

Diplomarbeit

**Allergien bei Pädiatrischen Patientinnen und Patienten
mit Spezialisierung auf Anaphylaxie**

eingereicht von

Marc Schlapschy

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie**

unter der Anleitung von

Ao.Univ.- Prof. Dr.med.univ.Siegfried Gallistl

Graz, 03.04.2016

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 03.04.2016

Marc Schlapschy eh

Danksagung:

Ich möchte mich an dieser Stelle bei meinem Betreuer, Herrn Univ-Prof. Dr. Gallistl für die Unterstützung bei der Themenwahl und die Geduld und Hilfe bei der Ausführung meiner Diplomarbeit bedanken.

Weiters gilt mein besonderer Dank meiner Familie, sowie meinen Freunden, die mich während des gesamten Studiums unterstützt und begleitet haben.

Zusammenfassung:

Hintergrund:

Allergien zählen im Kindes- und Jugendalter zu den häufigsten Erkrankungen. Die Anaphylaxie, stellt die Maximalvariante von Erkrankungen des allergischen Formenkreises dar. Zumal diese generalisierte Überempfindlichkeitsreaktion potentiell letal verlaufen kann, sind ein schnelles Erkennen der Symptomatik und eine rasche Therapieeinleitung unbedingt erforderlich.

Die jährliche Inzidenzrate von anaphylaktischen Reaktionen, bei Kindern und Jugendlichen, wird auf 7-11 pro 100 000 Kinder, geschätzt. Gegenwärtig liegen dazu keine Daten für den europäischen Raum vor. Es gibt jedoch eine retrospektive Studie in den USA, die diese Zahlen bestätigt. Als Auslöser fungieren viele verschiedene Allergene, wobei im Kindesalter systemische Reaktionen gegenüber Nahrungsmitteln überwiegen.

Methoden:

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine Literaturrecherche, deren Resultate, zwischen Mai 2014 und März 2016, zusammengetragen wurden.

Die Arbeit lässt sich in zwei Teile gliedern, wobei der erste Teil sich mit der Entstehung allergischer Erkrankungen, der Immunologie, den vier Überempfindlichkeitsreaktionen, sowie der Anaphylaxie befasst. Der zweite Teil behandelt die vielfältigen Auslöser, die Diagnostik und die Akuttherapie, der Anaphylaxie. Während für den ersten Teil vorwiegend deutsch- und englischsprachige Fachliteratur verwendet wurde, setzt sich der zweite Teil, neben Literatur, hauptsächlich mit klinischen und wissenschaftlichen Studien auseinander. Der Fokus liegt hierbei auf den häufigsten Triggerallergenen, sowie den aktuellen Notfall-Guidelines.

Ergebnisse:

Hinsichtlich der auslösenden Allergene, bestehen entscheidende Unterschiede zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten. Während in den ersten Lebensjahren Allergien gegen Kuhmilch und Hühnereiern überwiegen, dominieren danach Reaktionen auf Nussallergene. Insektengiftinduzierte Anaphylaxien treten verstärkt zwischen Schulalter und dem siebzehnten Lebensjahr auf. Im Kindesalter existieren zudem Alters-, Geschlechts-, Ort-, sowie Saisonal spezifische Differenzen, in Bezug auf das Auftreten anaphylaktischer Reaktionen.

Conclusio:

Zur besseren Erfassung des Symptomenkomplexes Anaphylaxie muss eine einheitliche Definition festgelegt werden. Deshalb wurde bei einer Konsensus Konferenz 2006 eine zielführende Auslegung erarbeitet, deren Umsetzung dringlich erfolgen sollte.

Ein besonderes Augenmerk wird künftig auf der kausalen Therapie der Anaphylaxie liegen. Diese erfolgt allergenspezifisch und hat äußerst aussichtsreiche Ansätze, wie die spezifische Immuntherapien, oder die spezifische orale Toleranzinduktion.

Bezüglich der Akuttherapie, von anaphylaktischen Reaktionen, steht derzeit, mit Adrenalin, ein, wenn korrekt appliziert, potentes und lebensrettendes Pharmakon zur Verfügung, dass mittels Autoinjektor auch von Laien verabreicht werden kann.

Abstract:

Background:

Allergies rank among the most common diseases in children. Anaphylaxis represents the maximal variant of type-I allergies. While this immune mediated reaction is potentially life threatening, it is essential to recognize alarming symptoms and initiate treatment immediately.

Estimates for the annual incidence of anaphylactic reactions range from 7 to 11 per 100 000 children. Currently there is no available data, concerning these immunological responses, for the European area. A retrospective study in the US however, agrees with those assumed numbers. The elicitors in anaphylaxis are multiple, whereas in children food allergies prevail.

Methods:

This paper is implemented as a literature research, whose results have been elaborated between May 2014 and March 2016.

The thesis can be subdivided into two major parts. While the first addresses the origin of allergic diseases, the immunology, the four types of hypersensitivity reactions, plus anaphylaxis in general, the second treats the multiple elicitors, the diagnosis and the emergency treatment of anaphylactic reactions. The first part was managed mainly with specialized literature, in German and English, whilst the second section, besides literature, basically utilized scientific studies.

Results:

Concerning the major elicitors of anaphylactic reactions, there are significant distinctions between children and adults. In the first two years of age, there is a persisting predominance of allergies to cow milk and hen's egg. In young children however, there is a shift towards nut allergies and in school kids and adolescents towards insecticide allergies. Furthermore there are age-, sex-, location- and season dependent differences, regarding the occurrence of anaphylaxis in children.

Conclusion:

For a better coverage of the symptom complex anaphylaxis, it is essential to find a unified definition. Therefore a consensus-conference in 2006 elaborated guidelines, which now have to be realized.

The future directions will be focused on the causal therapy of anaphylaxis. These approaches are allergen specific and feature promising treatments, such as specialized immunotherapy and specific oral tolerance induction.

Concerning the acute treatment of anaphylaxis, adrenalin will stay the main pharmaceutical. When applied correctly, it is the only known drug, which operates lifesaving and in addition can also be administered by layman.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung:	1
1.1. Das kindliche Immunsystem:	1
1.1.1. T-Zell System:	1
1.1.2. B-Zell System:	2
1.1.3. Unspezifische Immunabwehr:	2
1.2. Entstehung allergischer Immunreaktionen	3
1.3. Atopischer Marsch:	5
1.3.1. Atopische Sensibilisierung:	5
1.4. Überempfindlichkeitsreaktionen:	6
1.4.1. Die Überempfindlichkeitsreaktion Typ-I:	7
1.4.1.1. Histamin:	10
1.4.1.2. Lipidmediatoren:	10
1.1.1.1.1. Leukotriene:	11
1.1.1.1.2. Prostaglandine:	11
1.4.1.3. Chemokine und Zytokine:	11
1.5. Eosinophile Granulozyten und ihre Beteiligung an allergischen Spätphasereaktionen:	12
1.6. Anaphylaxie:	12
1.6.1. Definition:	12
1.6.2. Inzidenz	13
1.6.3. Auslöser	14
1.6.4. Symptomatik:	14
1.6.5. Augmentationsfaktoren:	15
1.6.6. Risikofaktoren der schweren Anaphylaxie (Typ III/IV):	16
1.6.7. Differentialdiagnosen:	16
1.6.8. Verlauf:	18
1.6.8.1. Biphasischer Verlauf:	18
1.7. Nahrungsmittelinduzierte Allergien:	19
1.7.1. Klassifikation nach Pichler:	20
1.7.2. Klinische Symptomatik:	22
1.7.3. Infantile Nahrungsmittelallergien:	23
1.7.4. Nussallergien:	23
1.7.4.1. Erdnuss:	24
1.7.4.2. Baumnüsse:	24
1.7.5. Diagnostik:	24
1.8. Insektengiftallergie:	26
1.8.1. Unterscheidung toxischer und allergischer Reaktionen auf Insektenstiche:	26
1.8.2. Apidae – echte Bienen:	27
1.8.3. Vespidae – Faltenwespen:	28
1.8.4. Klinische Symptomatik:	29
1.8.5. Diagnostik bei Insektengiftallergien:	30
1.9. Medikamenteninduzierte Allergien:	31
1.9.1. Klassifikation:	31

1.9.2.	Risikofaktoren:	32
1.9.3.	Ätiologie:	32
1.9.4.	Klinik:	33
1.9.5.	Diagnostik:	35
1.9.5.1.	Erfassung von Soforttypreaktionen:	35
1.9.5.2.	Erfassung von Spättypreaktionen:	36
1.10.	Pharmakotherapie:	36
1.10.1.	Epinephrin (Adrenalin):	37
1.10.2.	Glukokortikoide:	38
1.10.3.	Antihistaminika:	39
1.10.3.1.	H1- Rezeptorantagonisten:	39
1.10.3.2.	H2- Rezeptorantagonisten:	39
1.10.4.	Volumentherapie:	40
1.10.5.	Notfallset zur Akuttherapie:	41
2.	Material und Methoden:	44
3.	Results	45
3.1.	Worin unterscheidet sich die Epidemiologie der Anaphylaxie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Vergleich zu Erwachsenen?	45
3.1.1.	Anaphylaxie Auslöser im Kindesalter:	45
3.1.2.	Anaphylaxie Auslöser im Erwachsenenalter	47
3.1.3.	Alters- und Geschlechterspezifische Unterschiede im Kindesalter:	48
3.1.4.	Wo sich anaphylaktische Reaktionen im Kindesalter ereignen:	50
3.1.5.	Saisonal-bedingte Unterschiede:	50
3.1.6.	Inzidenz der Anaphylaxie bei Kindern und Jugendlichen:	51
3.2.	Welche Nahrungsmittel sind im Kindesalter hauptverantwortlich für Typ-1 Reaktionen?	51
3.2.1.	Erdnuss:	52
3.2.2.	Haselnuss:	53
3.2.3.	Walnuss:	53
3.2.4.	Derivative Allergien:	54
3.3.	Welche Auswirkungen hat die Ernährung in den ersten Lebensmonaten in Bezug auf die Ausbildung frühkindlicher Allergien?	54
3.3.1.	Arten der allergenreduzierten Kost:	55
3.3.1.1.	Muttermilch:	55
3.3.1.2.	Hypoallergene Säuglingsnahrung:	56
3.3.1.3.	Empfehlungen zur Allergieprophylaxe, durch Ernährung, in den ersten Lebensmonaten: 56	
3.4.	Welchen Einfluss hat die atopische Dermatitis auf die Entstehung von Nahrungsmittelallergien im Kindesalter?	57
3.4.1.	Pathomechanismus von Nahrungsmittelallergien bei der atopischen Dermatitis: ...	59
3.5.	Wodurch unterscheiden sich Hymenopterengifte?	60
3.5.1.	Bienengiftallergene:	60
3.5.2.	Wespengiftallergene:	61
3.6.	Wie wird eine Stichsensation bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten klassifiziert?	62

3.7. Welche Möglichkeiten zur Risikostratifizierung nach Insektenstichen gibt es?	63
3.8. Welche Besonderheiten besitzen arzneimittelinduzierte Allergien im Kindesalter? ...	64
3.8.1. „Danger-Hypothese“ :.....	64
3.9. Wonach richtet sich das praktische Notfallmanagement im Kindesalter?	65
3.10. Welche zusätzlichen Therapieoptionen bestehen bei Kindern mit schwerwiegenden Typ-1 Sofortreaktionen?	68
3.10.1. Hyposensibilisierungstherapie bei Insektengiftallergie:.....	68
3.10.2. Spezifische Immuntherapien bei medikamenteninduzierten Allergien:	69
3.10.3. Therapieoptionen bei Kindern mit schweren Nahrungsmittelallergien:.....	69
3.11. Welche neuen Erkenntnisse bestehen bezüglich der Pathophysiologie allergischer Prozesse?	70
3.11.1. Die Rolle von basophilen Granulozyten bei systemischen allergischen Reaktionen	70
4. Diskussion:	74
5. Literaturverzeichnis	78

Abkürzungen:

Api m:	Bienengiftallergene
APT:	Atopie-Patchtest
Ara h:	Erdnussallergene
AWMF:	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BcR:	B-Zell-Rezeptor
CCDs:	kreuzreaktive Kohlenhydrat Determinanten
Cor a:	Haselnussallergene
CTL:	zytotoxische T-Zellen
DC:	dendritische Zellen
ECP:	eosinophil cationic protein
EPX:	eosinophil protein X
Fc-Rezeptor:	Membranrezeptor für verschiedene Immunglobulinisotypen
FcεRI:	IgE-Rezeptor
FcγRIII:	IgG-Rezeptor
HA-Nahrung:	Hypoallergene Säuglingsnahrung
H-R:	Histamin Rezeptor
IFN:	Interferon
Ig:	Immunglobulin
IL:	Interleukin
Jug r:	Walnussallergene
LPR:	late phase reaction
LT B/C/D/E:	Leukotriene B/C/D/E
MZ:	Mastzellen
NK-Zellen:	natürliche Killerzellen
O ₂ :	Sauerstoff
OAS:	orales Allergiesyndrom
PAF:	Plättchenaktivierender Faktor
PGD ₂ :	Prostaglandin D ₂
SIT:	spezifische Immuntherapie
SOTI:	spezifische orale Toleranzinduktion

SRS-A:	Slow-reacting-substance of anaphylaxis
SS:	Schwangerschaft
SSW:	Schwangerschaftswoche
SSM:	Schwangerschaftsmonat
TcR:	T-Zell-Rezeptor
T _{H1} :	T-Helfer-Zellen vom Typ 1
T _{H2} :	T-Helfer-Zellen vom Typ 2
TNF:	Tumornekrosefaktor
T _{reg} :	regulatorische T-Zellen
VEGF:	vascular endothelial growth factor
Ves v:	Wespengiftallergene

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1 Pathomechanismus der Typ-I Hypersensibilitätsreaktion (5)	8
Abbildung 2 Die unterschiedlichen Hautflügler- Gattungen (6)	29
Abbildung 3 Arzneimittelexanthem (2)	34
Abbildung 4 Epipen-Autoinjektor (30)	42
Abbildung 5 Auslöser von nahrungsmittelinduzierten anaphylaktischen Reaktionen, nach Frequenz der Ursache	45
Abbildung 6 Auslöser von Anaphylaktischen Episoden nach Frequenz der Ursache.	47
Abbildung 7 Das Einsetzen der Anaphylaxie, bei Kinder und Erwachsenen, in Bezug auf das Geschlecht (6)	48
Abbildung 8 Auslöser der Anaphylaxie nach Alter (32)	49
Abbildung 9 Die örtliche Verteilung von Anaphylaktischen Reaktionen (33)	50
Abbildung 10 Prädilektionsstellen der atopischen Dermatitis im Kindesalter (50)	58
Abbildung 11 Atopische Dermatitis im Kleinkindalter, in loco typico (53)	59
Abbildung 12 Aktueller Anaphylaxie Notfallplan des deutschen Allergie- und Asthmabunds (8)	67
Abbildung 13 Die zwei unterschiedlichen Wirkungspfade der systemischen Anaphylaxie (6)	71

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1 Komponenten des neonatalen Immunsystems, die im Vergleich zum Immunsystem des Erwachsenen eine geringere Aktivität aufweisen.(2).....	2
Tabelle 2 Die vier verschiedenen Formen der Überempfindlichkeitsreaktion(1)	7
Tabelle 3 Klassifikation des Schweregrads von anaphylaktischen Reaktionen (8)	13
Tabelle 4 Differenzialdiagnosen der Anaphylaxie (13)	17
Tabelle 5 Pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien (16).....	21
Tabelle 6 Durch Lebensmittel bedingte Symptomatik (1)	22
Tabelle 7 Pharmakotherapie für Kinder, Jugendliche und Erwachsene unter ambulanten Bedingungen (8).....	40
Tabelle 8 Bestandteile des „Notfallset zur Soforthilfe“ für Patientinnen und Patienten (8).....	41
Tabelle 9 Indikationen die für die Verordnung eines Epinephrin Autoinjektors sprechen (8)	43
Tabelle 10 Auflistung gängiger Ursachen anaphylaktischer und anaphylaktoider Reaktionen im Kindesalter (1)	46
Tabelle 11 Die häufigsten Allergene, im Kindes und Erwachsenenalter, die eine anaphylaktische Reaktion induzieren (8)	47
Tabelle 12 Allergene der wichtigsten Insektengifte (1)	61
Tabelle 13 Bei Kindern gültige Klassifikation bei nachgewiesener Stichsensation (1).....	62
Tabelle 14 Risikoscore zur Beurteilung des Risikos von folgenden lebensbedrohlichen Reaktionen (1).....	63
Tabelle 15 Patientenselbstmanagement bei hohem Anaphylaxierisiko (8).....	66
Tabelle 16 Klinische Kriterien zur Diagnose einer Anaphylaxie (69)	75

1. Einleitung:

1.1. Das kindliche Immunsystem:

Im Wesentlichen wird das Immunsystem in eine angeborene und adaptive Immunabwehr unterteilt. Während das natürliche, unspezifische Immunsystem andauernd gleich auf einen Krankheitserreger reagiert, entwickelt das erworbene Immunsystem bei mehrmaliger Exposition hochspezifische Antworten. Schon in der Fetalzeit, entwickeln sich in der Leber Makrophagen, DC, NK-Zellen, MZ, sowie basophile und eosinophile Granulozyten, aus pluripotenten Vorläuferzellen.

B- und T-Lymphozyten entstehen ebenso aus diesen Stammzellen, reifen jedoch im Unterschied dazu in zwei Phasen. Dabei erfolgt, für T-Zellen im Thymus und B-Zellen im Knochenmark, eine definitive Umstrukturierung der genetischen Information. Die dort stattfindende Differenzierung hat eine Ausbildung von TcR und BcR zur Folge, die ein großes Spektrum an spezifischen Immunreaktionen erlaubt(1,2).

1.1.1. T-Zell System:

Die Hauptaufgabe der Immunabwehr während der Fetalzeit, liegt in der Verteidigung gegen Krankheitserreger, die über die Mutter auf den Fetus übermittelt werden. Dabei sollte jedoch eine Initiation von T_{H1} - Effektorzellen vermieden werden, da diese eine Abstoßung des Feten zur Folge haben könnte(2).

Bei Neugeborenen kommt es durch Kontakt mit Erregern aus der Umwelt zur kontinuierlichen Differenzierung der Immunabwehr. Infolge dessen erfolgt die Umkehr einer T_{H2} - zu einer T_{H1} -Antwort, welche sich primär für die Infektabwehr verantwortlich zeigt. Zusätzlich zu den genannten T-Helferzellen gibt es noch zytotoxische T-Zellen und regulatorische T-Zellen. Die Hauptaufgabe der CTL ist die Erkennung und Elimination von infizierten Zellen und Tumorzellen. T_{reg} spielen eine Rolle in der Suppression von immunologischen Vorgängen(1,2).

1.1.2. B-Zell System:

B-Zellen des Feten und Neugeborenen differenzieren ohne vormaligen Kontakt zu Antigenen im Knochenmark. Nach erfolgtem Stimulus kommt es jedoch zu einer verzögerten Ausbildung von Antikörpern, da die Entwicklung zu Plasmazellen in diesem Stadium noch supprimiert ist. Diese neonatalen Antikörper zeichnen sich durch eine geringgradige Affinität und einen noch limitierten Klassenwechsel aus. In der Schwangerschaft stellt IgM das ursprünglich vom Feten synthetisierte Immunglobulin dar. Es folgen die Produktion von IgE (ab der 11ten SSW), IgG (ab der 17ten SSW) und IgA (ab der 30ten SSW).

Ab der 16ten SSW findet ein kontinuierlicher Transfer von IgG-Antikörper der Mutter auf den Feten statt. Diese gleichen sich gegen Ende der SS dem maternalen Serumspiegel an und erweisen sich in der Bekämpfung bekapselter Krankheitserreger als ungemein bedeutend(2).

1.1.3. Unspezifische Immunabwehr:

Generell kann die Bildung von Phagozyten ab dem 2ten SSM nachgewiesen werden. Während sich Monozyten im lymphatischen Gewebe ab dem 4ten SSM finden, differenzieren Makrophagen merklich langsamer. Neutrophile Granulozyten zeigen in der Fetalperiode ein reduziertes Bestreben, aus dem Blut in das Gewebe auszuwandern, sowie eine deutlich verminderte Aktivität in Bezug auf Chemotaxis und Phagozytose. Das Komplementsystem, ebenfalls Teil der unspezifischen humoralen Immunabwehr, unterscheidet sich vor allem mengenmäßig von dem des Erwachsenen (siehe Tabelle 1)(2).

Komponenten	Verminderte Aktivität
Komplement	Menge und Funktion
Neutrophile	Phagozytose und Chemotaxis
Makrophagen	Phagozytose und Chemotaxis
T-Zellen	Zytokin-Produktion (besonders T _{H1})
B-Zellen	• Immunglobulin-Produktion • Klassenwechsel von IgM zu IgG • Verhältnis von Memory-Zellen zu naiven Zellen
NK-Zellen	Killerfunktion

Tabelle 1 Komponenten des neonatalen Immunsystems, die im Vergleich zum Immunsystem des Erwachsenen eine geringere Aktivität aufweisen (2)

1.2. Entstehung allergischer Immunreaktionen

Allergien bezeichnen überschießende Immunreaktionen gegen normalerweise unbedenkliche Alltagsallergene. Eine Immunantwort wird in der Regel induziert, wenn Schleimhäute in Berührung mit Allergenen kommen. Hierbei reichen schon minimale Allergenkonzentrationen, um eine allergische Immunreaktion zu entwickeln. Mögliche Allergene sind Nahrungsmittelkomponenten, Insektengifte und Pollen, aber auch an Proteine gebundene pharmakologische Wirkstoffe und Proteine verschiedenster Sekrete. Sie gelangen über Inhalation beziehungsweise orale Aufnahme zu Schleimhäuten, wo sie von DZ aufgenommen, prozessiert und in weiterer Folge T-Zellen präsentiert werden (siehe Abbildung 1). Diese spezialisieren sich daraufhin größtenteils zu T_{H2} -Zellen und führen durch Ausschüttung bestimmter Zytokine(IL-4, IL-13), bei B-Zellen zum Isotypenwechsel zu IgE(1).

Faktoren, die die Entstehung von Allergien bewirken oder begünstigen, sind wahrscheinlich schon früh in der Entwicklung aktiv und vorhanden. In der Fetal- und Neonatalzeit hat das Immunsystem eine T_{H2} –Ausrichtung, weshalb man davon ausgeht, dass Allergien die ebenfalls mit einer vermehrten T_{H2} - Antwort einhergehen, möglicherweise in dieser Phase ihren Ursprung haben(2).

Die Reaktivität von T-Zellen gegenüber Nahrungsmittelallergenen lässt darauf schließen, dass frühe allergische Sensibilisierungen schon in utero auftreten könnten. Dies kann über Amnionflüssigkeit oder Nabelschnurblut nachgewiesen werden. Ob das jedoch zu einer klinisch bedeutsamen Sensibilisierung führt ist zweifelhaft(2).

Die prinzipiell in der Fetal- und Neonatalzeit vorliegende T_{H2} -Immunreaktivität ist an sich kein ausreichender Faktor für die Entstehung von Sensibilisierungen bzw. allergischen Erkrankungen, sie bietet jedoch Schutz gegenüber eines drohenden Aborts des Feten. Grundsätzlich kommt es also zu einer Interaktion zwischen genetischem Determinismus und dem Einfluss von Umweltfaktoren(2).

Dass genetisch determinierte Faktoren Einfluss auf die Entstehung von Allergien haben, zeigen Geschwister- und auch Eltern Konstellationen: leiden diese an einer Nahrungsmittelallergie, liegt die Wahrscheinlichkeit, eine allergische Erkrankung zu entwickeln, bei weiteren Kindern, bei 50-70%(2).

Häufig auftretende Allergien können in Untergruppen (Subtypen) klassifiziert werden, die genetisch voneinander differenziert werden können. Prinzipiell werden allergische Erkrankungen multifaktoriell vererbt und können also auf einem Gros von genetischen Faktoren beruhen(2).

Die erhebliche Zunahme an allergischen Erkrankungen im Kindesalter zeigt, dass Umweltfaktoren eine bedeutende Rolle in der Entstehung von Allergien zukommt. Hierbei kommt es wieder auf das Zusammenwirken mit der genetischen Anlage an.

Strachan wies 1989 mittels epidemiologischer Daten auf einen Einfluss der Geschwisterkonstellation hin(3).

Hauptaussage seiner Hypothese ist, dass eine große Zahl an älteren Geschwistern das Risiko jüngerer Kinder bezüglich allergischer Erkrankungen minimiert. Dieser Effekt beruht darauf, dass viele Geschwister das Risiko für Infektionskrankheiten im Kindesalter erhöhen(3).

Die Plausibilität der Annahme, dass Infektionen im Kleinkindalter die Entstehung von Allergien und atopischen Sensibilisierungen verhindern könnten, beruht auf dem Monitoring der IgE Regulation. Vereinfacht betrachtet wird vom Vorliegen zweier T-Helferzellpopulationen ausgegangen – T_{H1} u T_{H2} . Während T_{H2} Zellen die IgE-Produktion begünstigen, hemmen T_{H1} Zellen und ihre Zytokine (besonders IFN-gamma) die Wirksamkeit der T_{H2} Zellen. Auch wurde belegt, dass IFN-gamma, welches vor allem bei viralen Infekten synthetisiert wird, als starker Inhibitor von spezifischen T_{H2} Zellfunktionen und somit auch Hemmstoff der IgE-Bildung ist(1).

Strachans Ergebnisse sind jedoch nur unter Vorbehalt dessen gültig, dass das Allergierisiko bei Kindern ohne familiäre Anamnese bezüglich Allergien gesenkt wird(3).

Der Begriff der Hygiene-Hypothese beschreibt die Annahme, dass sowohl der Besuch eines Kindergartens, die Haltung von Haustieren, als auch die Zugehörigkeit zu einer Großfamilie das Allergierisiko senken(2).

Ein weiterer Faktor der Einfluss auf die immunologische Entwicklung nimmt, ist das Rauchen von Zigaretten während der Fetalzeit. Studien zeigen, dass es durch eine vermehrte intrauterine Zigarettenrauchexposition zu einer erhöhten Anzahl an Sensibilisierungen gegenüber Nahrungsmittel kommt. Das Nabelschnurblut betroffener Kinder zeigt ein Zytokinprofil (erhöhte Mengen an IL 13 und verminderte Produktion von IFN-gamma) welches mit einem deutlich erhöhten Allergierisiko assoziiert ist(4).

Prospektive Studien kommen zum Schluss, dass Stillen eine vorübergehende protektive Wirkung auf die Inzidenz der Nahrungsmittelallergie und der atopischen Dermatitis hat.

