] – nach [14].

erheblichen Dunkelziffer auszugehen, da allergische Komplikationen ggf. nicht erkannt bzw. nicht berichtet werden.

Typische und häufige Auslöser einer Typ I-Allergie im Zusammenhang mit einer Anästhesie sind [12,13]:

- Muskelrelaxanzien,
- Latex und
- Antibiotika (Abb. 3).

Andere Substanzen spielen eine nachgeordnete Rolle; mit abnehmender Häufigkeit sind dies Kolloide, Anästhetika/Sedativa, Opioide und Lokalanästhetika.

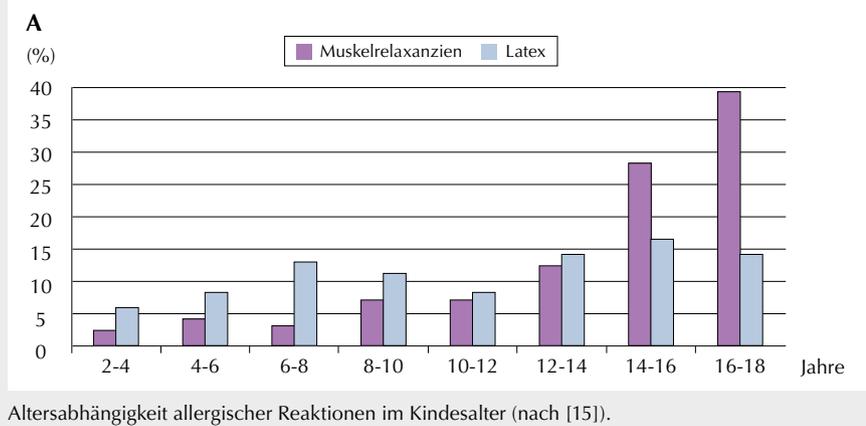
Die Ursachen medikamentös bedingter allergischer Reaktionen sind bei Erwachsenen und Kindern unterschiedlich. Bei Erwachsenen dominieren die Muskelrelaxanzien, bei Kindern ist die Latexallergie am häufigsten. Antibiotika machen jeweils etwa 10% aus; Kolloide, Hypnotika, Opioide und Lokalanästhetika spielen keine wesentliche Rolle.

Besonderheiten der Allergie/Anaphylaxie im Kindesalter

Altersabhängigkeit

Die Inzidenz allergischer Reaktionen bei Kindern steigt mit dem Alter an [14].

Abbildung 4



Die Inzidenz von Latexallergien nimmt vor allem im Alter von 6-8 Jahren sprunghaft zu; bei Muskelrelaxanzien ist dieser Effekt – mit stetiger Zunahme bis zum Erwachsenenalter – noch ausgeprägter (Abb. 4). Der Anteil der immunologisch bzw. nicht-immunologisch vermittelten Reaktionen ist mit je etwa 50% dagegen nicht altersabhängig [14].

Mit steigendem Alter der Kinder nimmt auch die Rate an Ko-Inzidenzen von allergischer Sensibilisierung mit Erkrankungen des atopischen Formenkreises einschließlich Asthma bronchiale zu – bis zu 30% der Kinder weisen eine derartige Ko-Inzidenz auf [13].

Klinische Symptome

Die klinischen Symptome einer allergischen oder anaphylaktischen Komplikation im Kindesalter können variieren. Die Literatur ist hier inkonsistent. In einer französischen Studie [15] traten im Zusammenhang mit anaphylaktischen Ereignissen am häufigsten Hautveränderungen (84%) auf; kardiovaskuläre Symptome und Bronchospasmus fanden sich nur bei 43% der Patienten. Murat et al. [16] fanden in ihrer Umfrage mit mehr als 160.000 Kindern dagegen kardiovaskuläre Symptome in ca. 80% der Fälle, pulmonale Symptome in 62% und Hauterscheinungen in 56% der Fälle. Weiter existieren Fallberichte, in denen der Bronchospasmus das einzige Symptom einer schweren allergischen Reaktion war [17].

Das klinische Bild der Anaphylaxie während einer Anästhesie ist extrem variabel – keineswegs ist davon auszugehen, dass mehrere Organsysteme gleichzeitig klinische Symptome zeigen müssen.

