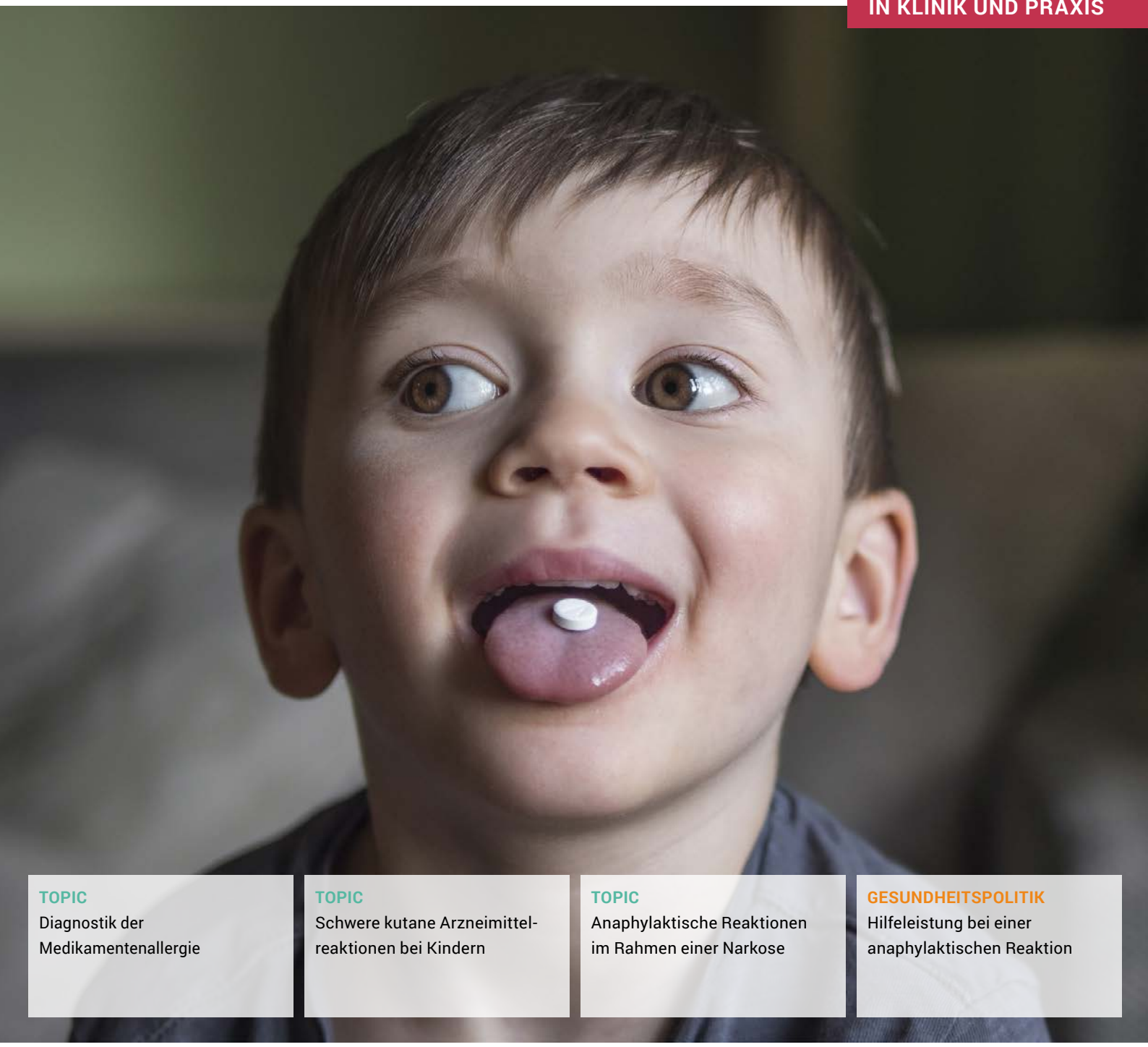
AUSGABE 02 / 2017

PÄDIATRISCHE ALLERGOLOGIE

IN KLINIK UND PRAXIS



TOPIC
Diagnostik der Medikamentenallergie

TOPIC
Schwere kutane Arzneimittel-reaktionen bei Kindern

TOPIC
Anaphylaktische Reaktionen im Rahmen einer Narkose

GESUNDHEITSPOLITIK
Hilfeleistung bei einer anaphylaktischen Reaktion

GPA
GESELLSCHAFT PÄDIATRISCHE ALLERGOLOGIE UMWELTMEDIZIN

Liebe Leserinnen und Leser,

merkwürdigerweise gelten Arzneimittelallergien in der Pädiatrie als selten, wo doch unerwünschte Reaktionen auf Medikamente im Kindesalter das tägliche Brot von Kinderärzten darstellen. Dieser scheinbare Widerspruch bedeutet eigentlich nur:

(1) Arzneimittelallergien wollen präzise diagnostiziert werden, und das ist nicht trivial. Am Ende liegt in den meisten Fällen eine unerwünschte Reaktion, aber keine Allergie vor.
(2) Arzneimittelallergien können, wenn auch selten, sehr fulminant und lebensgefährdend verlaufen. Sie müssen demnach rechtzeitig erkannt werden.

So konzentrieren wir uns in der aktuellen Ausgabe unserer Zeitschrift auf eben dieses Thema: Arzneimittelreaktionen, -allergien und die so häufig assoziierten Anaphylaxien.

Erneut konnten wir Lars Lange – den neuen Schriftführer der GPA – und seine Arbeitsgruppe für einen berufenen Artikel zum Thema „Diagnostik der Medikamentenallergie“ gewinnen. Hagen Ott – erst jüngst als zweiter Vorsitzender der GPA bestätigt –, einer der ganz wenigen Pädiater und gleichzeitig Dermatologen in unserer Gesellschaft, befasst sich äußerst kompetent und gut zu lesen mit vier sehr seltenen, aber extrem gefährlichen kutanen Arzneimittelreaktionen. Als Drittes berichtet Wolfgang Pfützner umfassend zum Thema Anaphylaxie im Rahmen einer Narkose. Rund um diese Topic-Artikel ranken sich mehrere Texte zu unterschiedlichen Aspekten der allergischen Sofortreaktionen: Anaphylaxie bei Impfungen, Umgang mit Anaphylaxie bei Immuntherapie sowie bei Insektengiftallergie und besondere gesundheitspolitische bzw. versicherungsrelevante Aspekte bei der Betreuung von Kindern mit Allergien. In einem sehr anschaulich dargestellten Fallbericht erfahren wir Genaueres über Ursache, Diagnostik und Therapie bei einem Kind mit schweren Ödemen.

Natürlich sind wir stets aktuell in umweltmedizinischen Fragen unterwegs und bekommen von Thomas Lob – dem Träger der GPA-Welle 2016 – eine kritische Besprechung der neuen Broschüre „Umweltschutz in der Landwirtschaft“. Unerschütterlich werden wir wieder von Volker Wahn zu bedeutsamen immunologischen Mechanismen von Immundefizienz-Erkrankungen aufgeklärt.

Besonders in diesem Heft: Wir beginnen mit einer neuen Rubrik „Kritisch hinterfragt und kommentiert“. Dieses Mal geht es um die Asthmapräventionsstudie (GAP) mit den Allergentabletten. Der Autor Frank Friedrichs hinterfragt die bereits in Presseerklärungen, Vorträgen und Postern vorpublizierten Daten. Diese aktuelle Rubrik soll die Plattform für einen kritischen Diskurs mit und für unsere Mitglieder eröffnen.

Seit Ende Januar hat die GPA einen neuen geschäftsführenden Vorstand mit Christian Vogelberg (1. Vorsitzender), Hagen Ott (2. Vorsitzender), Lars Lange (Schriftführer) und Armin Grübl (Schatzmeister). Glückwunsch zu Eurer Wahl. Damit geht eine Ära unseres Vereins zu Ende: Frank Friedrichs, der Mann der ersten Stunde der GPA, verlässt das von ihm über Jahre mitgesteuerte, extrem stabile und starke Schiff. „Frank! Wir alle danken Dir für Deinen unermüdlichen, stets positiven, kreativen, humorvollen und politisch unendlich erfolgreichen Einsatz für unsere gemeinsame Sache: Die Pädiatrische Allergologie.“ Naja, im Hintergrund bleibt er uns insbesondere berufspolitisch zum Glück erhalten.