Demnach erkranken Kinder mit genetischer Prädisposition (d. h. in diesem Fall, mindestens ein Elternteil mit allergischer Erkrankung) innerhalb der ersten zwei Lebensjahren seltener, wenn sie gestillt oder mit hypoallergener Babynahrung versorgt wurden. Diese Studien weisen auch darauf hin, dass der protektive Effekt nach dem dritten Lebensjahr nicht mehr nachweisbar ist(1).

1.3. Atopischer Marsch:

Der Begriff der Atopie beschreibt die Neigung, mit überschießenden Immunreaktionen, nämlich allergischen Reaktionen vom Soforttyp (Typ-I Allergie), auf den Kontakt mit anderenfalls ungefährlichen Substanzen aus der Umwelt zu reagieren.

Der atopische Marsch ist gekennzeichnet durch eine Abfolge von spezifischen Sensibilisierungen und Krankheitsmanifestationen während bestimmter Altersperioden, die über Jahrzehnte bestehen können und bei denen es auch zur Spontanremission kommen kann.

Die Krankheitsmanifestationen umfassen vor allem das atopische Ekzem, die allergische Rhinokonjunktivitis, das allergische Asthma bronchiale und die infantile Nahrungsmittelallergie. Es kommt zu einer allergisch bedingten Inflammation, die zu einer hyperreagiblen Haut oder Schleimhaut führen kann(1).

1.3.1. Atopische Sensibilisierung:

Normalerweise können in der Neonatalperiode, weder allergische Sensibilisierungen, noch deren Symptomatik nachgewiesen werden. Jedoch beginnt die IgE-Produktion schon in der elften Gestationswoche. Allergische Sensibilisierungen sind in der Regel aber nicht vor dem 3-6 Lebensmonat nachweisbar.

Als Erstes führen in der Regel Kuhmilch- und Hühnereiproteine zu spezifischen IgE-Antworten, die allergische Reaktionen hervorrufen können. Es kann auch bei vollgestillten Säuglingen dazu kommen, dass Serum IgE-Antikörper gegenüber Kuhmilch oder Hühnerei vorhanden sind(1).

Eine mögliche Sensibilisierung geschieht hier über eine Exposition in der Muttermilch oder über die Haut. Im Laufe der frühen Kindheit kommt es hauptsächlich zur Sensibilisierung gegenüber Nahrungsmittelallergenen(1).

Frühe IgE-Responses gegen Hühnerei und Kuhmilch sollten als wichtige Indikatoren einer atopischen Reaktionsbereitschaft gesehen werden. Daraus ergibt sich, dass das Risiko einer möglichen Atemwegsallergie durch eine hohe IgE-Antikörperkonzentration gegenüber Nahrungsmittelallergenen beträchtlich steigt(1).

1.4. Überempfindlichkeitsreaktionen:

Die Überempfindlichkeitsreaktionen werden, nach Gell und Coombs, in vier Kategorien eingeteilt (siehe Tabelle 2). Während die Typ-I- bis Typ-III-Hypersensibilitätsreaktionen Antikörper vermittelt sind, ist die Typ-IV- Reaktion durch T-Zellen getriggert. Die vier Reaktionsformen laufen hinsichtlich der molekularen und zellulären Auswirkungen häufig ähnlich ab und lassen folglich nicht immer eine genaue Differenzierung der einzelnen Klassen zu(1).

	Klassische Anaphylaxie	Humoral zytotoxische Immunreaktion	Durch Immunkomplexe vermittelte Krankheiten	Zelluläre Überempfindlichkeit
Typ	I	II	III	IV
Immunologische Merkmale	Zytophile IgE Antikörper, Bindung an Mastzellen, basophile und eosinophile Granulozyten	Gegen Zelloberflächen-Antigene gerichtete, meist bindende Antikörper	Häufig bindende, humorale Antikörper	Antigen spezifischer T-Lymphozyten-Rezeptor
Antigen	Meist exogen	Bestandteil der Zelloberfläche	Meist lösliche extrazelluläre Antigene	Meist Bestandteil der Zelloberfläche
Reaktion des sensibilisierten Individuums:				
-Beginn	Minuten	Minuten	8 Stunden(Arhus)	Mind. 24-28 Std.
-Morphologie	Erythem, Schwellung, Mastzellendegranulation	Vom beteiligten Zelltyp abhängig	Erythem, Ödem, Induration	Erythem, Induration
-Histologie	Eosinophile, azelluläres Ödem	Vom beteiligten Zelltyp abhängig	Infiltration mit polymorphkernigen Leukozyten, evtl Nekrose	Vom Typ der zellulären Überempfindlichkeit abhängig
-übertragbar durch	Antikörper	Antikörper	Antikörper	Sensibilisierte Lymphozyten
Mechanismus des Gewebeschadens	Mediatoren von Mastzellen, Zytokin vermittelte Entzündung	C*und Fc-Rezeptor vermittelte Aktivierung von Leukozyten, Opsonisation und Phagozytose von Zelle Zellüberfunktionen durch Antikörper vermittelte Rezeptorstimulation	C*und Fc-Rezeptor vermittelte Aktivierung von Leukozyten	Aktivierung von Makrophagen und T-Zellen durch Zytokine, Zytotoxizität von Makrophagen und T-Zellen Sekretion von Zytokinen
Klin. Beispiele	Asthma bronchiale, Heuschnupfen	Morbus haemolyticus neonatorum, Agranulozytose	Glomerulonephritis	Transplantatabstoßung
*C= Komplement				

Tabelle 2 Die vier verschiedenen Formen der Überempfindlichkeitsreaktion(1)

Im Folgenden wird vermehrt auf die Hypersensibilitätsreaktion Typ-I eingegangen, die auch dem klinischen Bild der Anaphylaxie entspricht.

1.4.1. Die Überempfindlichkeitsreaktion Typ-I:

Die Typ-I Hypersensibilitätsreaktion geht auf eine Antigenexposition zurück, die vormals schon in einer spezifischen IgE- Bildung resultiert hat (siehe Abbildung 1). Die Bindung des Antikörpers erfolgt über isotyp-spezifische Fc-Rezeptoren an MZ oder basophilen Granulozyten. Die Antigenerkennung an der Zelloberfläche führt infolgedessen zu einer Aktivierung dieser Zellen(1).

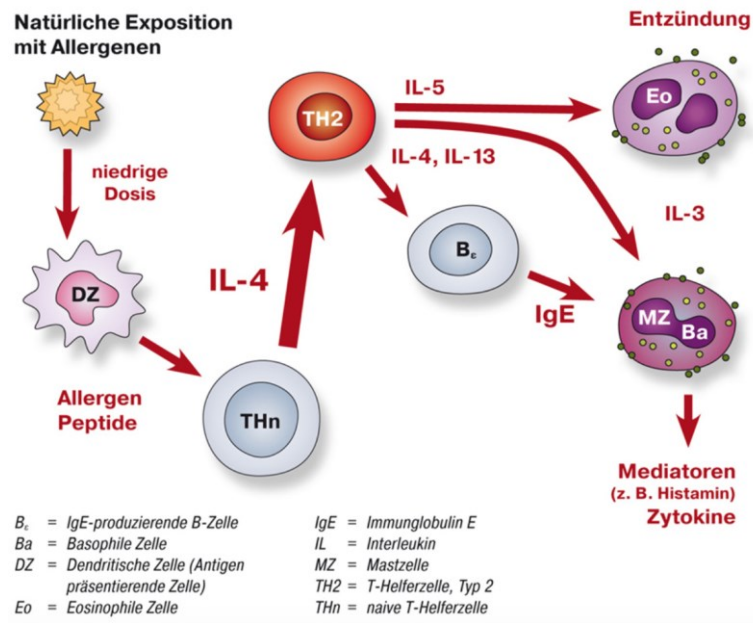


Abbildung 1 Pathomechanismus der Typ-I Hypersensibilitätsreaktion (5)

Verantwortlich für die Einleitung Typ-I- allergischer Reaktionen, zeigt sich der membranständige IgE-Rezeptor FcεRI. Dieser Membranrezeptor wird vor allem von Basophilen und MZ, weiters aber auch von eosinophilen Granulozyten, neutrophilen Granulozyten und Langerhanszellen exprimiert.

Der MZ Membranrezeptor FcεRI ist aus vier Polpeptidketten zusammengesetzt, welche sich wiederum in je eine α- und β-, plus zwei γ-Ketten gliedern. Während das Fc-Stück des IgE an die α-Kette koppelt, erfüllen die β- und γ-Ketten wichtige Funktionen in der Signalweiterleitung, nach erfolgter IgE-Bindung an den FcεRI(2).

Die Minimalbedingung einer MZ-Degranulation ist eine Kreuzvernetzung zweier FcεRI. Die Zahl der kreuzvernetzten FcεRI nimmt auch Einfluss auf die Entleerung der Granula, es gilt das Prinzip: je mehr desto mehr.

Weil IgE die Ausbildung von FcεRI weitgehend bestimmt, zeigen Menschen mit einem hohen Serum-IgE-Spiegel, eine deutlich ausgeprägte Expression ebenjener hochaffinen Membranrezeptoren an MZ(2).

Zur MZ-Degranulation und hiermit zur Induktion einer allergischen Soforttyp- Reaktion kommt es, wenn IgE-Antikörper sich anhaltend an MZ binden und von diesen registriert werden. Dies erklärt auch die bedeutende Rolle dieses Isotyps für die Allergieentstehung generell.

Die Folge ist eine intrazelluläre Signalkaskade, die eine Freisetzung von Entzündungsmediatoren wie Prostaglandine, Leukotriene und Histamin zur Folge hat. Zusätzlich können MZ und Basophile auch über Anaphylatoxine (C3a, C5a) und spezielle pharmakologische Wirkstoffe (Kodein, ACTH und weitere) aktiviert werden. Hierbei erfolgt die Degranulation unabhängig von IgE, erzielt aber denselben Effekt(1). Die genannten Anaphylatoxine (C3a, C5a), sind Spaltprodukte von Komplementfaktoren und können schlagartig die Gefäßpermeabilität steigern und so zu einer Hypotonie oder Schocksymptomatik führen. Außerdem bewirken sie Spasmen der glatten Muskulatur, vor allem bronchial(6).

Die MZ selbst kann mehrere Zyklen von De- und Regranulation durchleben. Die massive Freisetzung von Mediatoren ist für die Zelle selbst nicht zwingend toxisch, es kann sogar eine fast komplette anaphylaktische Degranulation überdauert werden. Auf eine erfolgte Degranulation folgt anschließend eine sofortige Regranulation, die mit einer Produktion neuer Granula, Histamin und weiteren Entzündungsmediatoren einhergeht(2).

Grundsätzlich werden die sezernierten Produkte in drei Kategorien eingeteilt (2):

- Präformierte, in den Granula der MZ vorhandene Entzündungsmediatoren wie Histamin, Proteoglykane und Proteasen
- Neu gebildete Lipidmediatoren wie Leukotriene und Prostaglandine
- Zytokine und Chemokine

Die Mastzellaktivierung hat eine sofortige Freisetzung der Mediatoren zur Folge. Es werden sowohl de novo synthetisierte Lipidmediatoren, als auch unterschiedliche Zytokine (unter anderem TNF, IL-4 und VEGF) nach Aktivierung abgesondert(2).

Diese freigesetzten Botenstoffe entfalten ihre Wirkung an unterschiedlichsten Geweben und bestimmen damit maßgeblich allergische Erkrankungen, wie das Asthma bronchiale, Nahrungsmittelallergien und die Anaphylaxie(1).

1.4.1.1. Histamin:

Histamin wirkt sowohl als Botenstoff, als auch als Neurotransmitter und wird vorwiegend in Haut und Lunge von MZ synthetisiert. Die Absonderung des Mediators kann prinzipiell auf zwei verschiedene Arten geschehen (2):

- Einerseits durch die „Anaphylaktische Degranulation“, die $Fc\epsilon RI$ gekoppelt ist. Bei diesem Mechanismus kommt es zu einer dynamischen Ausschüttung des Granula-Inhalts in die umgebende Peripherie der MZ.
- Andererseits durch die „Piecemeal“ Degranulation, der Stück für Stück-Variante. Kanäle die mit der Zellmembran interagieren, werden ausgebildet und sezernieren daraufhin Mediatoren aus der MZ. Dieser Mechanismus ist wahrscheinlich für die spontane Freisetzung von kleineren Histamin Mengen maßgebend.

Histamin erzielt seine Wirkung durch Bindung an einen von vier Histaminrezeptoren, H1-H4-R. Über eine besondere Relevanz in der Entstehung allergischer Mechanismen verfügt der H1-R: Durch die Bindung von Histamin an den H1-R kommt es zu einer Konstriktion der glatten Muskelzellen im Bereich des Atem- und Gastrointestinaltrakts. Durch eine vorwiegend in den Arteriolen stattfindende Dilatation kann es im Gefäßsystem zu einer Durchblutungssteigerung und ferner auch zu einer Hypotonie kommen. Histamin begünstigt zudem auch die Bildung lokaler Ödeme, indem es die Extravasation über das Endothel postkapillärer Venolen verstärkt. Diese vielfältigen Wirkungen des Mediators legen den Grundstein für die Immigration zahlreicher zusätzlicher Entzündungszellen(2).

1.4.1.2. Lipidmediatoren:

Leukotriene und Prostaglandine spielen ebenfalls eine große Rolle im Ablauf von mastzellvermittelten Entzündungsgeschehen. Sie gehören beide zur Gruppe der Lipidmediatoren, liegen jedoch nicht wie beispielweise Histamin, Proteoglykane oder Proteasen präformiert vor, sondern werden nach Aktivierung der MZ synthetisiert. Die Synthese dieser Mastzellmediatoren erfolgt über das Ausgangsprodukt Arachidonsäure(2).

1.1.1.1.1. Leukotriene:

Die wichtigsten MZ-Leukotriene verkörpern LTC₄ und dessen aktive Metaboliten LTD₄ und LTE₄, vormals auch unter SRS-A bekannt.

Diese Cysteinyl-Leukotriene führen an unterschiedlichen Organsystemen zu klinischen Symptomen: Im Atemtrakt kommt der SRS-A eine Rolle in der Entstehung des Asthmas zu. Zusätzlich fördern Leukotriene die bronchiale Hyperreaktivität und die Schleimsekretion.

An Schleimhäuten wirken sie auf Endothel- und glatte Muskelzellen und verursachen entzündliche Geschehnisse, die sich als Erytheme und Urtika zeigen.

Darüber hinaus entsenden sie chemotaktische Reize, die zur Anlockung von Eosinophilen (Cysteinyl-Leukotriene) und Neutrophilen (LTB₄) führen(2).

1.1.1.1.2. Prostaglandine:

MZ sezernieren nach Aktivierung durch IgE vor allem das Prostaglandin PGD₂, welches daraufhin lokal wirkt. Klinisch führt PGD₂ zu einer massiven Bronchokonstriktion mit zusätzlich vasodilatorischem Effekt(2).

1.4.1.3. Chemokine und Zytokine:

Zusätzlich zu den genannten Mediatoren sezernieren IgE-aktivierte MZ auch noch zahlreiche Zytokine und Chemokine. Dass diese eine wichtige Rolle in der Entstehung und Regelung allergischer Entzündungsprozesse spielen ist bekannt, inwieweit sie allergische Vorgänge modulieren ist noch nicht vollständig geklärt. Vor allem die Sekretion von TNF, IL-4 und IL5 soll dabei eine tragende Rolle zukommen.

Überdies sind Zytokine auch in der Entstehung von Spätphase-Reaktionen wichtig, da sie de-novo synthetisiert werden und deshalb erst zu einem späteren Zeitpunkt wirken(2).

1.5. Eosinophile Granulozyten und ihre Beteiligung an allergischen Spätphasereaktionen:

Eosinophile spielen eine tragende Rolle in der Entstehung von allergischen Spätphasereaktionen. Sie können vermehrt bei Personen die an bekannten allergischen Erkrankungen leiden nachgewiesen werden.

Die Immigration der Eosinophilen, in das Gewebe, basiert auf der Aktivierung bestimmter Zytokine und Chemokine, sowie einer darauffolgender Chemotaxis. Im Gewebe angekommen, sorgen sie für eine Aufrechterhaltung der allergischen Reaktion, indem sie toxische Proteine (ECP und EPX) absondern und mit T-Lymphozyten und MZ zusammenwirken.

Die, durch eosinophile Granulozyten induzierte Spätphasereaktion entwickelt sich meist 4 bis 8 Stunden nach der bereits erfolgten Typ-I Reaktion und kann bis zu 24 Stunden fortauern(2).

1.6. Anaphylaxie:

1.6.1. Definition:

Die Anaphylaxie ist die Maximalvariante einer Mastzell-abhängigen Reaktion. Sie ist eine seltene, jedoch potentiell lebensbedrohliche systemische Erkrankung, die laut neuester Publikationen einen kontinuierlichen Zuwachs, während der letzten Jahrzehnte, verzeichnet(7).

Diese generalisierte Typ-I Überreaktion, mit Beteiligung von verschiedensten Organsystemen (Herz-Kreislaufsystem, Respirationstrakt, Gastrointestinaltrakt, Haut und Schleimhaut), sollte zur besseren Erfassung unbedingt in Schweregrade eingeteilt werden. Die gültige Klassifikation des Symptomkomplexes Anaphylaxie umfasst 4 Grade, die je nach der Schwere der Reaktion steigen. Die folgende Tabelle nach Müller (siehe Tabelle 3), mit der Einteilung der Schweregrade, ist sowohl für pädiatrische als auch erwachsene Patientinnen und Patienten gültig(8).

Skala zur Klassifizierung des Schweregrads bei anaphylaktischen Reaktionen				
Grad	Haut und subjektive Allgemeinsymptome	Gastrointestinal Trakt	Respirationstrakt	Herz-Kreislaufsystem
I	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	-	-	-
II	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	Nausea Krämpfe Erbrechen	Rhinorrhö Heiserkeit Dyspnoe	Tachykardie (Anstieg > 20/min) Hypotension (Abfall > 20 mmHg systolisch) Arrhythmie
III	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	Erbrechen Defäkation	Larynxödem Bronchospasmus Zyanose	Schock
IV	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	Erbrechen Defäkation	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

Tabelle 3 Klassifikation des Schweregrads von anaphylaktischen Reaktionen (8)

Die Einteilung erfolgt nach den schwersten auftretenden Symptomen (kein Symptom ist obligatorisch)

1.6.2. Inzidenz

Die Inzidenzrate der Anaphylaxie bezogen auf die Gesamtpopulation weltweit wird großzügig zwischen 7 bis 50 pro 100 000 beziffert(8). Diese Daten sind natürlich altersabhängig und weisen regionalspezifische Unterschiede auf. Zahlen aus Australien pendeln ortsabhängig zwischen, einer Inzidenz, von 6-20 Fällen pro 100 00 Einwohner und Jahr(9).

Das „Rochester Epidemiology Project“ beschreibt, in einer populationsbasierten Studie, eine Gesamt-Inzidenz von 49.8 pro 100 000 Personenjahren in den USA(10).

1.6.3. Auslöser

Mögliche Auslöser von anaphylaktischen Reaktionen sind vielfältig und umfassen Nahrungsmittel, Hymenopterengifte, Arzneimittel, Röntgenkontrastmittel, Latex, sowie Impfstoffe (siehe Kapitel 3.1.)(2).

1.6.4. Symptomatik:

Der Begriff Anaphylaxie beschreibt eine generalisierte allergische Reaktion, die multiple Organsysteme betreffen kann. Initial ist meist eine Symptomatik der Haut zu beobachten, gefolgt von Reaktionen der Atemwege, des Gastrointestinaltrakts und des Herz-Kreislauf-Systems. Die schwerwiegendste Form dieser Überempfindlichkeitsreaktion, ist der anaphylaktische Schock(1).

Die typische Symptomatik der verschiedenen Organe, bei einer anaphylaktischen Reaktion (1):

- Haut und benachbarte Schleimhäute: Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem
- Respirationstrakt: Niesen, Rhinorrhö, Heiserkeit, Dysphonie, Husten, Larynxödem, Bronchospasmus, Atemnot, Apnoe
- GI-Trakt: Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall
- Herz-Kreislauf-System: Tachykardie, Hypotension mit Schwindel und Schwächegefühl (auch transiente Hypertonie möglich), Arrhythmien, Schock, Herzstillstand

Die Interaktion mit dem Anaphylaxie auslösenden Allergenen geschieht meist über oralen, hämatogenen oder parenteralen Zugangsweg. Weniger häufig sind Reaktionen die über die Luft oder Hautkontakt vermittelt werden, da diese Episoden einen hohen Sensibilisierungsgrad erfordern(8).

Charakteristisch ist ein rasches Eintreten der jeweiligen Symptomatik nach Allergenkontakt. Das Intervall variiert je nach Applikation zwischen einigen Sekunden, Minuten, bis zu 1 oder 2 Stunden. Zudem ist keines der angeführten Symptome obligat und die Anaphylaxie kann auch isoliert auftauchen.

So kann es beispielsweise nur zu einer einfachen Bildung von Quaddeln kommen, aber auch zu einer alleinigen Atemwegsobstruktion oder zum unmittelbaren anaphylaktischen Schock(1,6). Die Einstufung erfolgt je nach Schwere der Symptomatik und wird in 4 Schweregrade eingeteilt. (siehe Tabelle 3)

Quaddelbildung, beziehungsweise Urtikaria, sind häufig das erste Merkmal einer anaphylaktischen Reaktion, fehlen jedoch in 20-30% aller Fälle(1).

Bei einer Beteiligung des Herz-Kreislauf-Systems kommt es nicht selten zur Ausbildung von Arrhythmien, mit charakteristischen EKG-Zeichen, wie T-Abflachung, Supraventrikulären Arrhythmien und einem AV-Block(6).

Immer wieder beschriebene „Vorboten“ einer beginnenden anaphylaktischen Episode nach direkter Allergenexposition, sind ein metallisch, fischiger Geschmack, Kopfschmerzen, vermehrtes Schwitzen, Angstzustände und Orientierungslosigkeit(6).

1.6.5. Augmentationsfaktoren:

Das Phänomen der Augmentation (auch Summation) beschreibt eine Kombination verschiedener Gegebenheiten, die letztendlich zu einer anaphylaktischen Reaktion führen. Häufig ist ein Zusammentreffen, einer Allergenexposition, mit einer gleichzeitigen physischen Anstrengung (sog. „exercise induced anaphylaxis“) vergesellschaftet. Weitere bekannte Summationsfaktoren sind Alkohol, Medikamente (Betablocker, Acetylsalicylsäure), Stress (mental oder emotional), gleichzeitige Infekte und eine Mehrfachexposition gegenüber anderen Allergenen(1,8).

Eine vermehrt beobachtete Form die auf der Summation beruht, ist die FDEIA, die „food dependent exercise induced anaphylaxis“. Diese durch Nahrungsmittelallergene induzierte Variante, wird über eine gleichzeitige körperliche Betätigung getriggert und vor allem durch Weizenmehl provoziert(11).

1.6.6. Risikofaktoren der schweren Anaphylaxie (Typ III/IV):

Man weiß heute über viele zusätzliche Faktoren Bescheid, die unabhängig von den auslösenden Allergenen, das Auftreten einer schweren anaphylaktischen Reaktion (Typ III/IV) begünstigen (siehe Tabelle 3).

Potentielle Risikofaktoren sind ein hohes Lebensalter, schwere kardiovaskuläre Erkrankungen, Asthma bronchiale und eine Mastozytose. Aber auch bestimmte Medikamente, wie NSARs, die zu einer erhöhten Leukotrienbildung und Mastzellaktivierung beitragen(8).

Bei der insektengiftinduzierten Anaphylaxie sind körperliche und psychische Belastungen, eine gesteigerte Serumtryptase und bestimmte Medikamente (ACE-Hemmer und Beta-Blocker) Risikofaktoren für eine potentiell kritisch verlaufende Episode(12).

1.6.7. Differentialdiagnosen:

Aufgrund einer vielfältigen, oft nicht einheitlichen Symptomatik stellt die Diagnose der Anaphylaxie häufig eine Herausforderung dar. Mögliche Differentialdiagnosen (siehe Tabelle 4), der Anaphylaxie, umfassen eine Vielzahl an Zustandsbildern. Eine der bedeutendsten ist die vasovagale Synkope. Im Unterschied zu einer anaphylaktischen Reaktion sind hier Blutdruck und Puls im Normbereich. Die folgende Tabelle gibt Einblick in die Fülle der Differentialdiagnosen der Anaphylaxie(13).

Differenzialdiagnosen der Anaphylaxie
Kardiovaskuläre Erkrankungen: -Vasovagale Synkope -Schock ohne Zusammenhang mit Anaphylaxie (hämorrhagisch, kardiogen) -Herzrhythmusstörungen -Hypertone Krise -Lungenembolie -Capillary-leak-syndrome
Neuropsychiatrische Erkrankungen: -Hyperventilationstetanie -Panikattacken -Globus Hystericus -Münchhausen-Stridor -Anaphylaxie als Artefakt -Hogné-Syndrom -Epilepsie -Apoplexie -Koma ohne Zusammenhang mit Anaphylaxie (z.B. metabolisch, traumatisch)
Atemwegserkrankungen: -Stimmbanddysfunktionssyndrom („vocal chord dysfunction“) -Tracheale/Bronchiale Obstruktion (z.B. Fremdkörper, Tumor) -Asthma ohne Zusammenhang mit Anaphylaxie
Intoxikationen: -Scombroidfischvergiftung -Pharmaka (z.B. Lokalanästhetika) -Alkohol und Zufuhr von Stoffen mit Disfirmwirkung (z.B. Griseofulvin, Sulfonylharnstoffe, bestimmte Speisepilze)
Pathologische Mediatorsekretion: -Mastozytose - Mastzell-/Basophilienleukämie -Karzinoidsyndrom -Medulläres Schilddrüsenkarzinom -Phäochromozytom
Urtikariaerkrankungen
Hereditäres/erworbenes angioneurotisches Ödem bei C1-Esterase-Inhibitor Mangel (und verwandte Erkrankungen)

Tabelle 4 Differenzialdiagnosen der Anaphylaxie (13)

1.6.8. Verlauf:

Das Einsetzen einer Anaphylaktischen Reaktion manifestiert sich gewöhnlich sehr schnell. Besonders rasch bilden sich Reaktionen nach Injektion von spezifischen Allergenen und Insektenstichen aus. Nach erfolgter Allergenexposition entwickeln sich 70% der Episoden in unter 20 Minuten und 90% in unter 40 Minuten. Bei der nahrungsmittelassoziierten Anaphylaxie wurde hingegen ein verhältnismäßig langsames „Anfluten“ und weiteres Fortschreiten nachgewiesen. Grundsätzlich gilt ein schneller Beginn als prognostisch ungünstiger Faktor, welcher auch meistens mit einer deutlich gravierenderen Reaktion vergesellschaftet ist(1).

Eine anaphylaktische Episode kann sich, bezüglich der klinischen Symptomatik, rasant steigern und im Laufe einiger Minuten, zu einem riskanten Schockbild ausufern oder schlimmstenfalls auch tödlich verlaufen. Generell kann die allergische Überempfindlichkeitsreaktion genauso in jedem Stadium (siehe Tabelle 3) sistieren und sich ohne jegliche therapeutische Maßnahme zurückbilden(8).