Abhängigkeit vom Geschlecht

Frauen haben ein signifikant erhöhtes Risiko für Anaphylaxien [18]; bei Kindern vor der Pubertät ist dieser Unterschied dagegen nicht vorhanden [15].

Daher wird der Einfluss von Geschlechtshormonen, aber auch der von möglicherweise sensibilisierenden Substanzen (Inhaltsstoffe von Kosmetika usw.) derzeit untersucht. Aktuell ist davon auszugehen, dass Sensibilisierungseffekte, die im Kindesalter noch nicht wirksam sind, eine relevante Rolle spielen.

Muskelrelaxanzien als Auslöser

Muskelrelaxanzien stehen an Platz 1 der Allergieauslöser bei Erwachsenen, bei Kindern stehen sie an Platz 2.

Patienten können bereits beim Erstkontakt mit einem Muskelrelaxans eine IgE-vermittelte Typ I-Allergie erleiden – die Sensibilisierung kann auch durch Sub-

stanzen mit ähnlicher Molekülstruktur und nicht zwingend durch das Relaxanz selbst erfolgen [19]. Die für die Allergie am ehesten verantwortliche quaternäre Ammonium-Struktur der Relaxanzien findet sich auch in Kosmetika, Zahncremes, Hustenstillern (Pholcodin), Desinfektionsmitteln, Lebensmitteln und Industriematerialien. Die Sensibilisierung über Nicht-Muskelrelaxanzien könnte auch die hohe Rate an Kreuzreaktivität zwischen den Relaxanzien erklären – gerade bei Patienten, die noch nie ein bestimmtes Muskelrelaxans erhalten hatten, liegt in bis zu 76% eine Kreuzreaktion mit anderen Relaxanzien vor [20]. Im Kindesalter scheint die noch geringe Exposition zu einer geringeren Inzidenz an entsprechenden Allergien zu führen.

Ein Patient mit allergischer Reaktion auf ein Muskelrelaxans soll auch auf Kreuzallergien mit anderen Relaxanzien untersucht werden. Im Zweifel muss bei einer Folgenarkose auf ein Relaxans verzichtet werden.

Latexallergie

Mechanismus

Latex wird aus dem Milchsaft des Kautschukbaums (*Hevea brasiliensis*) gewonnen und ist ein wichtiger Bestandteil der industriellen Herstellung von Gummi. Das wichtigste Antigen der Typ I-Reaktion auf Latex ist der „Rubber Elongation Factor“ (REF), der die Polymerisation von einzelnen Isoprenmolekülen zu langkettigem Polyisopren katalysiert. Daneben finden sich in Latexprodukten auch etliche andere herstellungsbedingte Inhaltsstoffe, die zu verzögerten Typ IV-Reaktionen führen können und v.a. für chronische Kontaktekzeme verantwortlich sind.

Die Sensibilisierung gegen Latex findet v.a. beim Haut- und Schleimhautkontakt latexhaltiger Materialien statt, z.B. durch latexhaltige Handschuhe und Katheter, aber auch durch Inhalation von Latexpartikeln in Raumluft (etwa bei Kontamination der Umgebung durch Ausziehen latexhaltiger Handschuhe).

Risikogruppen

In der Allgemeinbevölkerung liegt die Prävalenz für eine Latexallergie je nach Population bei 1-7%. Wegen des hohen Sensibilisierungspotenzials von Latex gelten folgende Gruppen als besonders gefährdet:

- Kinder mit angeborenen Fehlbildungen; Prävalenz 31-70% [21] – Besonders Kinder mit Spina bifida, urogenitalen und gastrointestinalen Fehlbildungen sowie Hydrozephalus, die häufig und bereits ab dem ersten Lebensjahr latexexponiert waren, weisen eine hohe Prävalenz auf.
- Ärzte, Pflegekräfte und medizinisches Fachpersonal; Prävalenz 2,9-17% [22] – Je nach Einsatzgebiet und Häufigkeit der Exposition zeigen sich Unterschiede in der Prävalenz; das Personal im OP ist besonders gefährdet. Es gelten maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK); darüber hinaus ist Latex in den „Technischen Regeln für biologische Arbeitsstoffe und Gefahrstoffe“ TRBA/TRGS 406 als sensibilisierender Gefahrenstoff genannt [23-25].
- Patienten mit Erkrankungen des atopischen Formenkreises; Prävalenz 10-14% [26].
- Patienten mit Nahrungsmittelallergien – Vor allem Patienten mit Bananen-, Avocado-, Kiwi-, Feigen-, Papaya- und Maracuja-Allergie sind durch eine Kreuzallergie gefährdet [15].