Ihnen eine gute Lektüre und mit den besten Grüßen,

Ihr Albrecht Bufe

Prof. Dr. med. Albrecht Bufe

Experimentelle Pneumologie
Ruhr Universität Bochum | 44780 Bochum
albrecht.bufe@rub.de

INHALT / IMPRESSUM

TOPIC

5 Diagnostik der Medikamentenallergie
Die große Vielfalt der klinischen Bilder allergischer Reaktionen auf Arzneimittel basiert auf ganz unterschiedlichen immunologischen Mechanismen. Dem entsprechend müssen für die diagnostische Aufarbeitung unterschiedliche Verfahren angewendet werden, um den jeweiligen Pathomechanismus aufzudecken. Die verschiedenen allergischen Reaktionen auf Arzneimittel werden in diesem Beitrag vorgestellt und die Auswahl der jeweils sinnvollen diagnostischen Verfahren erläutert.

13 Schwere kutane Arzneimittelreaktionen im Kindes- und Jugendalter
Bei Erwachsenen beträgt die Letalität des Stevens-Johnson-Syndroms (SJS) und der toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN) 5 % bzw. bis zu 35 %; im Kindesalter hingegen ist die Prognose bei früher Diagnosestellung und intensiver Betreuung deutlich besser. Auch das DRESS-Syndrom (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) ist mit einer hohen Sterblichkeit von bis zu 10 % assoziiert, wohingegen die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) einen schweren, aber in der Regel selbstlimitierenden Verlauf zeigt. Charakteristische Symptome, Komplikationen und Prinzipien einer interdisziplinären Behandlung dieser schweren Hautreaktionen werden in diesem Beitrag beschrieben.

18 Anaphylaktische Reaktionen im Rahmen von Narkoseeingriffen
Perioperative unerwünschte Arzneireaktionen (UAR) lassen sich definieren als klinische Beschwerden auf ein Arzneimittel, das unmittelbar vor, während oder nach einem operativen Eingriff in vorgeschriebener Dosierung und Applikationsform eingesetzt wurde. Klinisch bedeutsam sind in erster Linie anaphylaktische UAR, die allergischer Natur oder pseudo-allergisch bedingt sein können. In diesem Beitrag gehen die Autoren auf die Klinik und Therapie sowie insbesondere auf die differenzierte Diagnostik dieser Reaktionen und entsprechend daraus folgende präventive Maßnahmen ein.

WEITERE THEMEN

28 Aus den WAG's
Anaphylaxie nach Impfung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland

30 Der allergologische Fall
Schwere Ödeme beim Säugling

36 Fragen an den Allergologen
Insektengift-Allergie bei 7-jährigem Jungen

37 Serie Quartheft
Umgang mit einer Anaphylaxie bei SIT

41 Kritisch hinterfragt und kommentiert
GAP-Studie: Entscheidend ist, ins Tor zu treffen

43 Gesundheitspolitik
Hilfeleistung
bei einer anaphylaktischen Reaktion

48 Neue Immundefekte
STAT3-Defekte: Konsequenzen von GOF- und LOF-Mutationen verschieden

50 Umweltmedizin
Umwelt- und Klimaschutz in der Landwirtschaft

JOURNAL CLUB

39 Bei Arzneimittelallergie ist Tryptase als Marker ungeeignet

IN EIGENER SACHE

40 Danke für langjährige Vorstandsarbeit in der GPA

ELTERNRATGEBER

53 Arzneimittelallergie

VERANSTALTUNGEN

56 Termine

Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis, 20. Jg / Nr. 2

Herausgeber:
Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V., Rathausstraße 10, 52072 Aachen, Tel. 0241/9800-486, Fax 0241/9800-259, gpa.ev@t-online.de, ↗ www.gpau.de

Verlag:
iKOMM • Information und Kommunikation im Gesundheitswesen GmbH, Friesenstraße 14, 53175 Bonn, Tel. 0228/373841, Fax 0228/373840, info@ikomm.info, ↗ www.ikomm.info
Verlagsleitung: Dr. Ulrich Kümmel

Schriftleitung:
Prof. Dr. med. Albrecht Bufe, Experimentelle Pneumologie, Ruhr Universität Bochum, 44780 Bochum, albrecht.bufe@rub.de;
Dr. med. Armin Grübl, Kinderklinik München-Schwabing, Klinik und Poliklinik f. Kinder- und Jugendmedizin der TUM, Kölner Platz 1, 80804 München, armin.gruebl@tum.de;