Eine Studie in England befasste sich mit dem zeitlichen Eintreten der anaphylaktischen Reaktion nach stattgefundener Exposition. Es wurde gezeigt, dass der Großteil der Allergien auf Arzneimittel, die versehentlich im Krankenhaus appliziert werden, schon innerhalb von 5 Minuten zu einer entsprechenden Symptomatik führen kann.

Insektenstiche provozieren eine Reaktion binnen 10 bis 15 Minuten, während Nahrungsmittelallergene Symptome im Verlauf von 25 bis 35 Minuten bewirken(14).

Die Anzahl der tödlich verlaufenden Anaphylaxien ist bislang unbekannt. Die auf Schätzungen basierende Mortalitätsrate wird zwischen 1 bis 6% vermutet(1).

1.6.8.1. Biphasischer Verlauf:

Eine anaphylaktische Reaktion kann zusätzlich zu der häufigeren einphasigen Variante auch einem biphasischen Verlauf folgen. Eine biphasische anaphylaktische Reaktion, ist definiert als Wiederauftreten eines Symptoms, nach vollständiger Aufhebung einer vorangegangenen Reaktion.

Die Definition umfasst außerdem Reaktionen, die bei der Erstmanifestation den Anaphylaxie-Kriterien nicht entsprechen, jedoch quasi „im zweiten Anlauf“ den Charakteristika gerecht werden(15).

Zwischen 3 und 20 % aller anaphylaktischen Reaktionen folgen einem zweigipfeligen Verlaufsschema. Das Zeitintervall zwischen Ende der Erstmanifestation und Beginn der zweiten Phase kann zwischen 1 bis zu 47 Stunden umfassen(6).

Trügerisch ist auch die biphasische anaphylaktische Reaktion im Rahmen von nahrungsmittelinduzierten Reaktionen. Nach anfänglich milder Symptomatik wiegen sich sowohl Patientinnen und Patienten, als auch medizinisches Personal in Sicherheit, während nach 1 bis 3 Stunden eine verzögerte schwere Episode auftritt. Zwischen 25 und 30% dieser nahrungsmittelassozierten biphasischen Verläufe enden beinahe tödlich oder letal(1).

Auch medikamentös bedingte zweiphasige Anaphylaxien ereignen sich regelmäßig, wohingegen insektengiftassozierte biphasische Verläufe selten vorkommen(1).

1.7. Nahrungsmittelinduzierte Allergien:

„What's food to one man may be fierce poison to others“

LUCRETIUS (96-55BC)

„Nahrungsmittelallergien“ sind in unserer Gesellschaft omnipräsent und präsentieren sich äußerst vielfältig. Essentiell ist die richtige Unterscheidung zwischen „echten“

Nahrungsmittelallergien und nicht-allergischen Nahrungsmittelunverträglichkeiten. Die Letzteren umfassen Reaktionen, die beispielsweise auf Enzymdefekten (Laktose-Unverträglichkeit), Toxinen (z.B. Fisch) oder gewissen Mediatoren (z.B. Histamin) beruhen. Im Folgenden wird vor allem auf Nahrungsmittelallergien im Kindesalter eingegangen. Diese können entweder IgE-vermittelt, oder nicht IgE-vermittelt auftreten(1,2). Die Definition der IgE-assozierten Nahrungsmittelallergie beinhaltet folgende Punkte (1,2):

- Die allergische Reaktion wird schon durch minimalen Allergenkontakt ausgelöst
- Die Antwort ist spezifisch immunologisch
- Die Antwort unterscheidet sich von der Reaktion von Gesunden, die das Lebensmittel vertragen

- Die Symptomatik ist eindeutig und wird durch wiederholten Genuss abermals ausgelöst

Klinisch typisch sind allergische Frühreaktionen, die jedoch auch in Kombination mit Spätreaktionen auftreten können. Das Vorkommen von alleinigen Spätreaktionen wird hingegen selten beobachtet(1).

Nicht IgE-vermittelt sind häufig Erkrankungen des gastrointestinalen Formenkreises (z.B. die allergischen eosinophilen Gastroenteropathien). Der genaue Ablauf dieser ebenfalls nahrungsmittelinduzierten Reaktionen ist noch nicht gänzlich geklärt, jedoch scheinen T-Zellen entscheidend an deren Entstehung beteiligt zu sein(2).

Eine Sensibilisierung kann schon pränatal, über maternale Lebensmittelallergene, erfolgen. Weitere Möglichkeiten sind Sensibilisierung über Muttermilch, „versteckte Flasche“ oder unmittelbaren oralen Kontakt(1).

1.7.1. Klassifikation nach Pichler:

Pichler hat 1998 die IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien in drei Typen (Typ A, B und C) unterteilt, die sich im Ablauf der Sensibilisierung unterscheiden. Diese Klassifikation beruht auf 87 Patientinnen und Patienten, mit gesichertem Nachweis einer Nahrungsmittelallergie, die 1998 auf der Allergiestation der Dermatologie, in Zürich behandelt wurden(16).

Typ A Nahrungsmittelallergien finden sich vorwiegend im Säuglings- und Kleinkindalter. Die Sensibilisierung geschieht gastrointestinal, gegen Proteine die eine hohe Stabilität gegenüber Verdauungsenzymen und Säure besitzen. Häufige Vertreter sind Proteine von Ei, Milch, Weizen, Fisch und Erdnuss. Die Allergien können mit Entwicklung der oralen Toleranz nachlassen und sich manchmal auch gänzlich zurückbilden(17).

Diese Toleranzentwicklung ist Allergen-abhängig und wird vor allem bei Ei, Milch, Soja und Weizen bemerkt. Bei Erdnuss- oder Fischallergie hingegen ist die Toleranzentwicklung selten zu beobachten(16).

Die Nahrungsmittelallergie Typ B umfasst ältere Kinder, Jugendliche und Erwachsene. Die Sensibilisierung geschieht hier nicht über den Gastrointestinaltrakt, sondern aerogen über den Respirationstrakt.

Es kommt zur Bildung von IgE-Antikörpern, gegenüber Allergenen die über den Luftweg in den Körper gelangen (z.B. Pollen oder Latex) und strukturelle Ähnlichkeiten mit Eiweißen in pflanzlichen Nahrungsmitteln (Gemüse, Obst, Nüsse) aufweisen (siehe Tabelle 5). Dies nennt man Kreuzreaktion(16).

Das Ausmaß der klinischen Symptomatik hängt wiederum von der Stabilität der kreuzreagierenden Allergene ab. Ein Groß der Patientinnen und Patienten entwickelt bei Exposition jedoch nur eine abgeschwächte, milde Symptomatik, zum Beispiel Brennen und Juckreiz im Mundraum, im Rahmen des OAS(16). Das OAS ist ein Beispiel für Kreuzreaktionen und tritt bei Patientinnen und Patienten auf, die gegenüber Pollenallergenen sensibilisiert sind. Nach dem Verzehr von bestimmten hitzelabilen Obst- und Gemüsearten kommt es zur Ausbildung einer leichten oropharyngealen Symptomatik. Die Symptome entwickeln sich aufgrund der sich ähnelnden Proteinstruktur in diesen pollenassoziierten Nahrungsmitteln(18). In Mitteleuropa ist Typ B der Nahrungsmittelallergien, der am häufigsten vorkommende(17).

Pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien	
Pollen	Lebensmittel
Birkenpollen	Kirschen, Aprikosen, Pfirsiche, Nektarinen, Apfel, Mandel, Birne, Karotten, Haselnuss, Sellerie, Kiwi, Banane, Mango, Ananas, Lychee
Beifuß Pollen	Sellerie, Karotten, Anis, Fenchel, Koriander, Kümmel, Mango, Sonnenblumenkerne, Kamille, Paprika
Gräserpollen	Tomate, Erdnuss, Melone, Getreide
Traubenkrautpollen	Banane, Melone, Zucchini, Gurke
Platanenpollen	Haselnuss, Pfirsiche, Apfel, Melone, Kiwi, Erdnuss, Mais, Kichererbse, Salat, grüne Bohnen

Tabelle 5 Pollenassoziierte Nahrungsmittelallergien (16)

Die Typ C Nahrungsmittelallergien kommen am seltensten vor und betreffen überwiegend erwachsene Frauen. Patientinnen und Patienten die diesem Typus zugehören, sind weder in der frühen Kindheit gastrointestinal, noch später respiratorisch sensibilisiert worden.

Die Typ C Nahrungsmittelallergien unterscheiden sich, auch hinsichtlich der meist fehlenden atopischen Disposition, von den anderen zwei Typen. Die Sensibilisierung ereignet sich bei Erwachsenen gastrointestinal und richtet sich gegen Eiweiße, die eine hohe Stabilität gegenüber Verdauungsenzymen besitzen(16).

1.7.2. Klinische Symptomatik:

Die klinische Ausprägung einer lebensmittelbedingten Allergie ist sehr variabel (siehe Tabelle 6). Die Manifestation umfasst lokale, nur auf ein Organsystem beschränkte Reaktionen, schwache systemische Reaktionen, jedoch auch potentiell lebensbedrohliche Ausprägungen, wie den anaphylaktischen Schock(2).

Meistens findet sich bei betroffenen Kindern eine isolierte kutane Symptomatik, andere Organsysteme sind seltener betroffen. Bronchialobstruktionen werden ca. nur in 2,5% aller Fälle verzeichnet, treten jedoch gehäuft bei Personen mit Asthma bronchiale auf(1).

Die folgende Tabelle weist mögliche Symptome nach erfolgter Exposition gegenüber Nahrungsmittelallergenen auf.

Organsystem	Symptomatik
Haut	- Urtikaria, Exanthem - Quincke-Ödem - Flush - Pruritus - Ekzemverschlechterung
GI-Trakt	- Übelkeit, Erbrechen - Diarrhö, Obstipation, Meteorismus - Bauchschmerzen/krämpfe - Dystrophie, Gewichtsverlust
Respirationstrakt	- Bronchialobstruktion - Rhinokonjunktivitis - Husten - Larynxödem, Stridor
Diverse, unspezifische Symptome	- Kopfschmerzen - Abgeschlagenheit, Müdigkeit - Fieber, Unruhe
Anaphylaktische Reaktion	

Tabelle 6 Durch Lebensmittel bedingte Symptomatik (1)

In der Regel tritt eine nahrungsmittelinduzierte Krankheitserscheinung innerhalb von einigen Minuten bis zu 2 Stunden auf. In diesem Zeitfenster wird die Immunantwort als Frühreaktion bezeichnet(2).

Symptome die erst später als 2 Stunden nach erfolgter Allergenexposition auftreten, werden als Spätreaktionen definiert. Diese verzögerten Ausprägungen können bis 48 Stunden nach Nahrungsmittelkontakt erfolgen.

Während alleinige Spätreaktionen eine Rarität darstellen, sind kombinierte Formen (Früh- und Spätreaktion) in Verbindung mit der atopischen Dermatitis, sehr häufig anzutreffen(2).

1.7.3. Infantile Nahrungsmittelallergien:

Frühkindliche Nahrungsmittelallergien, sind vorwiegend IgE gekoppelt und gegen Proteine von Grundnahrungsmitteln wie Weizen, Milch und Ei gerichtet. Sie treten meist während dem zweiten bis vierten Lebensjahr auf und können zu typischer Symptomatik an der Haut, den Atemwegen und dem Gastrointestinal Trakt führen.

In der Regel verlaufen diese infantilen Nahrungsmittelallergien selbstlimitierend und in über 80% entsteht eine andauernde klinische Toleranz, die eine alltägliche Ernährung erlaubt. Eine Ausnahme bilden Reaktionen gegen Nüsse und Meeresfrüchte, die meist bis ins Erwachsenenalter bestehen bleiben und mit der deutlich schwerwiegenderen anaphylaktischen Reaktion einhergehen können(1).

Aus einer bestehenden Pollenallergie kann sich im Zuge einer Kreuzreaktion eine pollenassoziierte Nahrungsmittelallergie entwickeln. Diese immunologische Kreuzreaktion (siehe Tabelle 6) entsteht zum einen aus Pollenproteinen und zum anderen aus Fruchtproteinen (vor allem: Kern-, Steinobst und Gemüse).

Die Hauptsymptomatik hierbei bildet das orale Allergiesymptom, mit Juckreiz im Rachenraum, Brennen im Mund und Schwellung der Lippen und der Zunge. Symptome die darüber hinausgehen und lebensbedrohlich werden können, sind hingegen selten beobachtbar(1).

1.7.4. Nussallergien:

Nussinduzierte allergische Reaktionen besitzen aus allergologischer Sichtweise eine besondere Bedeutung und werden im Folgenden gesondert behandelt.

Grob unterschieden werden hierbei, die sog. Baumnüsse (Haselnuss, Walnuss, Pekanuss, Paranuss und Cashewnuss) und die Erdnuss, die zu den Leguminosen (Hülsenfrüchte) zählt. Beide Gattungen verbindet, dass sich „Nussallergien“ mehr und mehr häufen und verhältnismäßig schwer, oder sogar tödlich ablaufen können(16).

Da häufig mehrere Sensibilisierungen gegenüber verschiedene Nussarten auftreten, sollte bei einem positiven Nachweis auch eine Überprüfung auf mögliche andere Nüsse erfolgen, weil Kreuzreaktionen keine Seltenheit sind.

1.7.4.1. Erdnuss:

Die Erdnuss, ist keine Nuss im klassischen Sinne, sie gehört der Gattung der Leguminosen (Hülsenfrüchte) an, zu der im Weiteren noch Sojabohnen, Bohnen, Erbsen und Linsen zählen. Sie zählt zu den häufigsten und wegen ihres hohen Sensibilisierungsgrades, auch zu den gefährlichsten Lebensmittelallergenen(16).

1.7.4.2. Baumnüsse:

Baumnüsse können ähnlich wie Erdnüsse zu schwerwiegenden anaphylaktischen Reaktionen führen. Allergien gegen diese Baumsamen kommen häufig vor und sind in den USA die zweithäufigste Ursache für letal verlaufende Lebensmittelallergien(16). In Deutschland stellen baumnussinduzierte Allergien die am häufigsten beobachteten Nahrungsmittelallergien dar(19).

Prinzipiell treten neben den Kreuzreaktionen auch isolierte Sensibilisierungen auf. Oft besteht auch eine simultane Allergie gegenüber der Erdnuss(16).

1.7.5. Diagnostik:

Das wichtigste Diagnosetool in der Bestimmung von nahrungsmittelinduzierten Allergien ist eine genaue Anamnese. Hiermit können auslösende Allergene von Sofortreaktionen, nach der Ingestion von Nahrung, meistens schnell bestimmt werden.

Die Identifikation des ursprünglichen Allergens, gestaltet sich bei Spätreaktionen deutlich schwieriger, da die Nahrungsaufnahme in diesem Fall 12 bis 24 Stunden zurückliegen kann(2).

Eine in Labordiagnostik, zur Überprüfung des spezifischen Serum-IgEs weist lediglich auf eine Sensibilisierung hin. Unter keinen Umständen ersetzt sie den Nachweis einer klinischen Reaktion.

Als Hauttestungen zum Nachweis des auslösenden Nahrungsmittelallergens stehen Pricktest und APT zur Verfügung. Die Haut-Prick-Testung wird entweder mit direkter Nahrung, oder mit aufbereiteten Extrakten, der häufigsten Allergene, absolviert. Eine Alterslimitation des Pricktests besteht nicht(2).

Die Durchführung des APT sieht eine Fixierung des vermuteten Nahrungsmittelallergens am Rücken des betroffenen Kindes für die Dauer von 48 Stunden vor.

Dazu wird das Allergen auf ein spezielles Papier aufgetragen und unter einer verschlossenen Kammer am Rücken festgeklebt. Die Beurteilung erfolgt 24 Stunden nach Abnahme und sollte Allergien und Irritation differenzieren. Ein positiver Allergiebefund liegt vor, wenn eine ungleichmäßige Begrenzung, ein stark gerötetes Areal, sowie eine knotige Ekzemreaktion bestehen(20).

In Anbetracht eines großen zusätzlichen Zeitaufwands und gleichzeitig begrenztem Informationsgewinn, besteht derzeit keine Empfehlung zur Durchführung von APTs in der Standarddiagnostik(21).

Bei einem Anhaltspunkt auf das auslösende Allergen, ist die Durchführung einer Eliminationsdiät indiziert. Diese sieht eine strikte Vermeidung des vermuteten Nahrungsmittelallergens vor und ist vor allem bei einer vorstehenden oralen Provokation empfohlen. Falls kein hinreichender Verdacht auf das Triggerallergen besteht, sollte vor einer geplanten Provokationstestung eine oligo-allergene Diät stattfinden(2).

Die orale Provokation gilt als Goldstandard in der Diagnostik nahrungsmittelinduzierter Allergien und sollte sowohl doppelblind, als auch placebokontrolliert erfolgen. Ziel der Provokationstestung sind einerseits der sichere Nachweis des auslösenden Nahrungsmittelallergens und andererseits die Bestätigung, dass weitere Nahrungsmittel nicht ursächlich für eine allergische Symptomatik sind und somit in Zukunft wieder vorbehaltlos verzehrt werden können(2).

1.8. Insektengiftallergie:

So gut wie jeder Mensch wird einmal im Leben, unabhängig von seinem Alter, von einem Hautflügler gestochen. Insektengift wird beim Stichevent von sozialen Hymenopteren (Hautflüglern) injiziert, zu denen vor allem die Familien der Apidae (Bienen, Hummeln) und der Vespinae (Wespen, Hornissen) gehören(6).

In Europa zeigen sich Bienen und Wespen für ein Gros der Insektenstiche verantwortlich, während Attacken von Hornissen, oder gar Hummeln verhältnismäßig selten verzeichnet werden(1). Charakteristisch für einen Bienenstich, ist das Zurücklassen des Stachels, mit angehängter Giftblase nach stattgefundener Stichsensation. Zusätzlich kommt es nach einem Bienenstich zu einer zentralen Gewebsschwellung bei gleichzeitiger Rötung. Dieser Effekt beruht auf der hämolytischen Komponente des toxischen Stoffes Mellitin, der in Bienengift reichlich vorhanden ist (siehe Tabelle 12).

Ein Hauptunterscheidungsmerkmal zwischen Bienen- und Wespenstichverletzungen ist, dass Wespen ihren Stachel nicht in der Haut des Opfers belassen und somit mehrmals hintereinander stechen können(1).

In Amerika und Australien gibt es zudem verschiedene Ameisenarten, die auch zur Gattung der Hymenopteren gehören und durch ihr Gift ebenfalls systemische allergische Reaktionen hervorrufen können(6).

Stiche von Insekten die nicht der Ordnung der Hymenopteren zugehören, wie von Moskitos, Bremsen, Barmücken, Bettwanzen oder Flöhe, führen sehr selten zu generalisierten allergischen Immunantworten. Die allergischen Reaktionen entstehen in diesen Fällen nicht auf Gift, sondern auf Proteinbestandteile im Speichel der Insekten(22).

1.8.1. Unterscheidung toxischer und allergischer Reaktionen auf Insektenstiche:

Generell werden Reaktionen auf Insektenstichverletzungen in toxische und allergische Antworten gegliedert. Toxische Antworten kommen viel seltener vor und entwickeln sich erst nach einer großen Anzahl an Stichen durch die gesammelte Toxinwirkung auf den Organismus. Die klinische Manifestation reicht von neurotoxischen Symptomen und Hämolyse bis zu Multiorganversagen.

Für Kinder gilt eine Anzahl von hundert bis zweihundert Stichen als lebensbedrohlich, bei Erwachsenen sind mehrere hundert bis eintausend Stiche potentiell letal(1).

Allergische Reaktionen auf Insektenstiche hingegen setzen eine bereits erfolgte Sensibilisierung gegen das Gift des jeweiligen Hautflüglers, beziehungsweise dessen Komponenten voraus. Die klinische Symptomatik reicht von einer intensivierten Lokalreaktion bis zu einer generalisierten allergischen Immunantwort und im schlimmsten Fall zum anaphylaktischen Schock.

Die Schmerzempfindung und das Ausmaß der allergischen Reaktion korreliert mit der Verweildauer des Stachels in der Haut und der Anzahl der erfolgten Stiche. Bei noch vorhandenem Stachel in der Haut ist es deshalb wichtig, die schnellstmögliche Beseitigung durch seitliches Auskratzen (mit Pinzette, Kreditkarte oder Fingernagel) durchzuführen. Hierbei muss vor allem bei Allergikerinnen und Allergikern darauf geachtet werden, dass die Giftblase nicht durch falsche Entfernung zusätzlich ausgepresst wird(1).

Die folgenden Kapitel konzentrieren sich auf die Familie der Apidae und der Vespidae, die beide der Ordnung der Hymenopteren zugehörig sind und sich gemeinsam für über 99% der insektengiftinduzierten Anaphylaxien, verantwortlich zeigen(6).

1.8.2. Apidae – echte Bienen:

Die domestizierte Honigbiene ist die wichtigste Vertreterin der sogenannten echten Bienen, Apidae (siehe Abbildung 2). Sie zählen zu den wichtigsten Bestäubern und Honigproduzenten und werden zu diesem Zweck weltweit von Menschen gezüchtet. Im Unterschied zu Wespen oder Hummeln, bei denen nur die Königin überwintert, überlebt der ganze Bienenstock die kalten Wintermonate. Deshalb können Bienenstiche vereinzelt auch an sonnigen Wintertagen vorkommen. Die Stichattacken häufen sich jedoch im Frühling und im Frühsommer.

Ein besonders hohes Expositionsrisiko besteht in der Nähe von Bienenstöcken, beim Barfußgehen auf der Wiese und beim Gartenarbeiten. Charakteristisch für den Bienenstich ist, dass der Stachel gewöhnlich in der Haut verweilt(6).

Hummeln gehören ebenfalls der Familie der Apidae an und bauen ihre Nester in der Erde. Äußerlich unterscheiden sie sich vor allem durch die Größe und die Behaarung von Bienen. Nach einem Hummelstich kommt es in der Regel nicht zu einem Zurückbleiben des Stachels in der Haut(6).

Hummeln werden vermehrt in Gewächshäusern (v.A. in Holland) als Bestäuber eingesetzt und gelten, im Vergleich zu anderen Hymenopteren, als nichtaggressive Insekten. In den Glashäusern kommt es im Vergleich zur freien Natur zu häufigeren Stichverletzungen der dortigen Arbeiter. Diese haben auch anaphylaktische Reaktionen zur Folge gehabt(23).

1.8.3. Vespidae – Faltenwespen:

Zu der Familie der Faltenwespen zählen die Unterfamilien der echten Wespen (Vespinae) und die Feldwespen (Polistinae). Die Namensgebung beruht auf der in Ruhelage längsgefalteten Flügel der Insekten. Während im Unterschied zu Bienenvölkern, nur die Königin den Winter überdauert, erreicht das Faltenwespenvolk die maximale Größe in den Sommermonaten. Die Stiche häufen sich auch deswegen im Sommer und im Herbst. In der Regel ist kein Stachel in der Haut nachweisbar, außer die Wespe wurde während des Stiches zerquetscht. Faltenwespen bauen ihre Nester für gewöhnlich unter Dächern, am Dachboden, unterhalb von Fensterläden oder unter der Erde(6).

Im Gegensatz zu den Apidae siedeln sich Vespidae sehr häufig in urbanen Gegenden an. Durch die Vorliebe der Wespen für zubereitete Speisen stellt das Essen im Freien, vor allem in den Sommermonaten, ein erhöhtes Risiko für Allergikerinnen und Allergiker da. Ein hohes Expositionsrisiko herrscht in Obstgärten, in der Nähe von Fallobst, bei Mülltonnen und in unmittelbarer Nähe ihrer Nester(6).

Zur Gattung der Vespidae zählen auch die Dolichovespula, die Hornissen. Diese Untergruppe baut ihre Nester vorwiegend über der Erde, insbesondere in Baumkronen oder in Dachgeschossen.

Da die Dolichovespula für gewöhnlich nicht von humanem Essen angelockt werden, kommt es selten zu Stichen. Falls doch, ereignen sich diese in unmittelbarer Nähe zum Nest der Hornissen(6).

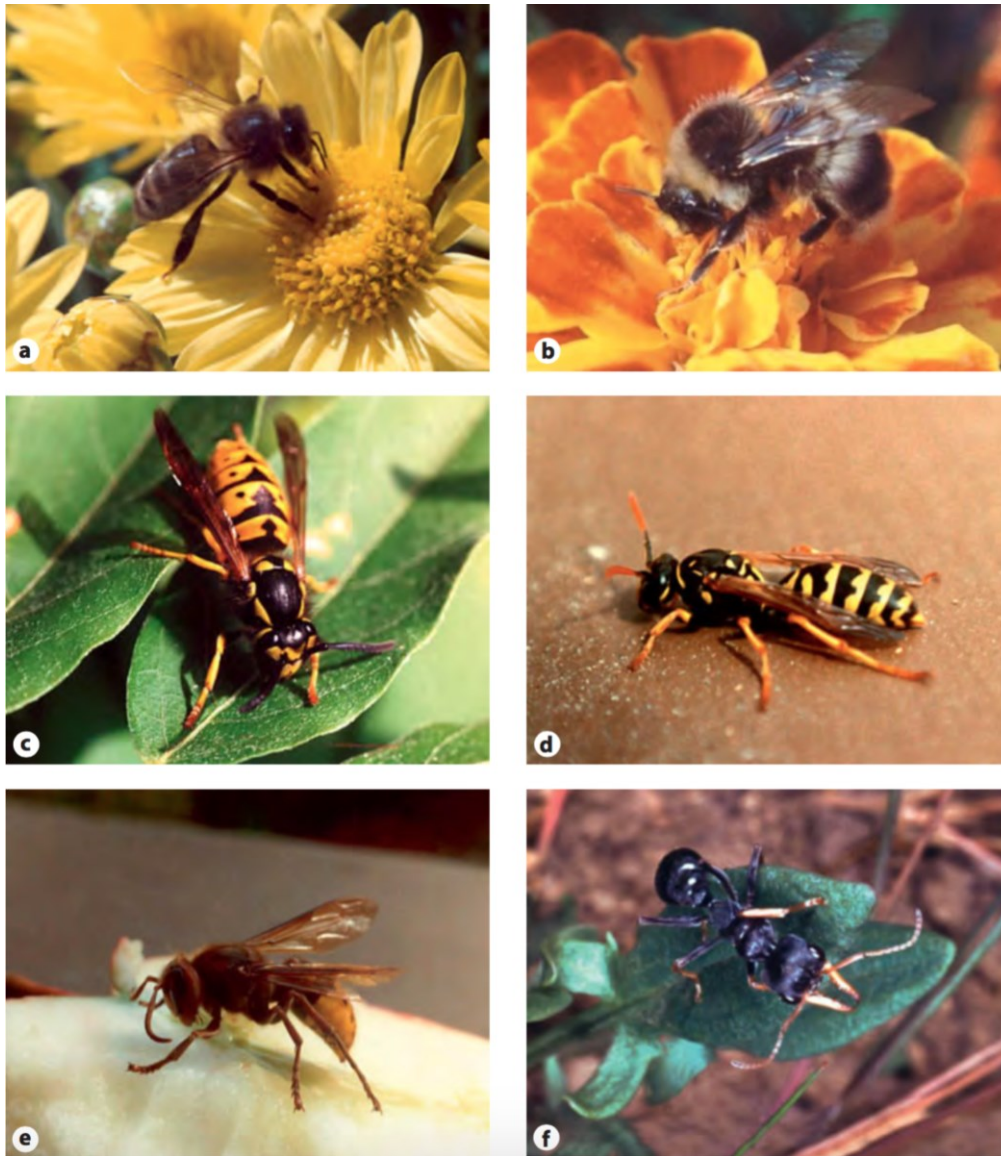


Abbildung 2 Die unterschiedlichen Hautflügler- Gattungen (6)

Die unterschiedlichen Hymenopteren-Arten, die sich verantwortlich für die Entstehung von anaphylaktischen Reaktionen zeigen. (a) Honigbiene (*Apis mellifera*), (b) Hummel (*Bombus*), (c) „Yellow Jacket“ Wespe (*Vespa*), (d) Faltenwespe (*Polistes gallicus*), (e) Hornisse (*Vespa crabro*), (f) „Jack Jumper Ameise“ (*Myrmecia pilosula*)

1.8.4. Klinische Symptomatik:

In den meisten Fällen kommt es nach einem Stich durch einen Hautflügler zu einer schmerzhaften Rötung und gleichzeitigen Schwellung des umliegenden Gewebes. Dieser Gewebsdefekt bildet sich für gewöhnlich in den nächsten 24 Stunden völlig zurück. Verstärkte Lokalreaktionen nach einer Stichsensation im Kindesalter sind charakterisiert durch eine umfassende lokale Schwellung mit einem Durchmesser von über 10 cm. Weitere Kriterien sind ein Bestehen der Schwellung über 24 Stunden, sowie die Ausweitung auf zwei der Einstichstelle angrenzende Gelenke(1).