Die wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer Latexallergie sind der frühe Zeitpunkt und die Häufigkeit der Exposition.

Präoperative Evaluation

Eine Latexallergie ist eine ernstzunehmende und schwere Komplikation – in der Literatur sind bis zu 7% tödliche Verläufe beschrieben [27]. Damit ein Latexkontakt zuverlässig verhindert werden kann, müssen die Disposition präoperativ erkannt und frühzeitig Präventionsmaßnahmen ergriffen werden.

Zunächst ist eine sorgfältige Anamnese erforderlich. Bei Verdacht auf eine Sensibilisierung soll präoperativ eine spezifische Testung erfolgen – die Hauttestung mittels Skin-Prick-Test hat eine hohe Sensitivität und Spezifität. Da es bei der Hauttestung zu anaphylaktischen Reaktionen kommen kann, muss eine entsprechende Notfallversorgung gesichert sein. Die In-vitro-Diagnostik mittels latexspezifischer IgE-Bestimmung schützt den Patienten zwar vor einer Exposition, ihre Aussagekraft ist aber deutlich eingeschränkt – nur bei 55-90% der Patienten ist der Test positiv [28,29].

Prävention

Die beste Maßnahme zur Verhinderung einer Latexallergie ist die konsequente Schaffung eines latexfreien Umfeldes. Von allen Krankenhäusern sind daher Protokolle zur latexfreien Behandlung zu fordern [14]. Kliniken und Einrichtungen, die regelmäßig Risikopatienten behandeln, sollen ein generell latexfreies Umfeld schaffen.

- Im Vordergrund stehen die Vermeidung latexhaltiger Handschuhe und Katheter sowie die adäquate Lüftung bzw. Reinigung der Raumluft des OP-Saals von in der Luft zerstäubten Latexpartikeln.
- Die Verwendung latexfreier Handschuhe war in der Vergangenheit häufig ein „Knackpunkt“. Die Operateure waren häufig mit der Qualität und Haptik des Ersatzmaterials unzufrieden – hier konnten die Hersteller in den letzten Jahren jedoch bedeutende Fortschritte erreichen.
- Patienten mit Latexallergie sollen stets als solche gekennzeichnet sein (Allergieausweis, Armband), und alle an der Behandlung Beteiligten müssen über die Allergie informiert sein.

Die präoperative medikamentöse Allergieprophylaxe mit Kortikosteroiden und H₁-/H₂-Antagonisten kann eine Latexallergie nicht verhindern, aber möglicherweise den Verlauf abschwächen. In einem konsequent

latexfreien Umfeld ist keine medikamentöse Allergieprophylaxe notwendig [30].

Spezielle Krankheitsbilder im Kindesalter mit Anaphylaxie-Assoziation

Mastozytose

Die Mastozytose ist eine seltene Systemerkrankung mit einer Prävalenz von 1:25.000 bis 1:30.000. Die Erkrankung ist durch eine Anhäufung von Mastzellen in Haut, Gastrointestinaltrakt, Leber, Milz, Lymphgewebe und Knochenmark charakterisiert. Die Symptome werden durch eine gesteigerte Mediatorenfreisetzung der Mastzellen verursacht, die spontan, nicht-immunologisch oder immunologisch getriggert sein kann. Als Folge der Mastzelldegranulation können schwere anaphylaktische Symptome auftreten.