Bei systemischen allergischen Reaktionen nach Hymenopterenstichen handelt es sich um Typ I Allergien des Soforttyps. Die klinische Manifestation reicht von milder Symptomatik bis zur lebensbedrohlichen Maximalvariante, dem anaphylaktischen Schock. Erste Warnsymptome sind vor allem ein palmar, sowie plantar betonter Pruritus, der sich auch auf die Ohren ausbreiten kann. Dieser Symptomatik sollte nach einem erfolgten Insektenstich unbedingt eine besondere Beachtung zukommen, da sie häufig ein Vorbote einer sich entwickelnden systemischen Reaktion sein kann(1).

Allergische Allgemeinreaktionen entwickeln sich in der Regel nach erfolgtem Stich, innerhalb von Minuten bis zu einer halben Stunde. Dieses Zeitintervall ist üblicherweise kürzer als bei der nahrungsmittel- und der medikamenteninduzierten Anaphylaxie(6).

1.8.5. Diagnostik bei Insektengiftallergien:

Die zentrale Komponente in der Diagnostik von insektengiftassoziierten Allergien ist die Anamnese. Durch eine gründlich durchgeführte Anamnese kann man Informationen über die Hautflüglergattung, sowie die zeitliche Abfolge der Immunreaktion und der begleitenden Symptomatik, erhalten. So findet man bei Bienenstichen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einen in der Cutis steckengebliebenen Stachel(1).

Nach der Erhebung der Anamnese wird auf eine Sensibilisierung gegenüber Hymenoptergiften getestet. Bei Kindern wird mittels eines Pricktests (0,01-100 µg des aufgearbeiteten Gifts) auf solche Sensibilisierungen geprüft.

Hierbei wird der Umfang der Quaddel nach Applikation mit dem Insektentoxikum gemessen: Ein Durchmesser von kleiner als 3 mm ist als „sensibilisiert“ einzuordnen, ein Durchmesser größer als 3 mm als „stark sensibilisiert“ zu betrachten(1).

Die Feststellung von spezifischen IgE-Antikörpern gegen Gifte von Hautflüglern gilt als weniger sensitiv als die Prick Hauttestung. Sie wird vor allem bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten unter 4 Jahren, Betroffenen mit Hauterkrankungen und Personen mit Hautbedingungen, die das Ergebnis einer Testung verfälschen könnten, eingesetzt(24). Von einer Intrakutan-Testung bei Kindern wird, aufgrund des größeren Schmerzreizes, normalerweise abgesehen, es sei denn Prick Hauttestung und IgE-Bestimmung widersprechen sich(1).

1.9. Medikamenteninduzierte Allergien:

1.9.1. Klassifikation:

Löst die Einnahme eines spezifischen Medikaments eine darauffolgende Krankheitssymptomatik aus, so wird das unter dem Begriff „Unverträglichkeit“ zusammengefasst. Bis zu 80% dieser Symptome sind absehbar und der pharmakologischen Toxizität der jeweiligen Substanz geschuldet. Paradebeispiele für Unverträglichkeiten sind Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Medikamenten. Aber auch die sedierenden Eigenschaften von H1- Antihistaminika der ersten Generation, zählen zu ebenjenen Unverträglichkeiten.

„**Arzneimittelintoxikationen**“ sind Folgen von fehlerhafter Einnahme, Abhängigkeit oder mangelhafter Metabolisierung beziehungsweise Elimination einer bestimmten Substanz.

„**Überempfindlichkeitsreaktionen**“ gegenüber verschiedene Substanzklassen sind dagegen charakterisiert durch eine abweichende unvorhersehbare Wirkweise, die nur bei disponierten Patientinnen und Patienten vorkommt. Sie verlaufen meist schwerwiegender und können mitunter letale Folgen haben. Eingeteilt wird die Überempfindlichkeit gegenüber Medikamenten in drei Kategorien: Intoleranz, Idiosynkrasie und Allergie(1).

Die **Intoleranz** lässt keine allergische Wirkweise erkennen. Eine spezifische Symptomatik bestimmter Substanzgruppen tritt bereits bei minimalen Konzentrationen auf, die in der Regel gut vertragen werden.

Der Begriff **Idiosynkrasie** beschreibt eine meist angeborene Überempfindlichkeitsreaktion, gegenüber verschiedenen Stoffen, die sich in der klinischen Symptomatik von der eigentlichen Pharmakologie der betreffenden Substanz differenziert. Die idiosynkratische Reaktion kann sich schon bei Erstkontakt mit einem bestimmten Pharmakon ereignen. Auch ihr liegt kein allergischer, beziehungsweise immunologischer Mechanismus zu Grunde.

Allergien hingegen basieren auf immunologischen Wirkweisen.

Pseudoallergien sind Reaktionen, die eine allergische Symptomatik besitzen, jedoch kein immunologisches Korrelat aufweisen. Hierzu gehören auch die sogenannten anaphylaktoiden Reaktionen, anaphylaktische Reaktionen die nicht IgE-vermittelt sind(1).

1.9.2. Risikofaktoren:

Eine Unverträglichkeitsreaktion auf pharmakologische Substanzgruppen kann durch viele verschiedene Komponenten getriggert werden.

Ein wichtiger medikamentenabhängiger Faktor ist die Applikationsart des Pharmakons.

Das Risiko eine Sensibilisierung zu entwickeln, steigt von der peroralen Zufuhr über die intravenöse, intramuskuläre, und subkutane Injektion, bis zur transdermalen

Verabreichungsform. Weitere arzneimittelgebundene Faktoren, sind die Menge an Medikamenten, die Dosierung, die Dauer der Therapie, die Häufigkeit der Verabreichung, sowie das Molekulargewicht(1).

Zusätzliche Kriterien sind das Geschlecht und das Alter einer jeweiligen Person. So sind Frauen und Personen im Alter zwischen 20 und 49 Jahren vermehrt von

Unverträglichkeiten gegenüber speziellen Medikamenten betroffen. Eine erhöhte Ausprägung, beziehungsweise Letalität dieser Reaktionen wird vor allem bei älteren

Patientinnen und Patienten beobachtet. Als Ursache gilt die erhöhte

Medikamenteneinnahme (Dauermedikation), im Zusammenhang mit einer Einschränkung der hepatischen und renalen Ausscheidung. Diese Gegebenheiten werden als

patientengebundene Faktoren bezeichnet. Pädiatrische Patientinnen und Patienten

tendieren hingegen vergleichsweise selten zur Ausbildung von

Unverträglichkeitsreaktionen(1).

Im Gegensatz zu zuvor beschriebenen immunologischen Zustandsbildern (Nahrungsmittel-

und Insektengiftallergie), haben eine atopische Konstitution und eine familiäre Häufung

bei medikamenteninduzierten Allergien im Kindesalter keinen Einfluss. Bestimmte

genetische Prädispositionen können hingegen die Wahrscheinlichkeit einer

Arzneimittelallergie vergrößern(25).

1.9.3. Ätiologie:

Allergische Sofortreaktionen sind von der Existenz von IgE-Antikörpern abhängig.

Aufgrund der häufig zu kleinen Molekulargröße von Arzneimitteln, können sie nicht von

IgE-Antikörpern gebunden werden. Erst die Kopplung an bestimmte Protein-

Trägersubstanzen kann diese IgE-Bindung an den Hapten-Carrier-Komplexe ermöglichen.

Hierzu ist eine gewisse Reaktionsfreudigkeit der beteiligten Moleküle, der sogenannten Haptene, notwendig. Ein prominenter Vertreter aus der Gruppe der Haptene ist das Antibiotikum Penicillin(2).

Haptene die erst im Rahmen der in vivo Metabolisierung entstehen werden als Prohaptene bezeichnet. Sie stellen eine bedeutende Problematik in der IgE-Diagnostik allergisch bedingter Reaktionen auf Arzneimittel dar, weil diese Prohaptene nur bedingt als Testsubstanz vorhanden sind. Ein bekanntes Prohaptene ist das Antibiotikum Sulfamethoxazol(2).

IgE-Reaktionen werden entweder auf die Kernstrukturen einer Substanzgruppe oder auf die Seitenketten beobachtet(26). Reaktionen die sich gegen Kernstrukturen richten, sind im Allgemeinen mit einer hohen Kreuzreaktivität innerhalb einer bestimmten Arzneimittelgruppe vergesellschaftet. Immunologische Antworten auf die Seitenketten erfolgen selektiv bei der Bindung mit dem vermuteten Medikament oder Stoffen mit einer ähnlichen chemischen Zusammensetzung. Aufgrund dessen sollte bei Verdacht auf eine Allergie gegen β -Laktam-Antibiotika, zusätzlich eine Abklärung hinsichtlich Benzyl-Penicillin und seiner Zwischenprodukte erfolgen(2).

Die Rate an Kreuzreaktionen gegen Cephalosporine der ersten Generation bei Personen mit Penicillin-Allergie, befindet sich zwischen 17 bis 67%. Sie zeigt gegenüber Wirkstoffen einer höheren Generation jedoch eine eindeutige Abnahme(27).

1.9.4. Klinik:

Die medikamenteninduzierten Reaktionen gliedern sich, wie die zuvor beschriebenen Allergien, in Soforttyp-Reaktionen (Beginn innerhalb einer Stunde), sowie Spätphase-Reaktionen (Beginn nach sechs Stunden, bis einige Tage nach Arzneimittelgabe).

Sofortphase-Reaktionen sind IgE-abhängig und gehen, je nach Schwere, mit der typischen klinischen Anaphylaxie-Symptomatik einher (siehe Tabelle 3).

Die Klinik von verspäteten Immunantworten gilt als durchaus variabel. Reaktionen laufen in der Regel deutlich abgeschwächer ab und präsentieren sich klinisch als Urtikaria, oder dem für Arzneimittelreaktionen typischen makulopapulösen Hautexanthem(2).

Diese Effloreszenz imponiert in der Regel stammbetont, mit konfluierenden, ausgedehnten Maculae, die häufig von einem Pruritus begleitet sind (siehe Abbildung 3). Ansonsten zeigen sich die pädiatrischen Patientinnen und Patienten zumeist ohne eine weitere einschränkende Krankheitssymptomatik oder Abgeschlagenheitsgefühl. Spätphasereaktionen beginnen am häufigsten um den neunten Tag nach Beginn der medikamentösen Behandlung(2).



Abbildung 3 Arzneimittelexanthem (2)

Virusexantheme besitzen in diesem Zusammenhang eine differentialdiagnostische Relevanz, da sie häufiger als Arzneimittelexantheme vorkommen und sich makroskopisch gleichen.

Eine arzneimittelinduzierte Serumkrankheit ist charakterisiert durch die akute Zustandsverschlechterung bei verspäteten Medikamentenreaktionen mit begleitendem Fieber und Gelenksbeteiligung. Die Hauteffloreszenzen präsentieren sich bei diesem Krankheitsbild stammbetont, mit gegebenenfalls dunklen Arealen innerhalb der Maculae. Zusätzlich kann es zu einer generalisierten Lymphknotenschwellung, sowie einer peripheren Eosinophilie kommen(2).

Weitere potentiell schwerwiegendere, jedoch seltene medikamenteninduzierte Reaktionen, sind das DRESS Syndrom (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) und mukokutane Reaktionen.

Die toxische epidermale Nekrolyse, sowie das Stevens Johnson Syndrom sind medikamenteninduzierte, allergische Maximalvarianten, die eine intensivmedizinische Betreuung erfordern. Diese Symptomenkomplexe sind äußerst rar und treten bevorzugt im Erwachsenenalter auf(2).

1.9.5. Diagnostik:

Eine genaue Anamnese gilt als wichtiges Diagnosetool, da etwaige folgende Diagnostik, wie in-vitro und in-vivo Testungen, maßgeblich von dem Anamnese Ergebnis abhängen.

Das Anamnesegespräch sollte folgende Thematiken beinhalten (28):

- Die zeitliche Entwicklung ab dem Start der Medikamentenapplikation bis zur Entstehung einer klinischen Symptomatik (Exanthem)
- Die genaue Erfragung und Inspektion der Morphologie der Hauteffloreszenz
- Eine gleichzeitig bestehende Begleitmedikation
- Vorbekannten Kontakt mit dem selben Medikament, sowie mit Stoffen der gleichen Substanzgruppe
- Fragestellung nach der eigentlichen Grunderkrankung

1.9.5.1. Erfassung von Soforttypreaktionen:

Zur Evaluation von Reaktionen vom Soforttyp können kutane Testungen, in Form von Prick-Test und Intrakutan-Test, verwendet werden. Die Durchführung sollte vier bis sechs Monate, nach der eigentlichen Reaktion stattfinden, da in dieser Zeit ein Abnehmen der IgE-Antwort ermittelt wurde. Bei kleineren Kindern wird häufig, trotz der höheren Sensitivität des Intrakutan-Tests, auf die Durchführung verzichtet, da diese Variante mit mehreren Nebenwirkungen einhergeht und viel schmerzbehafteter ist als die Pricktestung. Eine diagnosesichernde Maßnahme stellt die direkte Provokation mittels Arzneimittel dar. Sie sollte jedoch nur in einem klinischen Setting erfolgen und wird mit einem Tausendstel der ursprünglichen Dosierung eingeleitet. Eine Erhöhung der Anfangsdosierung erfolgt danach halbstündlich bis stündlich. Diese Art der Diagnostik ist jedoch, angesichts der hervorragenden Sensitivität und Spezifität der kutanen Testungen, nur bei zweifelhaften, oder negativen Ergebnissen angezeigt(2).

1.9.5.2. Erfassung von Spättypreaktionen:

Die Bewertung einer Spätphase Reaktion erfolgt mittels Intrakutan-Test und Epikutantestung. Eine Ablesung wird bei der Intrakutan Variante nach 48 und 72 Stunden und gegebenenfalls erneut nach 96 Stunden vorgenommen. Es wird auf Rötungen, Verhärtungen, sowie ekzematöse Hautveränderungen geachtet.

Die Diagnostik mittels epikutaner Testung wird bei intakter Haut am Rücken angebracht und verbleibt dort in der Regel für 48 Stunden. Eine erste Evaluation sollte nach diesen 48 Stunden stattfinden, eine zweite Begutachtung nach weiteren 24 Stunden.

Die direkte Provokation mittels Medikamenten kann auch bei verzögerten Reaktionen zur Diagnosesicherung beitragen. Diese Methode sollte ebenfalls nur unter stationärer Überwachung durchgeführt werden und erfordert einige Stunden nach der Testung eine weitere Beobachtung(2).

1.10. Pharmakotherapie:

Der Symptomenkomplex Anaphylaxie ist die Maximalvariante einer akut lebensbedrohlichen allergischen Reaktion. Aufgrund des plötzlichen Einsetzens und der oftmals raschen Entwicklung der Symptomatik, ist die Kenntnis über die Handhabung der Reaktion für sowohl Ärzte, als auch Patientinnen und Patienten zwingend notwendig.

Die akute Therapie besteht neben der Applikation von Medikamenten, auch in Allgemeinmaßnahmen wie Positionierung des Betroffenen, Anlage eines intravenösen Katethers, Hilferuf, sowie der Beruhigung der Person. Die unmittelbare Behandlung richtet sich nach der Intensität der Reaktion, die bekanntlich in Schweregrade eingeteilt wird (siehe Tabelle 3).

Essentiell ist die möglichst schnelle Diagnosefindung, „Anaphylaxie“ und das Erwägen potentieller Differentialdiagnosen. In der Akutphase handelt es sich um eine klinische Diagnose, bei der laborchemische Testungen nicht von Nutzen sind(6).

Epinephrin ist das essentielle Pharmakon bei der medikamentösen Therapie der Typ 1 Überempfindlichkeitsreaktionen. In der Regel erfolgt die Applikation zuerst intramuskulär. Beim Ausbleiben einer Besserung und in schweren Fällen sollte die Gabe intravenös erfolgen. Epinephrin Autoinjektoren können, zur intramuskulären Einmalapplikation, von Patientinnen und Patienten selbst verwendet werden.

Eine Glukokortikoidtherapie wird vor allem zur Unterbindung von sich ausdehnenden Reaktionen und biphasischen Verläufen eingeleitet. In der Therapie von akuten Reaktionen spielen Glukocorticoide eine untergeordnete Rolle(6).

H1-Antihistaminika können in der Akutbehandlung von milden anaphylaktischen Ereignissen eingesetzt werden. Die Verabreichung sollte wenn möglich intravenös erfolgen.

Ein weiterer Kernpunkt im Anaphylaxie-Management ist die Flüssigkeitssubstitution. Während zu Beginn der Überempfindlichkeitsreaktion ein Volumersatz mittels kristalloiden Lösungen stattfinden sollte, sind beim schwerwiegenden anaphylaktischen Schock kolloidale Infusionslösungen indiziert(6).

Patientinnen und Patienten die eine anaphylaktische Episode erlebt haben müssen sorgfältig untersucht werden und sollten in Bezug auf das auslösende Agens allergiediagnostisch abgeklärt werden. Im Falle von eindeutigen IgE-vermittelten Anaphylaxien, stehen SIT für einige auslösende Allergene zur Verfügung, wie beispielsweise bei insektengiftinduzierten Allergien(6).

Betroffene sollten bewusst im Umgang mit dem Epinephrin-Autoinjektor und der weiteren Notfallmedikation geschult werden und lernen wie man sich in solchen Situationen verhält. Eigens dafür wurden Ausbildungsprogramme für Betroffene und deren Angehörige initiiert.

1.10.1. Epinephrin (Adrenalin):

Eine möglichst rasche Epinephrin-Applikation bei dem Symptomenkomplex Anaphylaxie, ist die first-line Therapie der Wahl. Die lebensrettende Wirkung beruht auf der alpha-1 adrenergen Vasokonstriktion in den meisten Organsystemen, die einer Hypotension sowie einem Schock entgegenwirkt. Zeitgleich besteht auch eine beta-2-medierte bronchodilatatorische Wirkkomponente, die zu einer Entlastung der Larynxobstruktion und zu einer Schleimhautabschwellung führt(29).

Während Epinephrin bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten, sowie gesunden Individuen gut verträglich ist, können bei älteren Personen mit vorbekannten Herz-Kreislaufkrankungen Probleme auftreten. Das Nebenwirkungsprofil umfasst neben einem schnell ansteigenden Blutdruck, Tachykardie, Kopfschmerzen und Schwindel schlimmstenfalls Herzrhythmusstörungen und die Ausbildung eines Lungenödems.

Diese Nebenwirkungen werden vor allem bei intravenöser Applikation und Epinephrin-Überdosierungen beobachtet(6).

Die Initialdosis bei Kindern beträgt 0.01 mg/ kg und kann bei Bedarf bis zu maximal 0.3 mg erhöht werden. Im Erwachsenenalter sollte die Adrenalin Therapie mit maximal 0.5 mg eingeleitet werden (siehe Tabelle 7)(6).

Empfohlen ist die intramuskuläre Gabe in die Außenseite des Oberschenkels. Bei der intravenösen Therapie wird hingegen das vermehrte Auftreten von kardialen Nebenwirkungen beobachtet. Die subkutane Applikation von Epinephrin ist aufgrund von mangelnder Resorption und protrahiertem Eintritt nicht mehr erwünscht. Bei anhaltender klinischer Symptomatik kann die Adrenalininjektion in Abständen von 5-10 Minuten wiederholt werden(8).

Besonders bei instabilen Patientinnen und Patienten, beziehungsweise Grad III und IV Reaktionen (siehe Tabelle 3) mit drohender Kreislauf- oder Ateminsuffizienz, sollte eine intravenöse Gabe erfolgen(6).

Hierzu muss das Epinephrin 1:10 verdünnt werden, um kardialen Nebenwirkungen wie Hypertonie, Herzrhythmusstörungen und Myokardischämien zu verhindern(1).

Eine weitere wirkungsvolle Möglichkeit, der intravenösen Therapie ist die Verabreichung mittels Dauerinfusion mit circa 0,05 µg/kg/min Epinephrin. Bei bestehendem Larynxödem und Bronchospasmus kann zusätzlich zur bereits erfolgten intramuskulären Adrenalininjektion eine inhalative Applikation vorgenommen werden. Die Gabe sollte zusammen mit O₂ via Atemmaske erfolgen, ersetzt jedoch keineswegs die intravenöse Adrenalintherapie(8).

1.10.2. Glukokortikoide:

Aufgrund des vergleichsweise langen Wirkungseintritts von 30 Minuten bis zu einigen Stunden spielen Glukokortikoide eine nebensächliche Rolle, in der Akuttherapie der Anaphylaxie. Da die Wirkung sich erst protrahiert einstellt, sind Glukokortikoide effektiv bei verzögerten und biphasischen anaphylaktischen Reaktionen. Eine intravenöse Bolusgabe mit einer Dosierung von 3-5mg/kg (siehe Tabelle 7) sollte angestrebt werden. Falls kein venöser Zugang vorhanden ist, kann die Medikation oral, oder im Kleinkindalter auch rektal verabreicht werden(6,8).

1.10.3. Antihistaminika:

1.10.3.1. H1- Rezeptorantagonisten:

Histamin-Antagonisten haben verglichen mit Epinephrin einen verzögerten Wirkungseintritt, können aber aufgrund ihres geringen Nebenwirkungsprofils und ihrer großen therapeutischen Breite schon im Initialstadium von anaphylaktischen Reaktionen, gegeben werden.

Für die intravenöse Therapie, in der Akuttherapie der Typ-I Überempfindlichkeitsreaktion, eignen sich Antihistamine der ersten Generation (siehe Tabelle 7). Wichtige Vertreter sind Clemastin (0,05 mg/kg/KG) und Dimetinden (0,1mg/kg/KG), die jedoch ZNS-gängig sind und über sedierende Nebenwirkungen verfügen. Bei Überdosierungen werden vermehrt anticholinerge Effekte wie Tachykardie, Erregungszustände, Xerostomie, ein Tonusverlust der Darmmuskulatur, sowie die Erhöhung des intraokularen Drucks mit drohendem Glaukomanfall beobachtet(6,8).

Die H1- Rezeptorantagonisten der zweiten Generation sind im derzeitigen Anaphylaxie-Therapieplan noch nicht vorgesehen.

Zur oralen Medikation einer beginnenden anaphylaktischen Reaktion werden dennoch regelmäßig Präparate der neueren Generationen empfohlen, da sie zusätzlich zu der fehlenden ZNS-Gängigkeit einen rascheren Wirkungseintritt besitzen(6,8).

1.10.3.2.H2- Rezeptorantagonisten:

Die alleinige Gabe von H2- Rezeptorblockern bewirkt nur eine moderate Besserung von allergischen Hautreaktionen. Deshalb und aufgrund von fehlender Evidenz sollte die Applikation nur in Kombination mit H1- Rezeptorantagonisten geschehen(6). Eine additive Verabreichung von H2- Antihistaminika wird bei therapierefraktären und schwerwiegenden anaphylaktischen Reaktionen wegen des günstigen Nebenwirkungsprofils empfohlen(8).

1.10.4. Volumentherapie:

Bei höhergradigen anaphylaktischen Reaktionen die oft mit einer Hypovolämie einhergehen, ist eine rasche Volumensubstitution essentiell. Die Volumentherapie sollte möglichst schnell über großlumige intravenöse Zugänge erfolgen. Falls die Anlage eines peripheren Verweilkatheters -bei schockierten Patientinnen und Patienten nicht durchführbar ist, sollte ein intraossärer Zugang (bevorzugt in die Tibia) erfolgen(8).

Das Vollbild der systemischen anaphylaktischen Reaktion, der anaphylaktische Schock, benötigt innerhalb eines kurzen Zeitintervalls eine große Menge an Flüssigkeit. Initial sollten im Kindesalter 20-40 ml/kg/KG Volumen verabreicht werden (siehe Tabelle 7). Bei Erwachsenen sind anfangs Flüssigkeitsmengen zwischen 0,5 bis 1 Liter empfohlen, die bei Bedarf auf bis zu 2 bis 3 Liter erweitert werden können. Die Volumentherapie sollte mit der Gabe von 0,9%iger NaCl-Lösung begonnen werden. Da bei dieser Art von Flüssigkeitsersatz das zugeführte Volumen nur für kurze Zeit intravasal verweilt, sollte bei erhöhtem Bedarf eine kolloidale Lösung appliziert werden(2,8). Die Gabe von Dextran- und Gelatineinfusionen sind aufgrund ihres Histamin-freisetzenden Potentials, sowie des Risikos selbst anaphylaktische Reaktionen zu triggern, nicht indiziert(8).

Pharmakotherapie für Kinder, Jugendliche und Erwachsene unter ambulanten Bedingungen					
Wirkstoff	Applikationsweg	<15kg KG	15-30kg KG	>30-60kg KG	>60kg KG
Adrenalin	Intramuskulär	0,01 ml/kg KG (1 mg/1ml)	0,01 ml/kg KG (1 mg/1ml)	0,01 ml/kg KG (1 mg/1ml)	0,01 ml/kg KG (1 mg/1ml)
Adrenalin	Autoinjektor i.m.	Siehe i.m.	150µg	300µg	300-600µg
Adrenalin	Inhalativ-Vernebler	2 ml ²	2 ml ²	2 ml ²	2 ml ²
Adrenalin	Intravenös-Bolus ¹	0,1 ml/kg KG (von 1mg/10ml) ¹	0,1 ml/kg KG (von 1mg/10ml) ¹	0,05-0,1 ml/kg KG (von 1mg/10ml) ¹	0,05-0,1 ml/kg KG (von 1mg/10ml) ¹
Dimetinden	Intravenös	1 ml ³	1ml/10kg KG ³ (max. 4ml)	1 Ampulle = 4 ml ³	1-2 Ampullen =4-8 ml ³ (1ml/10 kg KG)
Prednisolon	Intravenös	50 mg	100 mg	250 mg	500-1.000 mg
Salbutamol	Inhalativ	2 Hübe DA per Spacer	2 Hübe DA per Spacer	2-4 Hübe DA per Spacer	2-4 Hübe DA per Spacer
Volumen	Bolus (NaCl 0,9%)	20 ml/kg KG	20 ml/kg KG	10-20 ml/kg KG	10-20 ml/kg KG
Volumen	Infusion (Ringer- Lösung)	1-2 ml/kg KG/min	1-2 ml/kg KG/min	1-2 ml/kg KG/min	1-2 ml/kg KG/min
Sauerstoff	Inhalativ	2-10 l/min	5-12l/min	5-12l/min	5-12l/min

¹ Für die Bolusgabe wird von einer 1mg/ml Adrenalinlösung 1 ml mit 9ml NaCl 0,9% verdünnt (Endkonzentration 0,1mg/ml); ² Für die Inhalation wird die Stammkonzentration verwendet; ³ einer Stammkonzentration von 1mg/ml (1ml=1mg)

Tabelle 7 Pharmakotherapie für Kinder, Jugendliche und Erwachsene unter ambulanten Bedingungen (8)
Pharmakotherapie der Anaphylaxie im ambulanten Setting. Beschrieben sind die gängigsten Notfallmedikamente, mit der jeweiligen Applikationsart, in Bezug auf das Gewicht des Betroffenen.

1.10.5. Notfallset zur Akuttherapie:

Die Verschreibung eines Notfallsets, sollte bei einer vormals durchlebten anaphylaktischen Reaktion, schlecht beherrschbaren Triggerfaktoren und bei Erwachsenen mit Mastozytose erfolgen. Die Zusammenstellung an Medikamenten umfasst meistens einen Epinephrin-Autoinjektor, einen H1- Rezeptorantagonisten und ein Glukokortikoid. Bei Patientinnen und Patienten mit vorbekannten Asthma bronchiale, wird es zusätzlich noch durch einen rapid-acting Beta-2-Agonisten (siehe Tabelle 7,8) ergänzt(8).

Wenn möglich sollte das Notfallset stets von den Betroffenen mitgeführt werden.

Besonders bei Kindern sollten Angehörige und Bezugspersonen Einschulungen für den Umgang mit der Akutmedikation, insbesondere mit dem Adrenalin-Autoinjektor, erhalten.

Bestandteile des „Notfallset zur Soforthilfe“ für Patientinnen und Patienten	
Bestandteil	Applikationsweg und Dosierung
Adrenalin	Autoinjektor zur intramuskulären Applikation, gewichtsadaptiert >15kg: 150 µg Adrenalin >30kg: 300 µg Adrenalin
H1 Antihistaminikum	Nach Patientenalter und –präferenz oral als Flüssigkeit oder (Schmelz-)Tablette. Die zugelassene Tagesdosis des jeweiligen Antihistaminikums kann als Einzeldosis empfohlen werden. Bei Dimetinden-Tropfen kann analog eine gewichtsadaptierte Dosierung der i.v.-Formulierung als oral einzunehmende Dosis empfohlen werden
Glukokortikoid	Nach Patientenalter und –präferenz rektal oder oral (als Flüssigkeit oder Tablette) mit 50-100 mg Prednisolonäquivalent
Optional	Bei bekanntem Asthma bronchiale: β 2-Adrenozeptoragonist Bei zu erwartender Obstruktion der Atemwege: inhalatives Adrenalinpräparat mit Sprühkopf für Arzneimittelfläschchen (extra vom Apotheker anfordern)
Hinweis:	Ein Notfallset zur Soforthilfe soll eine schriftliche Anleitung zur Anwendung der Bestandteile enthalten (z.B. Anaphylaxie-Pass und/oder Anaphylaxie –Notfallplan)

Tabelle 8 Bestandteile des „Notfallset zur Soforthilfe“ für Patientinnen und Patienten (8) Die Bestandteile des Notfallsets für Patientinnen und Patienten mit systemischen allergischen Reaktionen. Ein gewichtsadaptierter Adrenalin-Autoinjektor, ein H1 Antihistaminikum, sowie ein Glukokortikoid sollten in jedem Notfallset vorhanden sein. Die Verordnung eines β 2-Adrenozeptoragonisten, sowie eines inhalativen Adrenalinpräparats ist bei bekannten Vorerkrankungen, beziehungsweise obstruktiver Symptomatik empfohlen.

Derzeit befinden sich mehrere verschiedene Modelle des Epinephrin-Autoinjektors, in unterschiedlichen Dosierungen, am Markt. Für Kinder mit einem Körpergewicht zwischen 15 bis 30 kg wird die Dosierung mit 150 µg gewählt.

Pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht über 30 kg, sowie Erwachsene erhalten eine Einzeldosis von 300 µg zur einmaligen intramuskulären Applikation.

Bei der Ausstellung eines solchen Autoinjektors sollte eine genaue Unterweisung mittels Pen ohne Nadel erfolgen, um in Zukunft selbst anaphylaktische Episoden erstversorgen zu können(8).

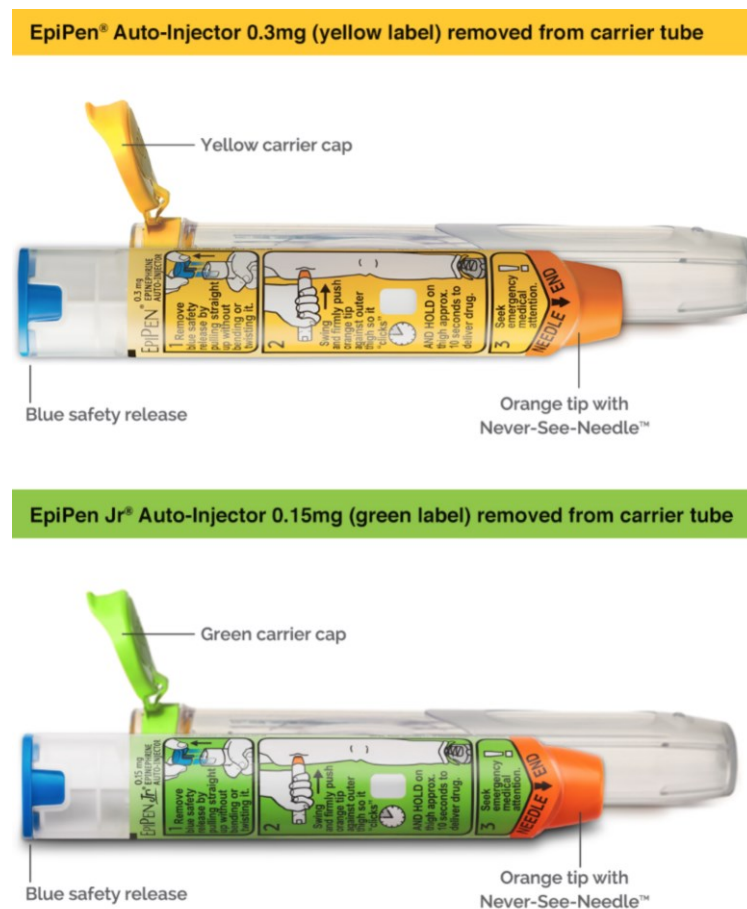


Abbildung 4 EpiPen-Autoinjektor (30) Die derzeit in Österreich gängigsten Adrenalin-Autoinjektoren (EpiPen® und EpiPen Jr®), in zwei unterschiedlichen Dosierungen. Die gelbe Variante(0,3 mg) ist für Kinder und Erwachsene über 30 Kilogramm geeignet, die Junior Ausführung des Autoinjektors(0,15 mg) ist für pädiatrische Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 15 und 30 Kilogramm zugelassen.

Das H1- Antihistaminikum im Notfallset sollte dem Alter des Betroffenen angepasst werden. Es stehen dazu Tropfen (Kleinkinder), Schmelztabletten (eventuell ältere Kinder) und Tabletten zur Verfügung. Bei schon vorbekannten Schluckbeschwerden und Larynxödem ist ebenfalls eine Gabe von Tropfen indiziert.

Das Glukokortikoidpräparat wird gleichermaßen nach Patientenalter gewählt. Zur Verfügung stehen im Kleinkindalter eine rektale Verabreichungsform und für ältere Kinder und Erwachsene eine orale -Medikation als Flüssigkeit oder Tablette.

Bei Betroffenen mit Asthma bronchiale in der Vorgeschichte sollte zusätzlich ein β_2 -Rezeptoragonist und gegebenenfalls ein inhalatives Adrenalinpräparat beiliegen(8).

Ein zwingendes Mitführen eines Notfallsets, beziehungsweise eines Epinephrin-Autoinjektors, ist bei bekanntem Auslöser und gleichzeitig gesicherter Trigger-Vermeidung nicht indiziert. Dies ist beispielsweise bei einer bekannten Medikamentenallergie der Fall. Weiters ist nach erfolgter Hyposensibilisierungsbehandlung und dem Mangel an weiteren Risikofaktoren ein obligatorisches Mitnehmen der Notfallmedikation nicht notwendig(8).

Indikationen für die Verordnung eines Adrenalin Autoinjektors:
-Patientinnen und Patienten mit systemischer allergischer Reaktion und Asthma bronchiale (auch ohne Anaphylaxie in der Vorgeschichte)
- Progrediente Schwere der Symptomatik der systemischen allergischen Reaktion
- Vorgeschichte früherer anaphylaktischer Reaktionen gegen nicht sicher vermeidbare Auslöser
- Systemische Allergie auf potente Allergene wie Erdnüsse, Baumnüsse, Sesam
- Hoher Sensibilisierungsgrad, z.B. Patientinnen und Patienten die bereits auf kleinste Mengen des Allergens reagieren
- Erwachsene mit Mastozytose (auch ohne bekannte Anaphylaxie)

Tabelle 9 Indikationen die für die Verordnung eines Epinephrin Autoinjektors sprechen (8)

Die Verordnung von mehr als einem Autoinjektor empfiehlt sich bei einer schwerwiegenden anaphylaktischen Reaktion in der Vorgeschichte, adipösen Patientinnen und Patienten, Mastozytose und einer großen Distanz zu ärztlicher Versorgung. Parallel zur Verschreibung eines Notfallsets sollte immer die Ausstellung eines Anaphylaxie-Passes erfolgen. Dieser sollte neben dem auslösenden Agens vor allem auch die aktuelle Dosierung der im Notfallset enthaltenen Medikation und deren Gebrauch, in Bezug auf den vorliegenden Schweregrad (siehe Tabelle 3) in einer Akutsituation, enthalten(8).

2. Material und Methoden:

Prinzipiell lässt sich diese Arbeit in zwei Teile gliedern. Der erste, allgemeine Teil beschäftigt sich mit dem Entstehen allergischer Erkrankungen im Kindesalter, sowie der zugrundeliegenden Immunologie. Außerdem wird Bezug auf die verschiedenen Überempfindlichkeitsreaktionen, besonders auf die Hypersensibilitätsreaktion Typ-I und auf die Kernthematik der Diplomarbeit, die Anaphylaxie, genommen.

Der zweite, spezielle Teil, thematisiert die multiplen Auslöser (Nahrungsmittel, Insektengift, Arzneimittel) der anaphylaktischen Reaktion und gibt einen Ausblick auf die Diagnostik, die aktuellen Therapie-Guidelines im Kindesalter, sowie den Anaphylaxie-Notfallplan.

Zur Erstellung des allgemeinen Teils wurden vorwiegend Fachwerke aus den Gebieten Kinder- und Jugendheilkunde, Immunologie, Allergologie, Dermatologie und spezieller Pharmakologie eingesetzt. Die Ergebnisse aus dem Ergebnis-Teil fußen auf Suchen, in der Meta-Datenbank PubMed. Mithilfe des kostenlosen Zugangs, über die Medizinische Universität Graz, konnten zahlreiche aktuelle Publikationen eingesehen und verwendet werden.

Während zu Beginn der Arbeit, nach einer für die Diplomarbeit, geeigneten Fachliteratur gesucht wurde, hat die Durchführung der folgenden Suchanfragen von August 2014 bis März 2016 andauert. Dies wurde bewusst so arrangiert, um in der Arbeit die aktuellsten Studienergebnisse verwenden zu können.

Die angewandten Suchbegriffe umfassten vorwiegend „anaphylaxis“, in Assoziation mit „children“, „adolescents“, „pediatric“, „epidemiology“, „allergy“, „allergens“, „hypersensitivity“, „insects“, „hymenoptera“, „sting“, „food“, „peanut“, „symptoms“, „risk factors“, „differential diagnosis“, „guidelines“, „epinephrine“, „management“, „central Europe“, „Austria“, „Germany“.

Daneben werden auch Referenzen der Fachliteratur und der gefundenen Forschungsarbeiten benutzt, um die Ergebnisse der Arbeit zu erweitern.

Es werden lediglich Literatur und Publikationen in Deutsch und Englisch verwendet.

3. Results

3.1. Worin unterscheidet sich die Epidemiologie der Anaphylaxie bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten im Vergleich zu Erwachsenen?

Epidemiologische Unterschiede, bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten, bestehen bezüglich Auslöser (siehe Tabelle 10), Alter (siehe Abbildung 8), Geschlecht (siehe Abbildung 7), und „Ort des Geschehens“ (siehe Abbildung 9).

3.1.1. Anaphylaxie Auslöser im Kindesalter:

Häufigste Trigger im Kindesalter sind Nahrungsmittel (siehe Abbildung 5, Tabelle 11). Bei Kindern und Jugendlichen sind Lebensmittel für mehr als die Hälfte der Anaphylaxie-Fälle verantwortlich(2). Während bei Kleinkindern schwere allergische Reaktionen zumeist von Hühnereiern und Milcheiweiß (Kuhmilch) ausgelöst werden, sind bei Jugendlichen Erdnüsse und Baumnüsse hauptverantwortlich(9).

Nahrungsmittelallergene die eine anaphylaktische Reaktion bedingen können, besitzen dafür auch eine unterschiedliche Potenz. So wurde nachgewiesen, dass Lebensmittel die vor allem bei Kindern häufige Problematiken verursachen, nämlich Hühnereiweiß und Erdnüsse, schon bei minimalen Kontakt zum Vollbild einer Anaphylaxie führen können(9). Es wird außerdem davon ausgegangen, dass das Röstverfahren die Allergiepotenz von Erdnüssen zusätzlich steigert(1).

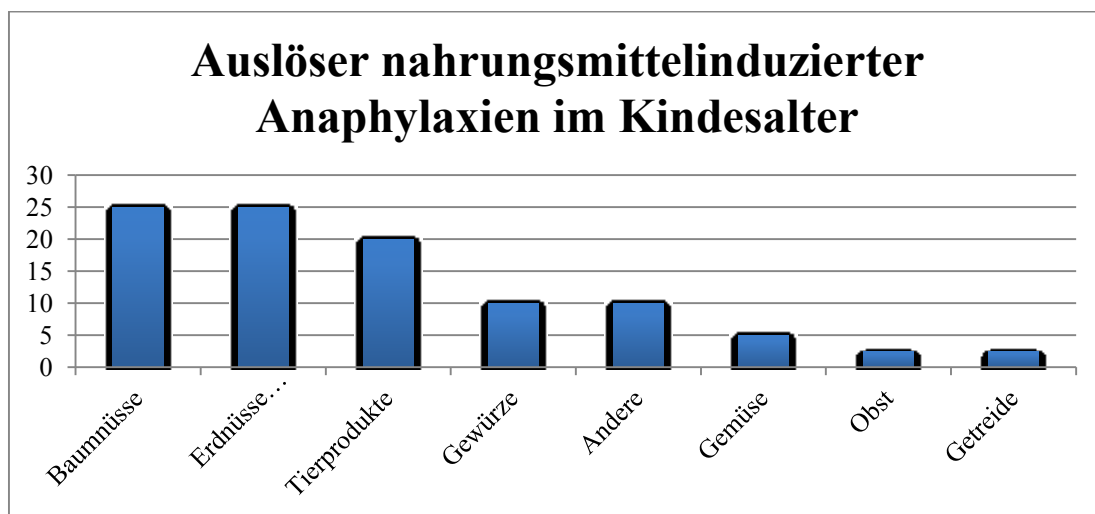


Abbildung 5 Auslöser von nahrungsmittelinduzierten anaphylaktischen Reaktionen, nach Frequenz der Ursache. Gesammelte Daten des deutschsprachigen Anaphylaxie-Registers (6)

Weitere Hauptauslösefaktoren im Kindesalter sind Insektengifte und Medikamente (siehe Tabelle 11). Bei etwa 10 bis 20% aller Episoden in dieser Altersgruppe kann kein ursächliches Agens ausgemacht werden. Man bezeichnet das als idiopathische Anaphylaxie(1).

Ursachen anaphylaktischer und anaphylaktoider* Reaktionen im Kindesalter	
Ursache	Beispiel
Nahrungsmittel	Erdnuss, Baumnüsse (Haselnüsse, Walnüsse, Paranüsse), Samen(Sesam), Hühnerei, Kuhmilch, Fisch, Schalentiere (Muscheln, Shrimps), Weizen, Soja
Medikamente	Antibiotika (besonders Penicillin), NSARs, Dextran, Lokalanästhetika, Muskelrelaxantien, Chemotherapeutika
Insektengifte	Hautflügler (insbesondere Bienen, Wespen)
Allergenspezifische Immuntherapie	Baumpollen, Gräserpollen, Hausstaubmilbe
Latex	Während operativen Eingriffen
Biologische Produkte	Immunglobuline, Blutprodukte
Röntgenkontrastmittel	
Provokationstestungen	Orale Nahrungsmittelprovokationen, Insektenstichprovokationen, inhalative Allergenprovokationen, Arzneiprovokationen
Idiopathische Ursachen	

Tabelle 10 Auflistung gängiger Ursachen anaphylaktischer und anaphylaktoider Reaktionen im Kindesalter (1)

***Als anaphylaktoid, werden anaphylaktische Reaktionen und pseudo-allergische Reaktionen verstanden, die nicht IgE-vermittelt sind.**

3.1.2. Anaphylaxie Auslöser im Erwachsenenalter

Im Erwachsenenalter zeigen sich im Vergleich zu Reaktionen bei Kindern, hauptsächlich Insektengifte und Medikamente verantwortlich (siehe Abbildung 6, Tabelle 11)(2).

Häufige Auslöser schwerer anaphylaktischer Reaktionen bei Kindern und Erwachsenen		
Auslöser	Kinder	Erwachsene
Nahrungsmittel (%)	58	16
Insektengifte (%)	24	55
Arzneimittel (%)	8	21

Tabelle 11 Die häufigsten Allergene, im Kindes und Erwachsenenalter, die eine anaphylaktische Reaktion induzieren (8)

Bei insektengiftinduzierten Anaphylaxien sind Bienen- und Wespengifte die häufigsten Trigger. Wespen sind für ein Gros der Reaktionen bei Erwachsenen verantwortlich, während Kinder überwiegend auf Bienenstiche symptomatisch reagieren. Das wird wiederum aus unterschiedlichen Freizeitaktivitäten in den verschiedenen Altersgruppen, abgeleitet(9).

Bei medikamenteninduzierter Anaphylaxie spielen, wie auch bei Kindern, Antibiotika (v.A. Penicillin) die gewichtigste Rolle. Außerdem werden bei erwachsenen Patientinnen und Patienten häufig Reaktionen auf nicht-steroidale Antiphlogistika ausgemacht(9).

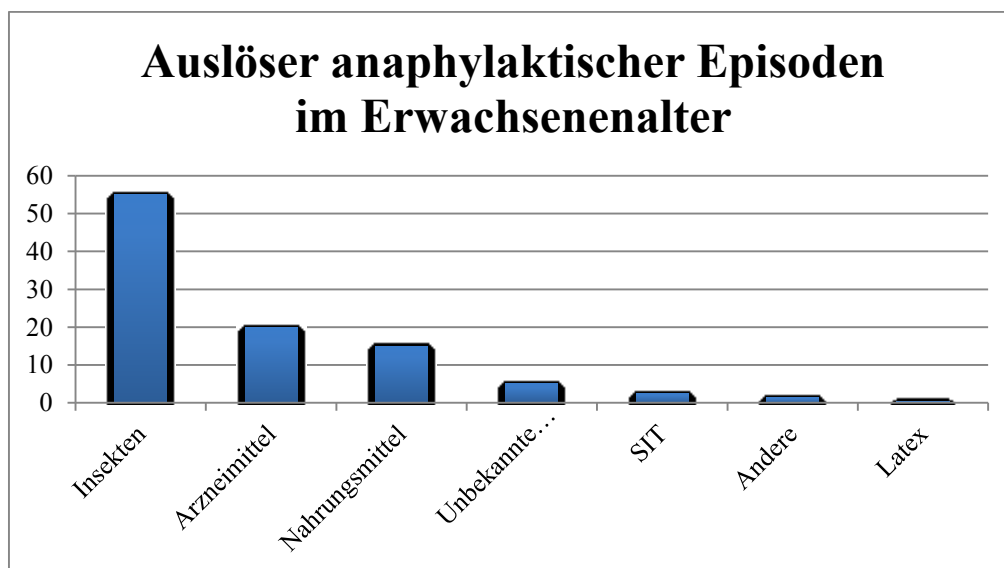


Abbildung 6 Auslöser von Anaphylaktischen Episoden nach Frequenz der Ursache.

Gesammelte Daten des deutschsprachigen Anaphylaxie-Registers (6)

3.1.3. Alters- und Geschlechterspezifische Unterschiede im Kindesalter:

In einer 2014 publizierten Studie mit 4141 Anaphylaxie-Fällen im deutschsprachigen Raum, wurden erstmals in dieser Region standardisierte Datensätze gesammelt, die einen Rückschluss auf die Epidemiologie in Mitteleuropa zulassen. Die Auswertung umfasst unter anderem auch 973 pädiatrische Fälle. Auffallend hierbei ist, dass Jungen mit 640 anaphylaktischen Reaktionen im Vergleich zu Mädchen (333) deutlich häufiger betroffen sind(7).

Nach der Pubertät kommt es jedoch zu einer weitgehenden Umkehr dieser Geschichtsverteilung(8). Somit ist die Inzidenz im Erwachsenenalter bei Frauen höher als bei Männern (siehe Abbildung 7). Während der genaue Beitrag von sozialen und biologischen Einflussfaktoren weitgehend ungeklärt ist, wurde bestätigt, dass Sexualhormone eine wichtige Funktion in der Mediation allergischer Reaktionen übernehmen. Östrogene beschleunigen die Mediatorfreisetzung aus Basophilen und MZ und können sowohl die humorale Immunantwort und die Antikörpersynthese fördern. Im Gegensatz dazu unterdrücken Androgene die Immunantwort und die Entzündung(31).

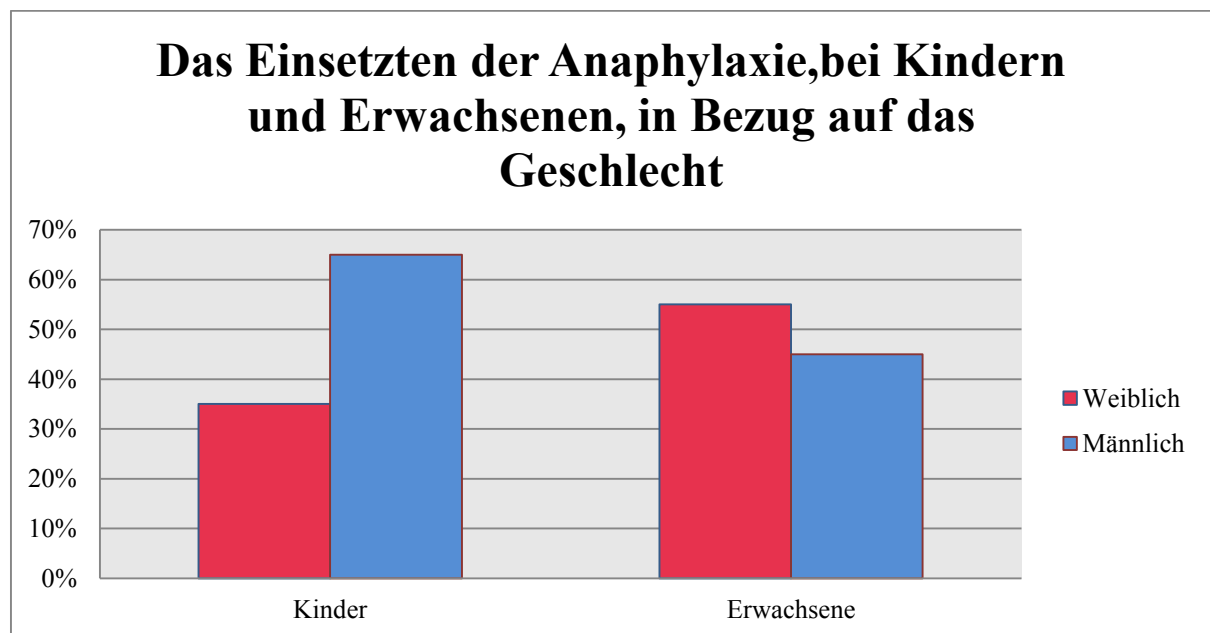


Abbildung 7 Das Einsetzten der Anaphylaxie, bei Kinder und Erwachsenen, in Bezug auf das Geschlecht (6)

Eine aktuelle Studie des europäischen Anaphylaxie Registers befasst sich mit zwischen 2007 und 2015 gesammelten Daten von 1970 pädiatrischen Anaphylaxie-Fällen aus 10 Ländern (siehe Abbildung 8).

Auffällig ist die beständige Verlagerung der auslösenden Allergene. Während in der Kindheit Allergien gegenüber Nahrungsmittel dominieren, kommt es um das zehnte Lebensjahr zu einer Zunahme von Reaktionen, nach Insektengift- und Medikamentenexposition(32).