Besonders die **kutane Mastozytose** kann sich bereits in der Kindheit manifestieren; betroffene Kinder benötigen häufig Sedierungen oder eine Anästhesie für diagnostische und interventionelle Prozeduren. In der Anästhesiologie häufig eingesetzte Medikamente wie Opiode, Muskelrelaxanzien, Analgetika und volatile Anästhetika können die Mastzellen direkt oder indirekt aktivieren – es existieren etliche Fallberichte mit teilweise schweren Komplikationen [31,32]. Andererseits waren in einer Fallserie [33] von 22 Patienten mit Mastozytose im Alter von 6 Monaten bis 20 Jahren, die sich einer Anästhesie unterzogen, intraoperativ nur bei 9% der Patienten Hautveränderungen und bei 18% gastrointestinale Symptome zu verzeichnen; in keinem Fall traten respiratorische, neurologische, kardio-zirkulatorische oder anaphylaktische Symptome auf. Die Untersucher führten zwar eine präoperative Bestimmung der Plasma-Tryptase zum Nachweis der Anaphylaxiedisposition durch, verzichteten aber auf eine weitere spezifische allergologische Abklärung und medikamentöse Allergieprophylaxe. Eingesetzt wurden nahezu alle in der Anästhesie gebräuchlichen Medikamente (volatile

Anästhetika, Propofol, Thiopental, Ketamin, Fentanyl, Morphin, nichtsteriodale Antirheumatika, Lidocain und Muskelrelaxanzien). Die Autoren folgerten, dass – bei entsprechender Vigilanz und unter geeigneten Sicherheitsvorkehrungen – auch bei Kindern mit erhöhten Tryptase-Basiswerten alle für eine profunde Anästhesie notwendigen Medikamente gegeben werden können.

Kinder mit Mastozytose haben ein erhöhtes Anaphylaxierisiko – eine sorgfältige Medikamenten- und Allergianamnese, erhöhte Vigilanz sowie die Möglichkeit der unmittelbaren Notfalltherapie sind unabdingbar.

Hühnerei-Allergie

Die IgE-vermittelte Hühnerei-Allergie ist eine häufige Nahrungsmittelallergie im Kindesalter. Die Hühnerei-Allergie gilt unter Anästhesisten vielfach als Kontraindikation für den Einsatz von Propofol, da die Substanz in einer Lipidsuspension zubereitet wird, die zur Emulsifikation und Stabilisierung Ei-Lecithin und Soja-Öl enthält. Es liegen zwar durchaus Fallberichte zu Propofol-assoziierten Reaktionen [34-38] vor – ein kausaler Zusammenhang zwischen einer vorbestehenden Allergie und der Reaktion auf Propofol ist jedoch nicht belegt, weil postoperativ keine spezifische allergologische Testung erfolgt ist. Andererseits wurde gezeigt [39], dass Patienten mit bekannter Hühnerei-Allergie bei der Austestung auf Ei, Soja-Lecithin und Propofol ausnahmslos nicht allergisch reagierten. Zur Erklärung dient, dass das in Propofol-Zubereitungen enthaltene Ei-Lecithin aus erhitztem denaturiertem Eigelb gewonnen wird und lediglich minimale Spuren von Eigelb, nicht aber von Eiweiß, enthält – Hühnerei-allergische Kinder vertragen regelmäßig Eigelb, aber kein Eiweiß [40]. In einer retrospektiven Auswertung von 43 Anästhesien mit Propofol bei Hühnerei-allergischen Kindern [41] fand sich eine anaphylaktische Reaktion, die allerdings nicht zweifelsfrei durch Propofol verursacht war. Die Autoren folgern, dass Propofol aller Wahrscheinlichkeit nach auch bei

Kindern mit Hühnerei-Allergie als sicher gelten kann, jedoch nicht bei Kindern mit positiver Anamnese für Hühnerei-Anaphylaxie eingesetzt werden sollte.

Soja-Allergie

Rund 0,4% der Vorschulkinder haben eine Soja-Allergie. Viele Kinder entwickeln bis zum Jugendalter eine Soja-Toleranz, und die Allergie besteht nur selten bis ins Erwachsenenalter [42]. Propofol-Zubereitungen enthalten Soja-Öl in raffinierter Form, wobei die allergenen Proteine während des Raffinationsprozesses entfernt werden. Die Restmenge an Soja-Protein in Propofol ist minimal (ca. 1,4 ppm [36]) und laut Bradley et al. [43] zu gering, um eine allergische Reaktion hervorzurufen zu können. Daher gilt Propofol bei einigen Experten [35,38] auch bei der Soja-Allergie als nicht kontraindiziert.