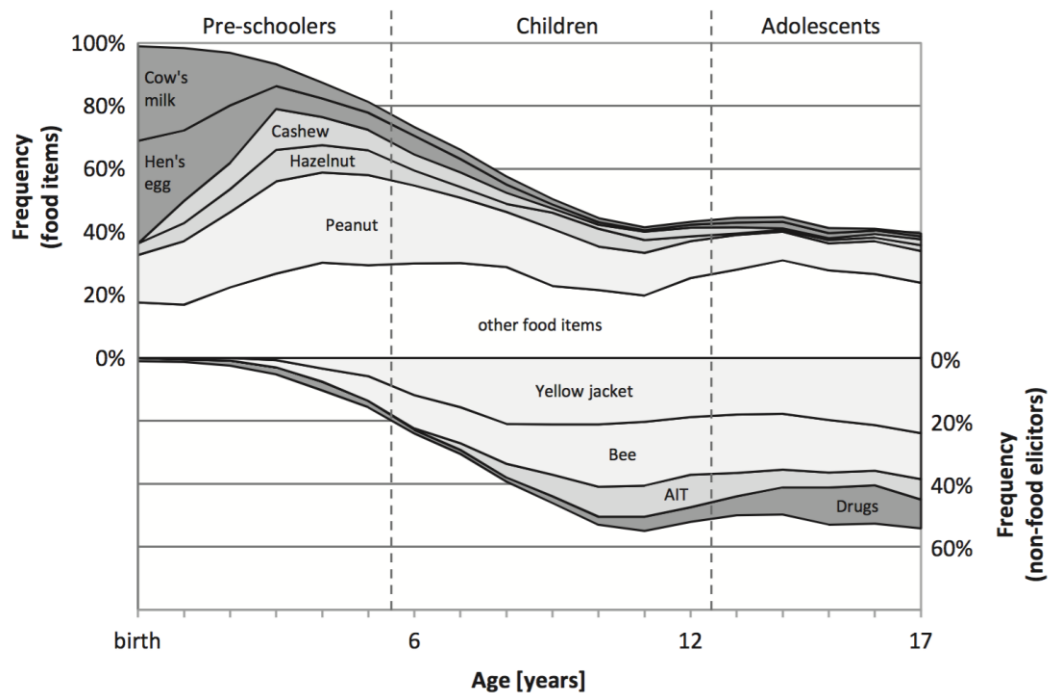


Abbildung 8 Auslöser der Anaphylaxie nach Alter (32), nur für bekannte Auslöser (1565 von 1970 Fällen). Seltene Induktoren (andere Insekten und Latex) wurden ausgespart. (AIT- Allergen Immunotherapie).

In den ersten zwei Lebensjahren überwiegen demnach Allergien gegenüber Kuhmilch und Hühnereier (siehe Abbildung 8). Im Vorschulalter häufen sich zunehmend Reaktionen auf Baumnüsse, wohingegen Erdnussallergien vom Kleinkindalter bis zum fortgeschrittenen Jugendalter bestehen. Insektengiftinduzierte Anaphylaxien, bei denen sich Bienen und Wespen hauptverantwortlich zeigen, treten vermehrt zwischen jungem Schulalter und dem 17. Lebensjahr auf. Arzneimittelinduzierte Reaktionen sind bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten hauptsächlich durch Antibiotika und Analgetika bedingt und ereignen sich vorwiegend bei Jugendlichen(32).

3.1.4. Wo sich anaphylaktische Reaktionen im Kindesalter ereignen:

Eine Berliner Arbeitsgruppe beschäftigte sich in einer aktuellen Studie mit dem „Ort des Geschehens“ (siehe Abbildung 9). Bei einem Durchschnittsalter von 5 Jahren -in einer Studienpopulation von 103 Kindern treten 58% aller Anaphylaxie-Episoden in häuslicher Umgebung auf. Weitere 14% aller anaphylaktischen Reaktionen ereignen sich in einer medizinischen Einrichtung (Praxis oder Krankenhaus), 12% aufgrund einer spezifischen Immuntherapie, 1% aufgrund einer Medikation und 1% nach Durchführen einer kutanen Prick-Testung. Jeweils 10% dieser schweren allergischen Reaktionen erfolgen zum einen in der Schule bzw. im Kindergarten und zum anderen an öffentlichen Plätzen. 8% der aufgezeichneten Fälle passieren anderenorts. Notfall-Medikamente werden aufgrund der vielen dokumentierten Vorfälle zu Hause meist von den Eltern appliziert. 30% dieser Kinder erhielten ihre Medikation von nichtmedizinischem Personal(33).

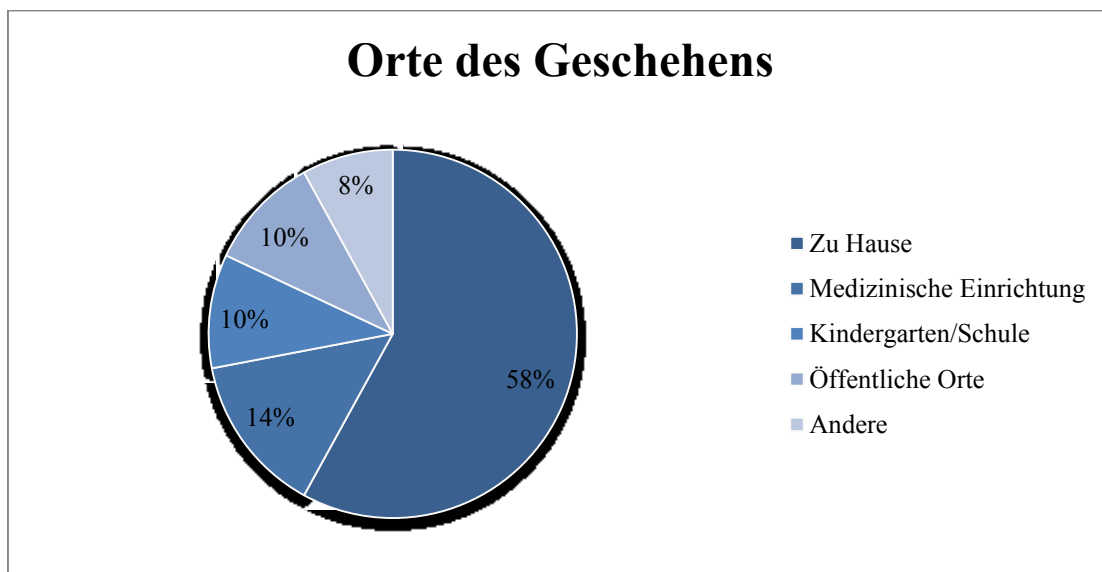


Abbildung 9 Die örtliche Verteilung von Anaphylaktischen Reaktionen (33)

3.1.5. Saisonal-bedingte Unterschiede:

Anaphylaktische Reaktionen bei Kindern sind zudem auch saisonal bedingt. Die Quantität der Episoden beginnt sich jährlich ab Frühling zu häufen, und erreicht ihren Höchststand im Sommer.

Zurückzuführen ist das vermutlich auf gesteigerte Freiluftaktivitäten und die Fülle an Triggerfaktoren, wie Insekten oder bestimmte Früchte(34).

3.1.6. Inzidenz der Anaphylaxie bei Kindern und Jugendlichen:

Typ1- Überempfindlichkeitsreaktionen können in jedem Alter vorkommen. Daten hinsichtlich der Prävalenz im Kindesalter sind jedoch mangelhaft(1).

Schätzungen bezüglich anaphylaktischen Reaktionen ergeben eine jährliche Inzidenzrate von 7-11 pro 100 000 Kindern(1). Eine großangelegte retrospektive Studie in den USA bestätigt diese Zahlen und beziffert die Inzidenzrate bei Kindern und Jugendlichen mit 10,5 pro 100 000(35).

3.2. Welche Nahrungsmittel sind im Kindesalter hauptverantwortlich für Typ-1 Reaktionen?

Nahrungsmittel sind im Kindesalter die häufigste Ursache für Typ-1 Überempfindlichkeitsreaktionen. Sie zeigen sich bei Kindern und Jugendlichen für mehr als die Hälfte der Anaphylaxie-Fälle verantwortlich(2). Bei Kleinkindern werden schwere allergische Reaktionen häufig durch Hühnereier und Milcheiweiß (Kuhmilch) getriggert, bei Jugendlichen werden die überschießenden Immunantworten vor allem durch Erdnüsse und Baumnüsse ausgelöst(9).

Die Prävalenz nahrungsmittelinduzierter Allergien wird bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 6% beziffert(36). Im Verbund mit einer gleichzeitig bestehenden atopischen Dermatitis steigt dieser Prozentsatz auf 33 bis zu 55%(37).

Verantwortlich für über 90% aller nahrungsmittelassozierten Allergien im Kindesalter sind jedoch nur eine kleine Anzahl an Lebensmitteln. Zu den häufigsten zählen Erdnüsse, Kuhmilch, Hühnerei, Baumnüsse, Weizen, Samen, Soja, Fisch und Schalentiere(2). Die meisten der genannten Allergene verbindet eine gemeinsame Wasserlöslichkeit und eine weitgehende Resistenz gegenüber Magensäure und Enzymen des Verdauungstrakts. Eine Erwärmung im Zuge der Zubereitung führt nur bei einem Teil der Allergene zur Inaktivierung. Wieder andere der genannten Auslöser sind hitzestabil oder scheinen, wie Erdnüsse, durch Wärmezufuhr an allergischer Potenz zu gewinnen(1).

3.2.1. Erdnuss:

Während in den USA 1,1% der Bevölkerung von einer Erdnussallergie betroffen sind(38), ist die Prävalenz im asiatischen Raum verschwindend gering(16). Auffallend ist zusätzlich, dass die Prävalenz bei Kindern einen deutlicheren Zuwachs als bei Erwachsenen verzeichnet. Eine 11-jährige „follow-up“ Studie aus den USA zeigt bezüglich der Prävalenz der Erdnussallergie bei Kindern eine anfängliche (1997) Prävalenz von 0,4%. Diese Zahlen steigen 2002 auf 0,8% und bis 2008 auf 1,4%(39).

Bei einer gleichzeitigen Beobachtung von Erdnuss- und Baumnussallergien ergibt sich für 1997 eine Prävalenz von 0,6%, 2002 1,2% und 2008 schon 2,1%(39).

Obwohl in Asien ein ähnlich hoher Erdnussverbrauch wie in den USA verzeichnet wird, finden sich verhältnismäßig wenige Fälle von Allergien gegenüber Erdnussallergenen. Die Erklärung dazu findet sich in der Zubereitung der Hülsenfrucht. In Asien werden die Früchte vor Verzehr meist gekocht oder gebraten. In den USA hingegen werden die Erdnüsse erst nach einem Röstverfahren, das allergiepotenzialverstärkend wirkt, konsumiert(16).

Bisher wurden 8 verschiedene Erdnussallergene gefunden: Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3/4, Ara h 5, Ara h 6, Ara h 7, Ara h 8 und Ara h9. Jedes der genannten Allergene besitzt eine unterschiedliche Potenz. Ara h 2 scheint demnach das aggressivste und gefährlichste Erdnussallergen zu sein(40). Findet sich bei einer bestehenden Allergie auf Ara h 2 eine gleichzeitige Sensibilisierung gegenüber anderen Allergenen der Erdnuss, ist das Risiko eine fatale Reaktion zu entwickeln stark erhöht(16).

Eine Sensibilisierung gegenüber Ara h 5 und 8 hingegen führt meist nur zu Symptomen eines oralen Allergiesymptoms (Brennen, Juckreiz, Rötung, Schwellung im Mundraum)(16).

Eine Expositionsprophylaxe nach erfolgter Diagnosestellung gestaltet sich oft schwierig, da Erdnüsse im Alltag omnipräsent sind und sich zudem gut „verstecken“ können. Man findet Erdnüsse sehr häufig als Zusatz in verschiedensten Keksen, Gebäck, Schokolade und Nougat. Bestandteile von Erdnüssen finden sich jedoch auch in diversen Kunststoffen, Klebstoffen, Bleichmitteln oder Shampoos(16).

Die Hauptproblematik der Erdnussallergie besteht darin, dass schon geringste oral zugeführte Mengen zu einer ausgeprägten systemischen Reaktion führen können.

Demnach reichen bei Kindern Mengen zwischen 10 mg bis 3 g aus, um subjektive Symptome zu bewirken (z.B. Juckreiz). Eine ersichtliche Symptomatik (siehe Tabelle 3) kann beim Verzehr von 100 mg bis 3 g beobachtet werden(41).

3.2.2. Haselnuss:

Die Haselnuss zählt unter den Baumnüssen zu den häufigsten Allergietriggern. Die Symptomatik reicht vom OAS (oft in Verbindung mit einer bestehenden Pollenallergie) bis zu anaphylaktischen Reaktionen. Identifizierte Haselnussallergene sind das Major-Allergen Cor a 1, sowie Cor a 2, Cor a 8 und Cor a 9. Das allergologisch relevanteste Allergen ist das Major-Allergen Cor a 1, gegen welches über 95% aller Haselnussallergikerinnen und -allergiker in Europa eine Sensibilisierung aufweisen(16).

Während bei Sensibilisierungen gegenüber der Haselnussallergene Cor a 1 und Cor a 2 eine weitgehend milde Symptomatik beobachtet wird, muss bei einem Vorhandensein von IgE-Antikörpern gegen Cor a 8 und Cor a 9 mit schweren Verlaufsformen gerechnet werden(16).

Im Gegensatz zur Erdnuss, deren Allergiepotenz sich durch eine Röstung erhöht (1), wird das Haselnussallergen Cor a 1 durch Rösten (ab ca. 140 Grad) denaturiert. Somit sind mit Hitze vorbehandelte Haselnüsse für sensibilisierte Patientinnen und Patienten besser verträglich(16). Das Haselnussallergen Cor a 8 verhält sich hingegen hitzestabil und erhält somit auch in geröstetem Zustand sein allergenes Potential(16).

Es reichen bei Kindern schon geringste Proteinmengen von 1,6 mg aus um eine subjektive Symptomatik zu bewirken. Diese minimalen Mengen können jedoch auch in „verunreinigten“, potentiell haselnussfreien Lebensmitteln und Süßspeisen, wie etwa in nicht gekennzeichneten Schokolade, vorkommen und stellen eine Gefahr für Allergikerinnen und Allergiker dar(42).

3.2.3. Walnuss:

Walnüsse zählen unter Nüssen zu den bedeutendsten Auslösern und können ähnlich wie Haselnüsse zu schwerwiegenden Reaktionen führen. Bis heute wurden vier Walnussallergene erfasst: Jug r 1, Jug r 2, Jug r 3 und Jug r 4. Jug r 1 gilt bei einer Sensibilisierungsrate von 75% als Major-Allergen.

Kreuzreaktionen existieren in Verbindung mit anderen Nusssorten (Haselnüssen, Cashewnüssen, Mandeln, Paranüssen und Kokosnüssen), wohingegen eine Kreuzreaktivität gegenüber Erdnüssen nur in sehr abgeschwächter Form besteht(16).

3.2.4. Derivative Allergien:

Derivative, also „abgeleitete“ Allergien, beschreiben seltene Auslösungswege, bei denen der Allergenkontakt über eine andere Person geschieht. Bei Patientinnen und Patienten mit einem hohen Sensibilisierungsgrad kann so durch Speichelkontakt mit einer Zweitperson (Mutter, Partnerin oder Partner), zum Beispiel durch einen Kuss auf den Mund, oder auf die Wange (nach Verzehr des entsprechenden Nahrungsmittels) eine schwere systemische Reaktion ausgelöst werden(16).

Diverse publizierte Fallbeispiele(16,43) weisen daraufhin, dass bei besonders schwerwiegenden nahrungsmittelinduzierten Allergien minimale Nahrungsmittelkonzentrationen ausreichen um anaphylaktische Reaktionen zu induzieren.

Somit können in seltenen Fällen auch Nahrungsmittel die andere Menschen verzehren, Einfluss auf die Lebensqualität von Allergikerinnen und Allergikern und nehmen.

3.3. Welche Auswirkungen hat die Ernährung in den ersten Lebensmonaten in Bezug auf die Ausbildung frühkindlicher Allergien?

Unmittelbar nach der Geburt ist das Abwehrsystem der gastrointestinalen Schleimhaut noch nicht vollständig entwickelt.

Man spricht in dieser Phase bei einer mangelhaften Barrierefunktion und folglich erhöhten Durchlässigkeit für bestimmte Nahrungsmittelallergene von einem „Gelegenheitsfenster“ für die Ausbildung nahrungsmittelinduzierter Allergien. Diese Risikoperiode lässt sich auf das Neugeborenen- und frühe Säuglingsalter, also die ersten 4-6 Lebensmonate, begrenzen. Da in diesen ersten Lebensmonaten die Allergenexposition überwiegend über die Ernährung geschieht, wird in diesem Abschnitt eine Vorbeugung mittels allergenreduzierter Säuglingsnahrung bei Individuen mit gesteigertem Allergierisiko angestrebt(2).

Als Indikation zur Ernährung mit allergenreduzierter Säuglingsnahrung gilt ein gesteigertes Allergierisiko des Kindes. Im deutschsprachigen Raum gilt ein Neugeborenes als potentiell allergiebedroht, falls Verwandte ersten Grades (sprich leibliche Eltern oder Geschwister) eine bekannte allergische Erkrankung (Asthma, atopische Dermatitis, allergische Rhinokonjunktivitis, nahrungsmittelassoziierte Allergien, oder Urtikaria) aufweisen(44).

3.3.1. Arten der allergenreduzierten Kost:

Die Vorbeugung von Nahrungsmittelallergien im Säuglingsalter kann sowohl pränatal, als auch postnatal erfolgen. Die pränatale Prävention umfasst hierbei die hypoallergene Ernährung während der Schwangerschaft. Zu der postnatalen Prophylaxe nahrungsmittel-induzierter Allergien gehört Muttermilch, HA- Säuglingsnahrung und Beikost(2). Die spärlichen Daten hinsichtlich pränataler Vorbeugung mittels allergenreduzierter Kost, zeigten keinerlei Auswirkungen auf das Auftreten allergischer Erkrankungen im Säuglingsalter. Es wurde jedoch eine vermehrte Rate an Frühgeburten und ein vermindertes intrauterines Wachstum beobachtet(45).

3.3.1.1. Muttermilch:

In der Ernährung von Kindern in den ersten Lebensmonaten, ist Muttermilch der Goldstandard(2). Daten zeigen, dass Kinder mit erhöhtem Allergierisiko die 3 Monate voll gestillt wurden, seltener eine atopische Dermatitis und Asthma entwickeln als Kinder die eine hypoallergene Säuglingsnahrung auf Kuhmilchbasis erhalten(45).

Sensibilisierungen können jedoch auch bei voll gestillten Säuglingen auftreten, da die Milch Nahrungsmittelallergene der Mutter enthält(2).

Empfehlungen hinsichtlich einer postnatalen allergenreduzierten Kost der stillenden Mutter bestehen aufgrund von damit verbundener drohender Mangelernährung der Mutter und des Neugeborenen sowie uneinheitlichen Studienergebnissen nicht(45,46).

3.3.1.2. Hypoallergene Säuglingsnahrung:

Die HA-Nahrung spielt bei Säuglingen mit einer verstärkten Allergiegefährdung dann eine wichtige Rolle wenn keine ausreichende Ernährung mittels Muttermilch gewährleistet werden kann. Das Ausgangseiweiß von hypoallergener Säuglingsnahrung ist Molke oder Kasein. Mittels Hydrolyse, Erhitzen und Filtration werden die allergenen Merkmale der Ausgangsproteine beseitigt(2).

Follow-ups zeigen, dass bei Kindern zwischen 6 und 10 Jahren die in den vier ersten Lebensmonaten entweder mit HA-Nahrung oder Muttermilch gefüttert wurden, bezüglich körperlicher Entwicklung keine Differenzen bestehen. Es wurde jedoch beobachtet, dass Kinder, die in den ersten 4-48 Wochen mit Nutramigen (starkes Kaseinhydrolysat) versorgt wurden, tendenziell eine geringere Gewichtsentwicklung erfahren(47).

3.3.1.3. Empfehlungen zur Allergieprophylaxe, durch Ernährung, in den ersten Lebensmonaten:

Die in Deutschland für alle Säuglinge gültige Empfehlung sieht in den ersten 4 Lebensmonaten eine Ernährung mit Muttermilch vor. Ab dem fünften Monat sollte zusätzlich mit Beikost begonnen werden. Eine begleitende HA-Nahrung ist bei Säuglingen mit einer verstärkten Allergiegefährdung indiziert, wenn keine ausreichende Ernährung mittels Muttermilch gewährleistet werden kann(48).

Die aktuellen, global gültigen, Empfehlungen, der AWMF, umfassen folgende Punkte (48):

- Mit der Induktion von Beikost sollte bei allen Säuglingen, erst ab dem 5 Lebensmonat begonnen werden.
- Die protrahierte Einführung von Beikost nach dem sechsten Monat hat kein Allergie-protectives Ergebnis.
- Eine späte Kosteführung (erst nach dem sechsten Lebensmonat) von Weizenprodukten begünstigt das Auftreten einer künftigen Zöliakie.
- Ein moderater Fischverzehr von sowohl Mutter und Säugling innerhalb des ersten Lebensjahres zeigt eine Allergie-protective Wirkung.

- Die Vermeidung von „starken“ Nahrungsmittelallergenen während des gesamten ersten Lebensjahres wird in Zusammenschau der aktuellen Studien nicht befürwortet.

Eine aktuelle Studie stellt sich die Frage ob die frühe Einführung von sechs potenten Nahrungsmittelallergenen (Erdnuss, Hühnerei, Kuhmilch, Sesam, Fisch und Weizen), der Entstehung von Nahrungsmittelallergien vorbeugt. Zu diesem Zweck wurden 1303 Säuglinge in zwei Studiengruppen geteilt. Der ersten Gruppe wurden genannte Allerge zusätzlich zur Muttermilch ab dem dritten Lebensmonat verordnet. Die zweite Gruppe erhielt die sechs Nahrungsmittel erst ab dem sechsten Lebensmonat. Es konnte im Folgenden keine Allergie-protective Wirkung der frühen Induktion der sechs Nahrungsmittelallergene nachgewiesen werden(49).

3.4. Welchen Einfluss hat die atopische Dermatitis auf die Entstehung von Nahrungsmittelallergien im Kindesalter?

Das gleichzeitige Vorliegen, einer klinisch auffälligen Nahrungsmittelallergie und einer atopischen Dermatitis im Kindesalter wird in Studien mit circa 33 bis 55% beschrieben(37). Die betroffenen Kinder zeigen hierbei nicht nur Ekzemverschlechterungen, sondern auch typische kutane, gastrointestinale und respiratorische Symptome. Während bei rasch eintretenden Reaktionen relativ bald ein auslösendes Nahrungsmittelallergen ausgemacht werden kann, gestaltet sich die Suche nach dem Auslöser von Spätreaktionen als wesentlich komplizierter. Eine häufig lange initiale Zeitspanne (teilweise bis zu 24-48 Stunden), verschiedenste allergiebedingte Symptome an multiplen Organsystemen (siehe Tabelle 3) und eine schwankende Ausprägung der atopischen Dermatitis erschweren die richtige Diagnose beziehungsweise die Suche nach dem ursächlichen Nahrungsmittel(1).

Die Erfassung des spezifischen Serum-IgE bietet nur eine eingeschränkte Lösung, da eine Vielzahl an Kindern mit atopischem Ekzem IgE gegen viele Lebensmittel produzieren, die sie offenbar im Zuge einer oralen Provokationstestung gut vertragen(1).

Während bei einer nahrungsmittelinduzierten Allergie die IgE-Anzahl (gegen beispielsweise Kuhmilch) mit dem Grad der Symptomatik übereinstimmt, verhält es sich bei der atopischen Dermatitis nicht so.

Die genauen Mechanismen der Spätreaktion sind noch nicht erforscht, eine durch Entzündungsmediatoren verzögerte Antwort an den jeweiligen Organsystemen ist denkbar. Zusätzlich kommen auch nicht IgE-vermittelte Spätreaktionen vor, die zellvermittelt ablaufen(1).

Folgende Kriterien weisen bei der atopischen Dermatitis auf eine gleichzeitig bestehende Nahrungsmittelallergie hin (1,2):

- Auftreten von Soforttyp-Symptomen (z.B. Urtikaria, Angioödeme, Erytheme, weitere kutane, respiratorische, gastrointestinale und kardiovaskuläre Symptome)
- Spezifisches IgE gegen Nahrungsmittel auffindbar
- Orales Allergiesyndrom
- Kontinuierliche Symptomatik
- Konservative Therapie bringt keinen Erfolg

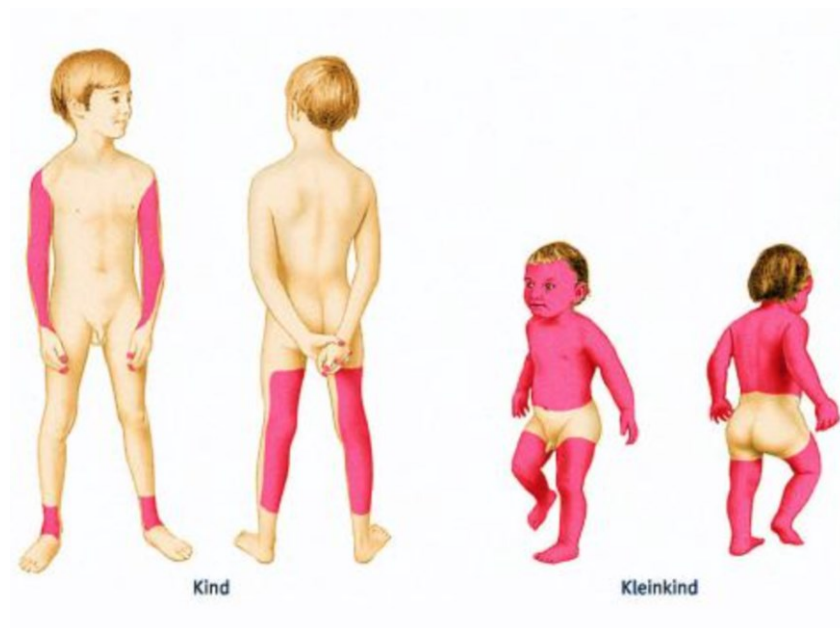


Abbildung 10 Prädispositionsstellen der atopischen Dermatitis im Kindesalter (50)

3.4.1. Pathomechanismus von Nahrungsmittelallergien bei der atopischen Dermatitis:

Der Prozess der Sensibilisierung beschreibt eine fehlgeleitete spezifische Reaktion des Immunsystems nach erstmaligem Kontakt mit einem Fremdstoff.