Literatur

- Gell PGH, Coombs RRA: The classification of allergic reactions underlying disease. In: Gell PGH, Coombs RRA (eds): Aspects of Immunology. Oxford: Blackwell Science; 1963
- Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al: Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-836
- Adams HA, Baumann G, Cascorbi I, Ebener C, Emmel M, Geiger S et al: Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Schockformen der IAG Schock der DIVI. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2005
- Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al: Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/ Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117: 391-397
- Ahnefeld FW, Barth J, Dick W, Doenicke A, Fuchs T, Gervais H et al: Akuttherapie anaphylaktoider Reaktionen. *Anaesthesist* 1994;43:211-222
- Ring J, Brockow K, Duda D, Eschenhagen T, Fuchs T, Huttegger I et al: Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. *Allerg J* 2007;16:420-434
- Soar J, Perkins GD, Abbas G, Barelli A, Bierens JJ, Brugger H et al: Kreislaufstillstand unter besonderen Umständen: Elektrolytstörungen, Vergiftungen, Ertrinken, Unterkühlung, Hitzekrankheit, Asthma, Anaphylaxie, Herzchirurgie, Trauma, Schwangerschaft, Stromunfall. Sektion 8 der Leitlinien zur Reanimation 2010 des European Resuscitation Council. *Notfall Rettungsmed* 2010;13:679-722
- Eich C, Weiss M, Neuhaus D, Philipp-Höhne C, Landsleitner B, Becke K et al: Handlungsempfehlung zur intraossären Infusion in der Kinderanästhesie. *Anästh Intensivmed* 2011;52:S46-S52
- Felix SB, Baumann G, Niemczyk M, Hashemi T, Ochsenfeld G, Ahmad Z, et al: Effects of histamine H₁- and H₂-receptor antagonists on cardiovascular function during systemic anaphylaxis in guinea pigs. *Agents Actions* 1991;32: 245-252
- Schwartz LB: Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006; 26:451-463
- Ewan PW, Dugué P, Mirakian R, Dixon TA, Harper JN, Nasser SM: BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clin Exp Allergy* 2010;40:15-31
- Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Working group of the SFAR and SFA, Aberer W, Terreehorst I, et al: Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: 2011 Updated Guidelines for Clinical Practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:442-453
- Worm M, Eckermann O, Dölle S, Aberer W, Beyer K, Havranek T et al: Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111:367-375
- Mertes PM, Alla F, Trechot P, Auroy Y, Jouglé E, Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoides Peranesthésiques: Anaphylaxis during anaesthesia in France: An 8 year national survey. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:366-373
- Bode CP, Füllers U, Röseler S, Wawer A, Bachert C, Wahn V: Risk factors for latex hypersensitivity in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 1996;7:157-163
- Murat I: Anaphylactic reactions during pediatric anaesthesia; results of the survey of the French Society of Pediatric Anesthetists (ADARPEF) 1991-1992. *Ped Anesth* 1993;3:339-344