Bei einer Nahrungsmittelallergie kann es zu einer solchen Sensibilisierung kommen, obwohl das ursächliche Allergen noch nie konsumiert worden ist. Verantwortlich dafür könnte eine Störung der Oberhaut sein, wie sie auch bei der atopischen Dermatitis vorkommt. Genetische Mutationen des Filaggringens begünstigen

Oberhautbarrieredefekte, die eine vermehrte kutane Invasion von Allergenen zur Folge haben und zu klassischen allergischen Entzündungszeichen der Haut führen. Filaggrin ist essentiell für die kutane Wasserregulation und für die Barrierefunktion der Haut.

Mutationen des Filaggringens korrelieren somit mit der Entstehung allergischer Erkrankungen(51).

Es wurde zudem eine direkte Verbindung zwischen Mutationen des Filaggringens und Erdnussallergien gefunden. Die Sensibilisierungen gegenüber Erdnussallergenen können sich einerseits bei einer manifesten Atopischen Dermatitis, andererseits aber auch ohne chronische Hauterkrankung entwickeln(52).



Abbildung 11 Atopische Dermatitis im Kleinkindalter, in loco typico (53)

3.5. Wodurch unterscheiden sich Hymenopterengifte?

Im Allgemeinen setzen sich die Gifte der Hautflügler aus biogenen Aminen, basischen Peptiden und weiteren Enzym- und Proteinbestandteilen zusammen (siehe Tabelle 12). Die Injektion von Hymenopterengift in Gewebe hat eine toxische Signalkaskade zur Folge, die durch biogene Amine, Peptide und Proteine hervorgerufen wird.

So vermitteln biogene Amine (z.B. Histamin), neben einer vermehrten Schmerzwahrnehmung, auch eine erhöhte Vasodilatationskomponente und eine gesteigerte Gefäßpermeabilität, die es dem Gift erlaubt, sich schneller im Körper auszubreiten.

Nach Stichen durch Hymenopteren zeigen sich biogene Amine und Peptide auch hauptverantwortlich für die lokale Quaddelbildung. Nach mehreren hundert bis tausend Stichen kommt es zu hämolytischen und zytotoxischen Effekten, für die basische Peptide und Phospholipasen maßgebend sind. Sie können schwerwiegende toxische und manchmal sogar fatale Folgen, wie systemische Gewebeschädigungen und Nierenversagen haben(6). Allergische Reaktionen hingegen entstehen erst nach stattgefundenem Erstkontakt mit dem Insektengift und nachfolgender Bildung spezifischer IgE-Antikörper. Die Sensibilisierung richtet sich hauptsächlich gegen verschiedene Proteinkonstellationen, seltener auch gegen Peptide(1).

Im Schnitt beträgt die abgegebene Giftmenge pro Bienenstich zwischen 50 und 140µg. Bei Faltenwespen wird die ins Gewebe injizierte Giftmenge als deutlich niedriger geschätzt: Wespen 1.7–3.1µg, Hornissen 2.4–5µg, und Feldwespen 4.2–17µg(54).

3.5.1. Bienengiftallergene:

Ein eindeutiges Major-Allergen in Bienengift ist Phospholipase A2 (Api m1), ein glykosyliertes Enzym, das circa 10-15% des Trockengewichts von Bienengift ausmacht (siehe Tabelle 12). Ein weiteres Major-Allergen ist Hyaluronidase (Api m2), ein Glykoprotein, das 1% des Trockengewichts stellt. Zusätzliche spezifische IgE-Antikörper wurden gegen alkalische Phosphatase (Api m3), das Peptid Mellitin (Api m4), und Allergen C (Api m5) gefunden(6).

Ein Major-Allergen ist definiert als Allergen, gegen welches mehr als 50% der Betroffenen sensibilisiert ist. Minor-Allergene weisen hingegen eine Sensibilisierungsrate <50% auf(16).

Hummelgift enthält gleichfalls Phospholipase A2, jedoch statt dem Peptid Mellitin, Bombolitin-Peptide(6).

Das Major-Allergen Phospholipase A2 der Hummel weist nur eine 53%ige Übereinstimmung zur Phospholipase der Biene auf. Auch deswegen besteht nur eine eingeschränkte Kreuzreaktivität zwischen Bienen- und Hummelgift(55).

3.5.2. Wespengiftallergene:

Major-Allergene des Wespengifts sind Phospholipase A1 (Ves v1) und Antigen 5 (Ves v5). Hyaluronidase (Ves v2) gehört zu den Minor-Allergenen und weist eine deutliche Sequenzübereinstimmung mit Hyaluronidase in Bienengift auf(6).

Die Kreuzreaktivität zwischen Hyaluronidase in Bienen- (Api m2) und Wespengift (Ves v2), lässt sich hauptsächlich auf CCDs zurückführen(56).

Allergene der wichtigsten Insektengifte:				
Komponente	Bienengift		Wespengift	
	Mol.-Gewicht	Giftanteil (%)	Mol.-Gewicht	Giftanteil (%)
Enzyme				
Phospholipase A2	19000 (++++)	12	-	-
Phospholipase A/B	-	-	35000 (+++)	6-14
Saure Phosphatase	49000 (++)	1	? (+)	?
Alk. Phosphatase	-	-	? (+)	?
Protease	-	-	? (++)	?
Hyaluronidase	45000 (+++)-50000	2	45000 (+++)	1-3
Peptide				
Mellitin	2820 (+)	50	-	-
Hämolyisin	-	-	6000 (+)	-
Andere				
Allergen C	105000 (+)	1	-	-
Antigen 5	-	-	25000 (+++)	5-10
Vmac1	-	-	97000 (+)	
Vmac2	-	-	39000 (+)	

Tabelle 12 Allergene der wichtigsten Insektengifte (1). Auflistung der wichtigsten Hymenopterengift-Allergene (Biene und Wespe). Mol.-Gewicht= Molekulargewicht in Dalton, %= Prozent des Trockengewichtes, (+, ++, +++, +++) = Allergenität

3.6. Wie wird eine Stichsensation bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten klassifiziert?

Während bei Erwachsenen die klinische Einteilung der Schweregrade nach Müller (I-IV) erfolgt (siehe Tabelle 3), wird bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten die Unterteilung in 4 klinische Klassen favorisiert (siehe Tabelle 13). Diese Klassifikation scheint durchaus nützlich, da nach eindeutigem Stichevent in vielen Fällen bereits ein Therapieentschluss gefällt werden kann(1).

Klassifizierung der Stichreaktionen	
0	Normale Lokalreaktion (Schmerz, Rötung, lokale Schwellung)
I	Verstärkte Lokalreaktion (Schwellung größer als 10 cm Durchmesser oder einschließlich der beiden der Stichstelle benachbarten Gelenk über 24h)
II	Milde Allgemeinreaktion (Urtikaria, Angioödem, generalisierter Pruritus, Nausea, nicht behandlungsbedürftige Bronchialobstruktion)
III	Schwere Allgemeinreaktion (behandlungsbedürftige Bronchialobstruktion, Dyspnoe, Bewusstlosigkeit, Kollaps, Schock)

Tabelle 13 Bei Kindern gültige Klassifikation bei nachgewiesener Stichsensation (1)

Die bei Kindern gültige Klassifikation (siehe Tabelle 13) reicht von einer milden Lokalreaktion (Stufe 0) bis zur systemischen anaphylaktischen Reaktion (Stufe III). Eine normale Lokalreaktion ist hierbei definiert als schmerzhafte Rötung mit gleichzeitiger Schwellung des umliegenden Gewebes. Dieser Gewebsdefekt bildet sich für Gewöhnlich in den ersten 24 Stunden völlig zurück. Die verstärkte Lokalreaktion (Stufe I), nach erfolgtem Insektenstich im Kindesalter, ist charakterisiert durch eine umfassende lokale Schwellung mit einem Durchmesser von über 10 cm. Zudem muss die Schwellung über 24 Stunden anhalten und sich bis auf zwei der Einstichstelle angrenzende Gelenke ausdehnen. Stufe II und III Reaktionen umfassen Typ I Allergien des Soforttyps. Während Stufe II Reaktionen mit einer milden generalisierten Symptomatik einhergehen, können sich Stufe III Antworten in der lebensbedrohlichen Maximalvariante, dem anaphylaktischen Schock, manifestieren(1).

Besonders bei Stufe II und III Reaktionen sollte nach stattgefundenem Stichevent, eine verstärkte Beobachtung und auch eine medikamentöse Therapie ehestmöglich erfolgen. Anders als bei der nahrungsmittel- oder der medikamenteninduzierten Anaphylaxie entwickeln sich systemische Reaktionen nach Exposition gegenüber Insektengiftallergenen, zumeist innerhalb von Minuten bis zu einer halben Stunde(6).

3.7. Welche Möglichkeiten zur Risikostratifizierung nach Insektenstichen gibt es?

Wenngleich die, im Kapitel 1.8.5. (Diagnostik bei Insektengiftallergien), vorgestellten Testungen eine Sensibilisierung gegen Insektengifte nachweisen können, geben sie keine Auskunft über die Prognose und den künftigen Verlauf der allergischen Erkrankung. Zu diesem Zweck werden die Ergebnisse der Anamnese, der Hauttestung und die spezifischen IgE-Antikörper in einem Scoresystem zusammengefasst (siehe Tabelle 14)(1).

Risikoscore zur Beurteilung des Risikos von folgenden lebensbedrohlichen Reaktionen				
	Reaktion	Score	Reaktion	Score
Systemische Reaktion in Anamnese	Schwach	1	Lebensbedrohlich	2
Prick Hauttest (100µg/ml)	Quaddel <3mm	1	Quaddel >3mm	2
Spezifisches IgE	Niedrig (1-2)	1	Hoch (>3)	2

Tabelle 14 Risikoscore zur Beurteilung des Risikos von folgenden lebensbedrohlichen Reaktionen (1) Ein Score >5 weist auf ein höheres Risiko für lebensbedrohliche systemische Reaktionen hin. Zusätzlich wird ab einem Score >5 eine Hyposensibilisierungsbehandlung angeraten.

Ziel dieses Risikoscores ist es Patientinnen und Patienten zu erkennen, die eventuell in Zukunft zur Ausbildung einer lebensbedrohlichen Reaktion tendieren.

Schwächen dieses Scoring-Systems sind einerseits die Überschätzung der Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine Hyposensibilisierung erhalten sollen und andererseits die Nichtberücksichtigung von verstärkten Lokalreaktionen nach Insektenstich.

In einigen Fällen, bei denen zeitgleich eine undurchschaubare Anamnese, sowie ein unklares Sensibilisierungsergebnis vorliegen, kann eine Stichprovokation diagnostische Klarheit verschaffen(1).

Provokationsstiche sollten nach überschießenden systemischen Reaktionen erfolgen, wenn keine Sensibilisierung gegen Hymenopterengifte nachgewiesen wurde und keine klare Identifikation des Insekts stattfinden konnte. Diese spezielle und auch mit Schmerzen verbundene Diagnostik, sollte nur in speziellen Zentren erfolgen und ist am effektivsten wenn zwei Provokationsstiche im Abstand von vier Wochen erfolgen. Während der vier Wochen nach der ersten Testung, werden im Körper vermehrt IgE-Antikörper gebildet, was bei der zweiten Provokation die allergische Reaktivität steigert(1).

3.8. Welche Besonderheiten besitzen arzneimittelinduzierte Allergien im Kindesalter?

Bezüglich Angaben zur Häufigkeit von medikamenteninduzierten Allergien bei Kindern gibt es nur geringfügige Informationen. Am weitest häufigsten werden Immunantworten auf verschiedene Antibiotika verzeichnet. Führend sind Reaktionen auf Penicilline, gefolgt von allergieähnlichen Symptomen auf Cefaclor, Trimethoprim Sulfamethoxazol und sporadisch andere Cephalosporine und Makrolide. Andere Medikamentenklassen die oftmals Reaktionen im Kindesalter hervorrufen sind nicht-steroidale Antirheumatika, Analgetika, Antiepileptika, Röntgenkontrastmittel, sowie Lokalanästhetika(2).

Bei Arztkonsultationen in Deutschland geben ca. 8% aller Eltern an, dass ihr Kind unter einer Medikamentenallergie leidet(57). Würde man diese fragwürdig allergischen Patientinnen und Patienten einer diagnostischen Überprüfung unterziehen, würden in etwa 90% etwaige Arzneimittel unproblematisch vertragen(58).

3.8.1. „Danger-Hypothese“ :

Die sogenannte „Danger-Hypothese“ im Kindesalter, beschreibt eine erhöhte Reaktionsfreudigkeit des Immunsystems bei akuten Infektionserkrankungen. So kommt es vor allem bei viral bedingten Infektionen wie HIV, EBV, Herpesviren aber auch bei autoimmunologischen Prozessen zu einem Zuwachs an Medikamentenreaktionen. Im Kindesalter sind dies zumeist makulopapulöse Hautexantheme, die T-Zell gekoppelt sind. Diese Reaktionsbereitschaft relativiert sich nach Sistieren der Erkrankung wieder, sodass bei nachfolgenden Medikamentenapplikationen vorherige Immunantworten nicht mehr beobachtet werden können(59).

3.9. Wonach richtet sich das praktische Notfallmanagement im Kindesalter?

Weil sich die meisten allergischen Notfälle im Kindesalter, im häuslichen Umfeld ereignen (siehe Abbildung 9), sollte eine genaue Instruktion bezüglich richtiger Handhabung des Notfallsets stattfinden(8). Die Versorgung mittels Autoinjektor und den weiteren im Notfallset enthaltenen Medikamenten wird zu Hause, meist von den Eltern vorgenommen(33). Aufgrund dessen sollten die betroffenen Kinder und Jugendlichen, aber vor allem auch ihre Bezugspersonen geschult werden (8):

- anaphylaktische Reaktionen selbst zu erkennen
- eine symptomorientierte Anwendung der Notfallmedikation durchzuführen
- die je nach vordergründiger Symptomatik treffende Lagerung auszuführen
- den Notruf verständigen (Nummer A 112/144)

Etwaige Trigger, die verantwortlich für die Anaphylaxie sind, sollten wenn möglich sichergestellt werden.

Patientenselbstmanagement bei hohem Anaphylaxierisiko	
A) Vorbeugung	
1.	Anaphylaxie-Pass und Anaphylaxie-Notfallplan ausstellen lassen
2.	Notfallset, Anaphylaxie-Pass und Mobiltelefon immer griffbereit mitführen
3.	Symptome der Anaphylaxie kennen und gegen andere Symptome (z.B. Angst) abgrenzen können
4.	Soweit möglich Trainer für den Adrenalin-Autoinjektor (Trainingsgerät ohne Nadel und Medikament) bestellen und damit eigenverantwortliches Training alle drei bis sechs Monate (Vorsicht: Verwechslung mit „echtem“ Autoinjektor vermeiden!) durchführen
5.	Haltbarkeit der Medikamente regelmäßig überprüfen. Für den Adrenalin- Autoinjektor kann der Erinnerungsservice der Hersteller genutzt werden.
6.	Umfeld informieren, Unterstützung sichern, Aufgaben für Notfallsituation verteilen (Notruf, Medikamentengabe, Notarzt empfangen etc.)
7.	Ggf. weitere Beratung, Informationsmaterial und Austausch mit anderen Betroffenen bei Patientenorganisationen (Deutscher Allergie- und Asthmabund, Mastozytose-Selbsthilfeverein, Anaphylaxie-Gruppenschulung durch AGATE in Deutschland)
B) Notfallselbstbehandlung	
8.	Anwendung Notfallset
9.	Lagerung a) Bei Herz-Kreislauf-Symptomatik: liegend, Beine hoch (Schocklagerung) b) Bei Atemwegsymptomatik: sitzend („Kutschersitz“) c) Bei Bewusstlosigkeit: stabile Seitenlage
10.	Notrufnummern: EU:112, (A:144), „Anaphylaxie/ anaphylaktischer Schock“ nennen und ggf. abfragen lassen
11.	Hilfe in Anspruch nehmen, Unterstützung durch Umfeld

Tabelle 15 Patientenselbstmanagement bei hohem Anaphylaxierisiko (8) Selbstmanagement für Patientinnen und Patienten mit bereits stattgefundener anaphylaktischen Reaktion und hohem Anaphylaxierisiko bei erneuter Allergenexposition. Punkt A) nimmt Bezug auf die Prophylaxe, Punkt B) beschreibt das richtige Verhalten während einer anaphylaktischen Episode.

Essentiell ist die Aufklärung der Patientinnen und Patienten, sowie derer Angehörige über die symptombezogene Stadien-Einteilung (siehe Tabelle 3), damit eine regelrechte Applikation der Notfallmedikamente in der Akutsituation gewährleistet ist. Falls ein Kontakt mit dem Anaphylaxie-induzierenden Allergen erfolgt hat, sollte nach dem Anaphylaxie Notfallplan vorgegangen werden (siehe Abbildung 12). Bei fehlender Symptomatik jedoch bestätigtem Allergenkontakt, ist die sofortige Verabreichung der oralen Notfallmedikation empfohlen(8).

Beginnende Reaktion

Anzeichen / Beschwerden

- Kratzen in Hals und Rachen
- Jucken an Handflächen, Fußsohlen oder im Genitalbereich
- Hautrötung
- Quaddeln, Nesselausschlag
- Schwellung von Lippen, Gesicht
- Übelkeit, Erbrechen
- Unbestimmtes Angstgefühl

Erste Hilfe-Maßnahmen

1. Beim Patient / Kind bleiben
Notarzt verständigen: **112 anrufen**
2. Antihistaminikum und Cortison verabreichen

Name des Antihistaminikums und Menge eintragen

Name des Cortisons und Menge eintragen

3. Adrenalin-Autoinjektor bereit halten und Patient auf weitere Anaphylaxie-Anzeichen hin beobachten

Schwere Reaktion

Anzeichen / Beschwerden

- Plötzliche Heiserkeit
- Atemnot
- Gleichzeitiges Auftreten von mindestens zwei Symptomen an unterschiedlichen Organen (Haut, Darm, Atemwege, Kreislauf) z.B. Bauchkrämpfe und Hautreaktion
- Jegliche (auch leichte) Reaktion nach sicherem Kontakt mit bekanntem, individuellen Anaphylaxie-Auslöser (siehe Eintrag links)
- Pfeifende Atmung
- Bewusstlosigkeit

Erste Hilfe-Maßnahmen

1. Adrenalin-Autoinjektor in seitlichen Oberschenkelmuskel injizieren

Name des Adrenalin-Autoinjektors eintragen

2. Patientenlagerung
bei Atemnot: hinsetzen
bei Kreislaufbeschwerden: hinlegen
bei Bewusstlosigkeit: stabile Seitenlage
3. Bei Atemnot zusätzlich Spray anwenden

Name des Sprays eintragen – 2 Hübe, ggf. wiederholen

4. Notarzt verständigen: **112 anrufen**
5. Notfallkontakt verständigen (siehe Eintrag links)
6. Zusätzlich Antihistaminikum und Cortison geben (siehe oben)

Abbildung 12 Aktueller Anaphylaxie Notfallplan des deutschen Allergie- und Asthmabunds (8), mit Erste Hilfe-Maßnahmen bei beginnender Reaktion (gelb) und schwerer Reaktion (rot).

Dem aktuellen Anaphylaxie Notfallplan (siehe Abbildung 12) des deutschen Allergie und Asthmabunds ist nach sicher erfolgter Exposition zu folgen. Er richtet sich an Laien und empfiehlt je nach Symptomatik entsprechende Erste-Hilfe-Maßnahmen(8).

3.10. Welche zusätzlichen Therapieoptionen bestehen bei Kindern mit schwerwiegenden Typ-1 Sofortreaktionen?

Spezifische Immuntherapien, wie Hyposensibilisierungen, zählen zu den drei Säulen der Allergiebehandlung. Neben der SIT spielen auch die Allergenkenz und die Pharmakotherapie eine Rolle in der Allergiebehandlung.

3.10.1. Hyposensibilisierungstherapie bei Insektengiftallergie:

Die Hyposensibilisierungstherapie ist die einzige kausale Therapie bei insektengiftinduzierten Allergien. Zur Hyposensibilisierungsbehandlung werden gereinigte Hymenopterengift-Extrakte verwendet, die in Depotpräparaten oder in wässriger Lösung vorliegen. Die Therapie startet für gewöhnlich nach Sistieren des Insektenfluges mit wöchentlichen Applikationen des Giftextrakts in Form von Depotpräparaten. Während der „Hauptsaison“, sprich Frühling, Frühsommer (vor allem Bienen) und den restlichen Sommermonaten (vorwiegend Wespen) sollte eine Ultrarush-Sensibilisierung angestrebt werden. Diese kommt auch für Kinder ab dem vierten Lebensjahr in Frage(60) und sorgt für eine schnelle Stichfestigkeit. Die Ultrarush-Behandlung erfolgt mittels wässrigen Giftlösungen und wird mit Depotpräparaten als Erhaltungsdosis weitergeführt(2). Die beiden Verfahren erzielen die gleichen Erfolgsraten, nämlich eine Effizienz von 98%. Die Vorteile des Ultrarush-Verfahrens sind vor allem das schnellere Erreichen der Höchstdosis (einige Tage anstatt zwei bis drei Monate), sowie eine geringere Anzahl an beobachteten Nebenwirkungen während der Hyposensibilisierung(1).

Die Behandlungsdauer beträgt unter optimalen Bedingungen und gutem Ansprechen zwischen drei und fünf Jahren. Eine Beendigung der Hyposensibilisierungstherapie kann angestrebt werden, wenn Giftinjektionen, sowie akzidentielle Stichsensationen komplikationslos verlaufen und ein deutliches Abnehmen oder Verschwinden der sensibilisierten IgE-Antikörper beobachtet wird(1).

Nebenwirkungen während der Behandlung werden bei 10-40% der Patientinnen und Patienten wahrgenommen und treten vor allem bei Dosiserhöhungen von 10-50 µg, pro Giftapplikation auf. Am häufigsten sind verstärkte Lokalreaktionen.

Es können jedoch auch in 10-20% der Fälle, Allgemeinreaktionen in der Schwere der bereits erfahrenen Symptomatik auftreten. Die Therapie ist hierbei dieselbe wie bei der stichinduzierten Reaktion(1).

Die Indikationsstellung zur Insektengift-Hyposensibilisierung sollte vor allem bei Kindern mit Schweregrad II und III Reaktionen erfolgen (siehe Tabelle 13). Weitere Faktoren, die bei bekannten überschießenden Immunreaktionen für ein Einleiten einer Hyposensibilisierungstherapie sprechen, sind (2):

- Eine erhöhte Stichgefahr durch beispielsweise Imkereien im näheren Umkreis
- Eine unsachgemäße Anwendung des Notfallsets durch das Kind
- Eine Einschränkung der Lebensqualität der Person durch Furcht eines wiederauftretenden Insektenstiches sowie dessen Folgen

Ein Zuwarten bezüglich Hyposensibilisierungsbehandlung ist nur bei Hymenopterengift-Allergikerinnen und Allergikern zu rechtfertigen, bei denen vorausgehende Diagnostik eine schwerwiegende generalisierte Immunreaktionen nahezu ausschließen(1).

3.10.2. Spezifische Immuntherapien bei medikamenteninduzierten Allergien:

Es existieren auch Desensibilisierungstherapien für Patientinnen und Patienten mit Arzneimittelallergien, die auf eine Fortführung der jeweiligen Behandlung angewiesen sind. Die dabei entstehende Toleranz ist jedoch zeitlich begrenzt und gilt in der Regel nur für die Dauer eines Therapiezyklus. Nach Aussetzen des Medikaments muss also wieder von Neuem mit der Desensibilisierungsbehandlung begonnen werden(2).

3.10.3. Therapieoptionen bei Kindern mit schweren Nahrungsmittelallergien:

Eine Möglichkeit in der Therapie von Nahrungsmittelallergikerinnen und -allergikern stellt die Behandlung mit Anti-IgE-Antikörpern dar. Die Gabe gewährleistet zwar keine vollständige Gesundung, schafft es jedoch, den Schwellenwert einer allergischen Reaktion deutlich hinaufzusetzen.

Dies wurde in einer Studie mit Patientinnen und Patienten, die auf Erdnussallergene reagieren, getestet. Die Rate der Betroffenen die nicht auf die Anti-IgE-Antikörpertherapie anspricht, liegt jedoch bei 25%(61).

Kausale Behandlungen von Nahrungsmittelallergien sind derzeit Gegenstand von intensiven Untersuchungen. Ersten Studien zeigen, dass eine subkutane Applikation der Immuntherapie bei Nahrungsmittel-Allergikerinnen und Allergikern aufgrund einer erhöhten Anzahl von schwerwiegenden Nebenwirkungen noch nicht zugelassen werden können. Eine neue Annäherung ist der Einsatz von modifizierten Eiweißbestandteilen, der die Anzahl der Nebenwirkungen reduzieren soll(62).

Eine weitere vielversprechende Möglichkeit ist eine orale Variante, mittels SOTI. Bei dieser Behandlung wird hauptsächlich auf Nahrungsmittelallergene im frühen Kindesalter, wie Kuhmilch und Hühnereier, eingegangen. Nussallergene scheinen aufgrund ihres hohen Nebenwirkungsprofils nicht für die SOTI qualifiziert zu sein(63).

3.11. Welche neuen Erkenntnisse bestehen bezüglich der Pathophysiologie allergischer Prozesse?

3.11.1. Die Rolle von basophilen Granulozyten bei systemischen allergischen Reaktionen

Obwohl basophile Granulozyten weniger als 1% aller peripheren Leukozyten ausmachen, verweisen neue Studien auf bisher unbekannte Funktionen in Bezug auf Immunantwort sowie allergischen Reaktionen. Der Versuch an Mäusen zeigt, dass Basophile bei der IgE-vermittelten systemischen Anaphylaxie eine untergeordnete Rolle spielen. Bei der IgG-vermittelten systemischen Anaphylaxie hingegen, kommt ihnen eine zentrale Rolle zu. Bei der Koppelung von IgG-Allergen-Komplexen sezernieren Basophile vermehrt PAF, was eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität zur Folge hat und zu einem anaphylaktischen Schock führen kann(6).

Somit gibt es zwei unterschiedliche Arten der Allergen-induzierten systemischen Anaphylaxie (siehe Abbildung 13): einerseits die „typische“ Signaltransduktion vermittelt durch MZ, IgE und Histamin und andererseits bedingt durch Basophile, IgG und PAF(6).