Review Articles

Medical Education

17. Hollnberger H, Gruber E, Frank B: Severe anaphylactic shock without exanthema in a case of unknown latex allergy and review of the literature. *Paediatr Anaesth* 2002;12:544-551
18. Chen W, Mempel M, Schober W, Behrendt H, Ring J: Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy* 2008;63:1418-1427
19. Mertes PM, Demoly P, Malinovsky JM: Hypersensitivity reactions in the anesthesia setting/allergic reactions to anesthetics. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:361-368
20. Karila C, Brunet-Langot D, Labbez F, Jacmarcq O, Ponvert C, Paupe J, et al: Anaphylaxis during anesthesia: Results of a 12-year survey at a French pediatric center. *Allergy* 2005;60:828-834
21. Porri F, Pradal M, Lemièrre C, Birnbaum J, Mege JL, Lanteaume A, et al: Association between latex sensitization and repeated latex exposure in children. *Anesthesiology* 1997;86:599-602
22. Miri S, Pourpak Z, Zarinara A, Heidarzade M, Kazemnejad A, Kardar G, et al: Prevalence of type I allergy to natural rubber latex and type IV allergy to latex and rubber additives in operating room staff with glove-related symptoms. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:557-563
23. Technische Regeln für biologische Arbeitsstoffe und Gefahrstoffe TRBA/TRGS 406: Sensibilisierende Stoffe für die Atemwege. GMBI 2009. S. 236
24. TRGS 907: Verzeichnis sensibilisierender Stoffe und von Tätigkeiten mit sensibilisierenden Stoffen. GMBI 2011 S. 1019 [Nr. 49-51]
25. TRGS 401: Gefährdung durch Hautkontakt. Ermittlung - Beurteilung - Maßnahmen. GMBI 2011 S. 175 [Nr. 9]
26. Moneret-Vautrin DA, Beaudouin E, Widmer S, Mouton C, Kanny G, Prestat F, et al: Prospective study of risk factors in natural rubber latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:668-677
27. De Queiroz M, Combet S, Berard J, Pouyau A, Genest H, Mouriquand P, et al: Latex allergy in children: Modalities and prevention. *Pediatr Anesth* 2009;19:313-319
28. Lebenbom-Mansour MH, Oesterle JR, Ownby DR, Jennett MK, Post SK, Zaglaniczy K: The incidence of latex sensitivity in ambulatory surgical patients: A correlation of historical factors with positive serum immunoglobulin E levels. *Anesth Analg* 1997;85:44-49
29. Smith AM, Amin HS, Biagini RE, Hamilton RG, Arif SA, Yeang HY, et al: Percutaneous reactivity to natural rubber latex proteins persists in health-care workers following avoidance of natural rubber latex. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1349-1356
30. Holzman RS: Clinical management of latex-allergic children. *Anesth Analg* 1997;85:529-533
31. Tirel O, Chaumont A, Ecoffey C: Circulatory arrest in the course of anesthesia for a child with mastocytosis. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001;20:874-875
32. James PD, Krafchik BR, Johnston AE: Cutaneous mastocytosis in children: Anaesthetic considerations. *Can J Anaesth* 1987;34:522-524
33. Carter MC, Uzzaman A, Scott LM, Metcalfe DD, Quezado Z: Pediatric mastocytosis: Routine anesthetic management for a complex disease. *Anesth Analg* 2008;107:422-427
34. De Leon-Casasola OA, Weiss A, Lema MJ: Anaphylaxis due to propofol. *Anesthesiology* 1992;77:384-386
35. Laxenaire MC, Mata-Bermejo E, Moneret-Vautrin DA, Gueant JL: Life-threatening anaphylactoid reactions to propofol (Diprivan). *Anesthesiology* 1992;77:275-280
36. Hofer KN, McCarthy MW, Buck ML, Hendrick AE: Possible anaphylaxis after propofol in a child with food allergy. *Ann Pharmacother* 2003;37:398-401
37. Nishiyama T, Hanaoka K: Propofol-induced bronchoconstriction: Two case reports. *Anesth Analg* 2001;93:645-646
38. Tashkandi J: My patient is allergic to eggs, can I use propofol? A case report and review. *Saudi J Anaesth* 2010;4:207-208
39. Lizaso Bacaicoa MT, Acero Saínz S, Alvarez Puebla MJ, Muro Leyun MD, Garcia Figuerosa BE, Echechipia Madoz S, et al: Respuesta cutánea a Diprivan (propofol) e Intralipid en pacientes alérgicos a huevo y leguminosas. *Rev Esp Alergol Immunol Clin* 1998;13:153-157
40. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Castells MC, Hepner DL: Anesthesia in the patient with multiple drug allergies: Are all allergies the same? *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24:320-325
41. Murphy A, Campbell DE, Baines D, Mehr S: Allergic reactions to propofol in egg-allergic children. *Anesth Analg* 2011;113:140-144
42. Savage JH, Kaeding AJ, Matsui EC, Wood RA: The natural history of soy allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:683-686
43. Bradley AED, Tober KES, Brown RE: Use of propofol in patients with food allergies. *Anaesthesia* 2008;63:439.

Korrespondenz- adresse



**Dr. med.
Karin Becke**

Abteilung für Anästhesie
und Intensivmedizin
Cnopf'sche Kinderklinik/
Klinik Hallerwiese Nürnberg
Diakonie Neuendettelsau
St.-Johannis-Mühlgasse 19
90419 Nürnberg, Deutschland
Tel.: 0911 3340-4900
Fax: 0911 3340-4911
E-Mail: Karin.Becke@
diakonieneuendettelsau.de