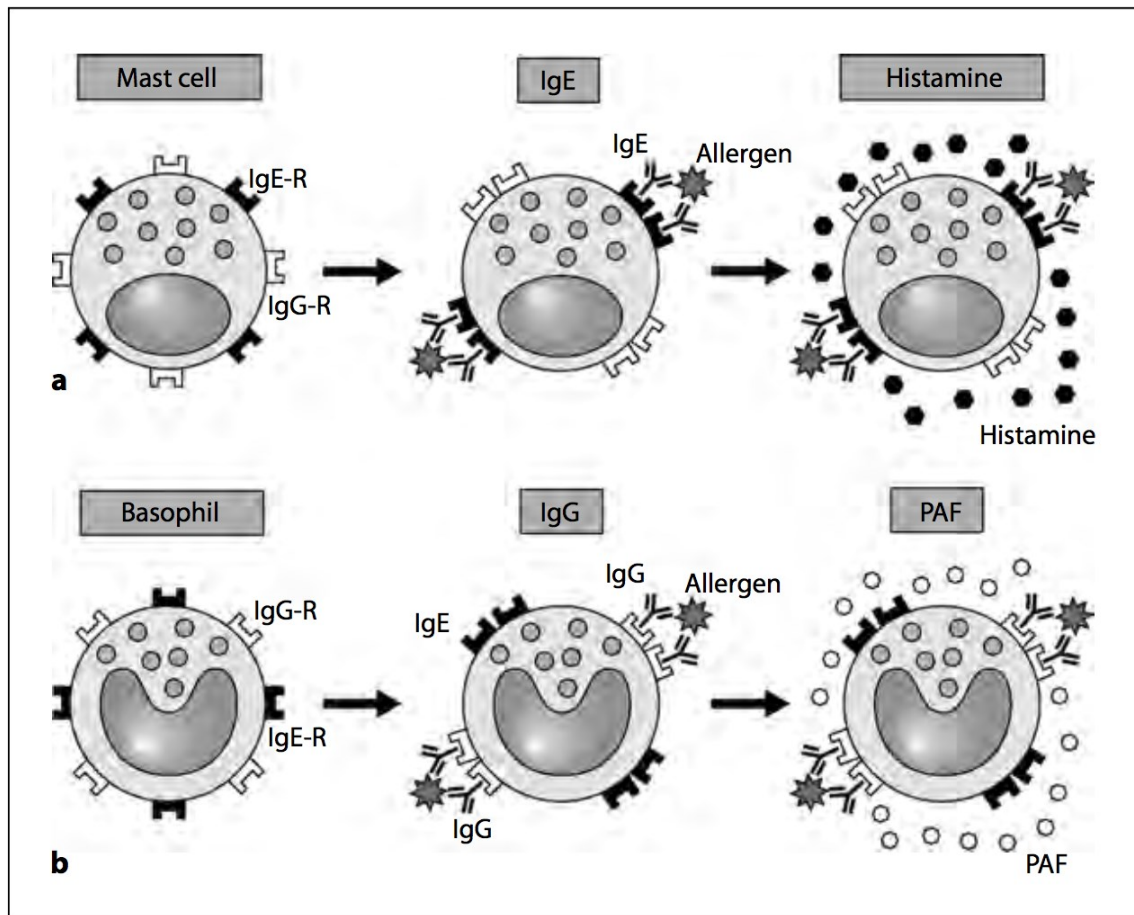


Abbildung 13 Die zwei unterschiedlichen Wirkungspfade der systemischen Anaphylaxie (6): (a) der typische Signalweg – Mastzelle, IgE und Histamin spielen eine entscheidende Rolle, dagegen (b) die alternierende Methode mit Basophilen, IgG und PAF als zentrale Bestandteile.

Um diese abweichende Wirkungsweise genauer zu verstehen, wurde in erster Linie das Maus-Modell verwendet, da die Testung an humanen Probandinnen und Probanden einen potentiell lebensbedrohlichen Verlauf nehmen könnte. Diverse Studien zeigen, dass der typischen Pfad, via IgE und Histamin, nicht auf alle anaphylaktischen Reaktionen zutrifft: So konnte an Mäusen, denen es entweder an IgE-, FcεRI oder Histamin mangelt, bewiesen werden, dass ein alternativer Wirkungspfad existiert(6).

Die Schlüsselrollen bei der alternativen Methode spielen IgG-Antikörper, FcγRIII (IgG-Rezeptor) und Makrophagen. Statt Histamin, zeigt sich PAF verantwortlich für die darauffolgende systemische Schockreaktion.

Weiters wurde an Mäusen mit FcγRIII-Mangel, FcεRI-Mangel oder Fcγ-Mangel gezeigt, dass FcγRIII notwendig für den alternativen Weg nicht aber für den typischen Ablauf ist. FcεRI hingegen, wird nur für den klassischen und nicht für den alternierenden Pfad gebraucht. Fcγ wird bei beiden Möglichkeiten benötigt. Fcγ verbinden sich sowohl mit FcγRIII als auch mit FcεRI und ist essentiell für die Signalübertragung der Liganden an beiden Rezeptoren(64).

Obwohl die klinischen Merkmale der beiden beschriebenen Wirkungspfade annähernd ident sind, gibt es doch einige wichtige Unterschiede. So kommt es bei der klassischen Anaphylaxie überwiegend zu einer Erhöhung der Herzfrequenz, die insbesondere IgE- und Histamin- gebunden ist(65). Der primäre Mediator der alternierenden Methode, PAF, führt im Allgemeinen zu einer Bradykardie und vermindert die Herzfrequenz(66).

Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal stellt die Konzentration der Antikörper und Antigene dar, die benötigt werden um eine systemische Anaphylaxie auszulösen. Der alternative Wirkungspfad benötigt im Gegensatz zum IgE-vermittelten Signalweg ein Vielfaches an Antikörpern.

Während bei der klassischen Anaphylaxie die IgE-Konzentration im Serum häufig nicht nachweisbar ist (obwohl IgE an MZ gebunden vorliegt), sind hohe IgG- Serumspeigel notwendig um den alternativen Weg zu induzieren(64).

Eine Frage, die es zu beantworten gibt, ist ob dieser alternative Wirkungspfad auch beim Menschen existiert.

Das Maus-Modell hat gezeigt, dass zu Auslösung einer IgG-getriggerten systemischen Anaphylaxie eine viel höhere Anzahl an Antikörpern und Antigenen benötigt wird, als bei der „klassischen“ Variante. Im „Alltag“ kommt es jedoch selten zu einem Kontakt mit einer immens hohen Anzahl an Allergenen, mit einer parallelen Bildung großer Mengen von spezifischem IgG. Allerdings kann dieser Fall im klinischen Umfeld zum Beispiel bei der Verabreichung von therapeutischen Antikörpern (vor allem rekombinante monoklonale Antikörper) durchaus vorkommen(6).

Einige Fallberichte beschreiben anaphylaktische Reaktionen am Menschen bei gleichzeitigem Fehlen von allergenspezifischem IgE im Serum. Darüber hinaus wurde bei diesen Patientinnen und Patienten auch kein erhöhter Serum-Tryptase-Wert nachgewiesen(67).

Das Enzym Tryptase wird zusammen mit Histamin bei einer raschen Mastzellendegranulation freigesetzt. Diese schlagartige Ausschüttung ist vor allem für anaphylaktische Reaktionen typisch. Zudem ist die Tryptase im Serum länger nachweisbar als andere Marker wie Histamin oder Prostaglandine.

Medikamentös induzierte anaphylaktische Reaktionen auf monoklonale chimäre IgG-Antikörper, Protamin und Dextran weisen auf allergenspezifische IgG-Antikörper im Blut bei gleichzeitigen Fehlen von IgE-Antikörpern hin(6).

Eine weitere Studie weist darauf hin, dass Serum PAF-Werte bei Anaphylaxie-Patienten viel höher sind als bei Patienten in der Kontrollgruppe. Zusätzlich wird auch darauf aufmerksam gemacht, dass ein hoher Serum PAF-Wert mit der Schwere einer anaphylaktischen Reaktion korreliert(68).

4. Diskussion:

Anaphylaktische Reaktionen, im Kindes- und Jugendalter, sind mit einer geschätzten jährlichen Inzidenzrate von 7-11 pro 100 000 Kindern verhältnismäßig selten(1). Aufgrund von sich häufenden schwerwiegenden Episoden und einer dynamischen Entwicklung der Symptomatik, die sich innerhalb von Minuten entfaltet und auch potentiell letal enden kann, ist der Symptomenkomplex eine ernstzunehmende Erkrankung.

Ein großes Problem liegt weltweit in der Erfassung der Systemerkrankung, Anaphylaxie. Dieses fußt vor allem auf dem Fehlen einer globalen, einheitlichen Definition. Anstatt der Verwendung eines ICD10-Codes, werden bislang verschiedene Kodierungen für schwerwiegende allergische Reaktionen angewendet(9). Aufgrund dessen wird eine gewichtige Dunkelziffer vermutet.

Entscheidend ist, sich international auf eine akkurate Definition zu einigen. Es stellt sich die Frage, ob schon eine rezidivierende kutane Reaktion bei einer bekannten Typ-I-Allergie, als Anaphylaxie gewertet wird. Ebenfalls ob die Beteiligung von mindestens zwei verschiedenen Organen erforderlich ist, oder ob nur Mitbeteiligung des Herz-Kreislaufsystems, beziehungsweise des Respirationstrakts als Anaphylaxie zu diagnostizieren ist(8).

Das Fehlen einer weltweit einheitlichen Definition der Anaphylaxie hat weitreichende Folgen. Es erschwert einerseits die Forschung hinsichtlich Epidemiologie, Pathophysiologie und Therapie. Andererseits führen uneinheitliche Definitionen, sowohl bei Patientinnen und Patienten als auch bei Gesundheitspersonal zu Unsicherheiten. Diese Unklarheiten beeinflussen die Diagnosefindung, sowie eine adäquate Therapie.

Bei einer Konsensus Konferenz 2006 des „National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network“ wurde deshalb von 16 verschiedenen Organisationen aus Amerika, Europa und Australien, eine einheitliche Definition der Anaphylaxie erarbeitet (siehe Tabelle 16)(69).

Klinische Kriterien zur Diagnose einer Anaphylaxie(69)	
Eine Anaphylaxie liegt vor, wenn eines der folgenden 3 Merkmale zutrifft:	
-rasches Auftreten einer kutanen Symptomatik (z.B. Urtikaria, Angioödem, Schleimhautödem)	
mit zusätzlich einem der Folgenden:	
a. Rasch einsetzende respiratorische Symptomatik (z.B. Dyspnoe, Bronchospasmus, Stridor, Husten)	
b. Rasch einsetzender Blutdruckabfall oder assoziierte Symptome (Synkope, Herzrasen)	
-plötzlich eintretende Symptomatik an mehreren Organsystemen (mindestens 2), nach einer „typischen“ Allergenexposition:	
a. Hautsymptomatik (z.B. Urtikaria, Angioödem, Schleimhautödem)	
b. Respiratorische Symptomatik (z.B. Dyspnoe, Bronchospasmus, Stridor, Husten)	
c. Gastrointestinale Symptomatik (z.B. Krämpfe, Durchfall, Erbrechen)	
d. Blutdruckabfall oder assoziierte Symptome (Synkope, Herzrasen)	
-plötzliche Reduktion des Blutdrucks nach Exposition gegenüber eines bestätigten Allergens :	
a. Kinder: niedriger Blutdruck (altersspezifisch) oder mehr als 30% Verminderung des systolischen Blutdrucks	
b. Erwachsene: Systolischer Blutdruck < 90 oder mehr als 30% Verminderung des patientenspezifischen Normalwerts	

Tabelle 16 Klinische Kriterien zur Diagnose einer Anaphylaxie (69)

Die bei der Konsensus Konferenz erstellten Kriterien zur Diagnose der Anaphylaxie sind in drei Gruppen aufgeteilt. Eine anaphylaktische Reaktion ist sehr wahrscheinlich, wenn eine der 3 Komponenten gegeben ist (siehe Tabelle 16).

Dass Patientinnen und Patienten oft initial von verschiedenen medizinischen Disziplinen (Anästhesie, Dermatologie, Pädiatrie, HNO, Allgemeinmedizin, usw.) betreut werden, erschwert eine genaue Aussage über die tatsächliche Inzidenz umso mehr.

Ein weiterer Faktor, warum sich keine wahre Inzidenz etabliert hat, sind länderspezifische und zu unterschiedliche Studiendesigns.

2005 wurde im deutschsprachigen Raum also in Deutschland, Österreich und der Schweiz ein Anaphylaxie-Register etabliert. Diese Sammelstelle registriert jedoch nur Daten aus allergologischen Zentren, was wiederum Aussagen bezüglich Inzidenz und Prävalenz erschwert(9).

Hier könnte eine einheitliche Definition und Klassifizierung, wie die des „National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network“, Abhilfe schaffen. Die Klassifikation fasst die wichtigsten klinischen Anhaltspunkte zusammen, ist leicht verständlich und ist sowohl für Kinder als auch für Erwachsene geeignet (siehe Tabelle 16).

Im Laufe der Literaturrecherche wurden jedoch keine Anhaltspunkte bezüglich dem tatsächlichen Einsatz dieser relevanten Klassifikation gefunden. Eine einheitliche Definition bleibt zur besseren Erfassung der Anaphylaxie unabdinglich.

Die Fragestellung nach anaphylaktischen Reaktionen, bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten, erweist sich durchaus diffizil, da zu dieser Altersgruppe eine sehr eingeschränkte Studienlage besteht. Fachliteratur der Kinderheilkunde, sowie Literatur der Allergologie und Immunologie beschreiben vorwiegend die Entwicklung der frühkindlichen Immunologie und die im Kleinkindesalter präsenten Nahrungsmittelallergien. Die meisten Publikationen, die sich mit der Problematik der Anaphylaxie beschäftigen, nehmen keine nach Patientenalter getrennte Auswertung vor. Die Ergebnisse der in der Studie miteingeschlossenen pädiatrischen Patientinnen und Patienten, werden dann unter eigenen Punkten, bezüglich Auffälligkeiten, gesondert behandelt. Wenige Studien (33–35) setzten sich direkt mit anaphylaktischen Reaktionen bei Kindern und Jugendlichen auseinander.

Einigkeit besteht generell bezüglich Notfallmanagement und –medikation, im Kindesalter. Hierbei gilt Adrenalin als essentielles Arzneimittel, in der First-Line-Therapie, der Anaphylaxie. Epinephrin-Autoinjektoren sind, in der westlichen Welt, mittlerweile Standard in der Notfalltherapie, von anaphylaktischen Reaktionen und können, von geschulten Laien, oder dem Betroffenen selbst, schnell verabreicht werden. In ärmeren Ländern sind diese Injektoren zur Selbsthilfe, jedoch weder vorhanden noch erschwinglich(6). Eine weitere Limitation, sind fehlende Autoinjektoren für Neugeborene und Säuglinge. Die derzeit verfügbaren Modelle, richten sich an Kinder über 15kg (0,15mg) und Kinder und Erwachsene über 30kg (0,3mg).

Hinsichtlich der Behandlung einer akuten anaphylaktischen Episode, gibt es derzeit keine Aussicht auf neue Arzneimittel. Adrenalin wird mit seiner potentiell lebensrettenden Wirkung auch in naher Zukunft das Pharmakon der Wahl bleiben(6).

Es sollte jedoch weiterhin Forschungsarbeit in Bezug auf die Epinephrin-Verabreichung durchgeführt werden, da derzeit unzureichende Daten betreffend dem genauen Zeitpunkt der Applikation vorliegen.

Aufgrund der rasch fortschreitenden und möglicherweise letal endenden Reaktionen nimmt die Anaphylaxie eine „Sonderstellung“ in der Forschung ein. Daher gestaltet sich die Forschung vor allem bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten als heikel und placebokontrollierte klinische Studien bei therapeutischen Fragestellungen gelten als ethisch nicht vertretbar.

Zukünftige Studien könnten sich in Richtung der kausalen Therapie der Anaphylaxie, im Kindes- und Erwachsenenalter orientieren. Gerade bei Nahrungsmittelallergien von Kindern und Jugendlichen, gibt es mit dem Einsatz von modifizierten Eiweißbestandteilen, im Rahmen einer SIT und der SOTI vielversprechende Möglichkeiten(2).

Auch die Rolle von Basophilen Granulozyten und PAF bei generalisierten allergischen Reaktionen beim Menschen ist noch nicht vollständig geklärt und wird zukünftig noch genauer analysiert werden. Vor allem bei den Reaktionen mit hohen allergenspezifischen IgG-Antikörper-Titern im Serum. Falls dieser Wirkungspfad tatsächlich beim Menschen nachgewiesen wird, könnte man dafür eine spezifische Therapie anpassen(6).

Inwiefern sich, der stattfindende Klimawandel, auf Anaphylaxie-Auslöser und Saisonale Trends auswirkt, könnte ebenfalls Gegenstand folgender Arbeiten sein.

5. Literaturverzeichnis

1. U. Wahn, R. Seger, V. Wahn GH. Pädiatrische Allergologie und Immunologie. 4th ed. Elsevier Urban & Fischer; 2005. 985 p.
2. Klimek, Pfaar R. Allergien bei Kindern und Jugendlichen - Grundlagen und klinische Praxis. 1st ed. Schattauer; 2013. 480 p.
3. Strachan DP. Strachan hipoteza. 1989;299(November):1259–60.
4. Tebow G, Sherrill DL, Lohman IC, Stern D a, Wright AL, Martinez FD, et al. Effects of parental smoking on interferon gamma production in children. Pediatrics. 2008;121(6):e1563–9.
5. Pathomechanismus der Typ-I Hypersensibilitätsreaktion [Internet] [zitiert am 26.03.2016] URL: <https://www.allergopharma.de/de/allergologie/ige-vermittelte-allergie/>.
6. J.Ring. Anaphylaxis. Karger; 2010. 228 p.
7. Worm M, Eckermann O, Dölle S, Aberer W, Beyer K, Hawranek T, et al. Auslöser und Therapie der Anaphylaxie. 2014;111(10).
8. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Duda D, Fischer J, et al. Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis. Allergo J Int. 2014;23(3):96–112.
9. Worm M. Epidemiologie der Anaphylaxie. Hautarzt. 2013;64(2):88–92.
10. Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, Luke A, St. Sauver JL, Weaver A, et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: A report from the Rochester Epidemiology Project. J Allergy Clin Immunol. Elsevier Ltd; 2008;122(6):1161–5.

11. Morita E, Kunie K, Matsuo H. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Sci.* 2007 Aug;47(2):109–17.
12. Przybilla B, Ruëff F. Insect stings: clinical features and management. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(13):238–48.
13. Przybilla B, Ring J, Ruëff F. Anaphylaxis. *Der Hautarzt.* 2007;58(12):1025–31.
14. Pumphrey RSH. Fatal anaphylaxis in the UK, 1992-2001. *Novartis Found Symp.* 2004 Jan;257:116–28; discussion 128–32, 157–60, 276–85.
15. Rohacek M, Edenhofer H, Bircher a., Bingisser R. Biphasic anaphylactic reactions: Occurrence and mortality. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014;69(6):791–7.
16. L.Jäger, B.Wüthrich, B. Ballmer-Weber SV. *Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen.* 3.Auflage ed. Urban & Fischer Verlag; 2008. 310 p.
17. Blötzer IC, Wüthrich B. IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergien – Klassifikation nach dem Sensibilisierungsweg anhand von 87 Fällen des Jahres 1998. *Allergologie.* 2004 May 1;27(05):191–202.
18. Seitz CS, Pfeuffer P, Raith P, Bröcker E-B, Trautmann A. Food allergy in adults: an over- or underrated problem? *Dtsch Arztebl Int.* 2008;105(42):715–23.
19. Schäfer T, Böhler E, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Heinrich J, et al. Epidemiology of food allergy/food intolerance in adults: associations with other manifestations of atopy. *Allergy.* 2001;56(12):1172–9.
20. Heine RG, Verstege A, Mehl A, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Niggemann B. Proposal for a standardized interpretation of the atopy patch test in children with atopic dermatitis and suspected food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17(3):213–7.

21. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(4):923–9.
22. Hoffman DR. Allergy to biting insects. *Clin Rev Allergy*. Humana Press; 2003;5(2):177–90.
23. de Groot H. Allergy to bumblebees. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006 Aug;6(4):294–7.
24. Golden DB., Tracy JM, Freeman TM, Hoffman DR. Negative venom skin test results in patients with histories of systemic reaction to a sting. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(3):495–8.
25. Thong BYH, Blanca M. Risk factors and diagnostic tests in drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(4).
26. Baldo B. Penicillins and cephalosporins as allergens - structural aspects of recognition and cross-reactions. *Clin Exp Allergy*. 1999 Jun;29(6):744–9.
27. Atanasković-Marković M, Veličković TĆ, Gavrović-Jankulović M, Vučković O, Nestorović B. Immediate allergic reactions to cephalosporins and penicillins and their cross-reactivity in children. *Pediatr Allergy Immunol*. Munksgaard International Publishers; 2005 Jun 1;16(4):341–7.
28. Demoly P, Kropf R, Pichler WJ, Bircher A. Drug hypersensitivity: questionnaire. *Allergy*. 1999;54(9):999–1003.
29. Simons FER, Arduzzo LRF, Bil?? MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Japanese J Allergol*. 2014;62(11):1464–500.

30. Epipen Autoinjektor [Internet] [zitiert am 26.03.2016] URL: <https://www.epipen.com/en/about-epipen>.
31. Chen W, Mempel M, Schober W, Behrendt H, Ring J. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2008;63(11):1418–27.
32. Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;1–11.
33. Mehl A, Wahn U, Niggemann B. Anaphylactic reactions in children--a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy*. 2005 Nov;60(11):1440–5.
34. Ruffoni S, Barberi S, Bernardo L, Ferrara F, Furgani A, Tosca M a., et al. Anaphylaxis in pediatric population: A 1-year survey on the Medical Emergency Service in Liguria, Italy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2015;
35. Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, Marcy SM, Braun MM, Thompson RS. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(3):536–42.
36. Roehr CC, Edenharter G, Reimann S, Ehlers I, Worm M, Zuberbier T, et al. Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. *Clin Exp Allergy*. 2004 Oct;34(10):1534–41.
37. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann P a., Niggemann B, Rancé F, Turjanmaa K, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: Position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2007;62(7):723–8.
38. Sicherer SH, Muñoz-furlong A, Burks AW, Sampson A, York N, Rock L. Rapid publication Prevalence of peanut and tree nut allergy in the US determined by a random digit dial telephone survey. :559–62.

39. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson H a. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(6):1322–6.
40. Lehmann K, Schweimer K, Reese G, Randow S, Suhr M, Becker W-M, et al. Structure and stability of 2S albumin-type peanut allergens: implications for the severity of peanut allergic reactions. *Biochem J*. 2006;395(3):463–72.
41. Sicherer SH, Sampson H a. Peanut allergy: Emerging concepts and approaches for an apparent epidemic. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):491–503.
42. Wensing M, Penninks AH, Hefle SL, Akkerdaas JH, van Ree R, Koppelman SJ, et al. The range of minimum provoking doses in hazelnut-allergic patients as determined by double-blind, placebo-controlled food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2002 Dec;32(12):1757–62.
43. Monti G, Bonfante G, Muratore MC, Peltran A, Oggero R, Silvestro L, et al. Kiss-induced facial urticaria and angioedema in a child allergic to fish. *Allergy*. 2003 Jul;58(7):684–5.
44. Høst a, Koletzko B, Dreborg S, Muraro a, Wahn U, Aggett P, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric. *Arch Dis Child*. 1999;81(1):80–4.
45. Greer FR, Sicherer SH, Burks WA. Breastfeeding, Timing of Introduction of Complementary Foods, and Hydrolyzed Formulas in Infants and Children: The Role of Maternal Dietary Restriction, Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease. *Pediatrics*. 2008;121(1):183.
46. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. [Review] [30 refs][Update of Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD000133; PMID: 14583912]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9).

47. Rzehak P, Sausenthaler S, Koletzko S, Reinhardt D, Berg A Von, Kra U, et al. Short- and long-term effects of feeding hydrolyzed protein infant formulas on growth at 6 y of age : results from the German Infant Nutritional Intervention Study 1 – 3. 2009;94(1):1846–56.
48. Muche-Borowski C, Kopp M, Reese I, Sitter H, Werfel T, Schäfer T. Allergy prevention. Dtsch Arztebl Int. 2009;106(39):625–31.
49. Perkin MR, Logan K, Tseng A, Raji B, Ayis S, Peacock J, et al. Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. N Engl J Med. 2016;NEJMoa1514210.
50. Prädilektionsstellen der atopischen Dermatitis im Kindesalter [Internet] [zitiert am 26.03.2016] URL: <http://www.jameda.de/gesundheits-lexikon/neurodermitis/>.
51. Wichmann K, Heratizadeh a., Werfel T. Food allergy in atopic dermatitis. Der Hautarzt. 2012;63(4):315–24.
52. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, Campbell LE, Zhao Y, Liao H, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. J Allergy Clin Immunol. Elsevier Ltd; 2011;127(3):661–7.
53. Atopische Dermatitis im Kleinkindalter, in loco typico [Internet] [zitiert am 26.03.2016] URL: <http://pdg.bledar.com/das-atopische-ekzem>.
54. Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in hymenoptera venom XII: how much protein is in a sting? Ann Allergy. 1984 Apr;52(4):276–8.
55. Hoffman DR, El-Choufani SE, Smith MM, de Groot H. Occupational allergy to bumblebees: allergens of *Bombus terrestris*. J Allergy Clin Immunol. 2001 Nov;108(5):855–60.

56. Jin C, Focke M, Léonard R, Jarisch R, Altmann F, Hemmer W. Reassessing the role of hyaluronidase in yellow jacket venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1):184–90.e1.
57. Lange L, Koningsbruggen S V, Rietschel E, L. L, S.V. K, E. R. Questionnaire-based survey of lifetime-prevalence and character of allergic drug reactions in German children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(7):634–8.
58. Rebelo Gomes E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy*. Blackwell Publishing Ltd; 2007 Nov 19;38(1):071119182754009.
59. Pichler WJ, Yawalkar N, Schmid S, Helbling A. Pathogenesis of drug-induced exanthema. *Allergy*. 2002;57:884–93.
60. Steiss J-O, Jödicke B, Lindemann H. A modified ultrarush insect venom immunotherapy protocol for children. *Allergy Asthma Proc*. Jan;27(2):148–50.
61. Leung DYM, Shanahan WR, Sampson HA. Response to “effect of anti-IgE therapy in patients with food allergy”. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003 Dec;91(6):515–7.
62. Li X-M. Beyond allergen avoidance: update on developing therapies for peanut allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005 Jun;5(3):287–92.
63. Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: Efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2007;62(11):1261–9.
64. Finkelman FD. Anaphylaxis: Lessons from mouse models. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):506–15.
65. Martin TR, Ando A, Takeishi T, Katona IM, Drazen JM, Galli SJ. Mast cells contribute to the changes in heart rate, but not hypotension or death, associated with

- active anaphylaxis in mice. *J Immunol.* 1993 Jul 1;151(1):367–76.
66. Feuerstein G, Siren AL. Platelet-activating factor and shock. *Prog Biochem Pharmacol.* 1988 Jan;22:181–90.
67. Dybendal T, Guttormsen a. B, Elsayed S, Askeland B, Harboe T, Florvaag E. Screening for mast cell tryptase and serum IgE antibodies in 18 patients with anaphylactic shock during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47(10):1211–8.
68. Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med.* 2008;358(1):28–35.
69. Sampson H a., Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Allan Bock S, 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. *Ann Emerg Med.* 2006;47(4):373–80.