Ressortschriftleiter:
Dr. med. Peter J. Fischer, Schwäbisch Gmünd (Elternratgeber); Dr. med. Frank Friedrichs, Aachen (Berufs- und Gesundheitspolitik); Dr. med. Michael Gerstlauer, Klinikum Augsburg, Klinik für Kinder und Jugendliche, 86156 Augsburg (Fragen an den Allergologen); Dr. med. Thomas Lob-Corzilius, Christliches Kinderhospital Osnabrück, 49074 Osnabrück (Umweltmedizin); PD Dr. med. Hagen Ott, Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, 30173 Hannover (Pädiatrische Dermatologie), Prof. Dr. med. Jürgen Seidenberg, Elisabeth-Kinderkrankenhaus, 26133 Oldenburg (Pädiatrische Pneumologie); Prof. Dr. med. Volker Wahn, Charité Campus Virchow, Klinik m. S. Pädiatrische Pneumologie und Immunologie, 13353 Berlin (Pädiatrische Immunologie)

Redaktion:
Dr. med. Susanne Meinrenken, Am Schäferhof 3, 28759 Bremen, susanne.meinrenken@sprachzeug.de

Hinweis: Bei Berufsbezeichnungen sind immer beide Geschlechter gemeint, also Kinder- und Jugendärztinnen bzw. Kinder- und Jugendärzte.

Bildnachweis:
Fotos: Prof. A. Bufe: S. 3 | fotolia.com: Titelseite: redpepper82, S. 36 oben: Alekss, S. 36 unten: melsunny, S. 41: Ullrich, S. 43: Christian Schwier, S. 46: M. Schuppich, S. 54: uwimages S. 56: Picture-Factory | GPA: S. 40 | PD Dr. H. Ott: S. 14, 15, 17 | Prof. W. Pfützner: S. 19, 24 | Umweltbundesamt, Corinna Gather: S. 52

Anzeigenleitung:
iKOMM GmbH, Albrecht Habicht.
Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 3 vom 1. Oktober 2016

Erscheinungsweise:
Die Pädiatrische Allergologie in Klink und Praxis erscheint vierteljährlich jeweils am Beginn des Quartals.

Bezugspreise:
Einzelheft (eJournal): 15,00 Euro, Jahresabonnement: 42,00 Euro, Jahresabonnement für Studenten (bei Vorlage einer Bescheinigung): 31,50 Euro

Layout: kippconcept gmbh, Bonn

ISSN: 2364-3455

TOPIC

Diagnostik der Medikamentenallergie

Lars Lange, Sunhild Gernert, St. Marien-Hospital Bonn, Christian Walter, Praxis für Kinder- und Jugendmedizin, Allergologie, pädiatrische Pneumologie Bad Homburg, und Antje Schuster, Universitätsklinikum Düsseldorf für die WAG Medikamentenallergie der GPA

Die große Vielfalt der klinischen Bilder allergischer Reaktionen auf Arzneimittel basiert auf ganz unterschiedlichen immunologischen Mechanismen. Dem entsprechend müssen für die diagnostische Aufarbeitung unterschiedliche Verfahren angewendet werden um den jeweiligen Pathomechanismus aufzudecken. Die verschiedenen allergischen Reaktionen auf Arzneimittel werden im Folgenden einzeln vorgestellt und die Auswahl der dafür jeweils sinnvollen diagnostischen Verfahren erläutert.

Einleitung

Begleitende Reaktionen während der Anwendung eines Medikaments sind besonders im Kindesalter häufige Phänomene. Bis zu 10 % der Eltern berichten auf Nachfrage, dass ihre Kinder unter einer Arzneimittelallergie leiden [9, 11, 13]. Dabei werden viele Beschwerden als Allergie gedeutet, die typischen unerwünschten Arzneimittelreaktionen entsprechen, z. B. eine Tachykardie nach Inhalation von Betamimetika oder eine Diarrhö nach Gabe von oralen Antibiotika. Vor allem kutane Symptome führen dazu, dass Eltern bei ihren Kindern eine Medikamentenallergie vermuten. Diese kommen besonders häufig bei Anwendung von Antibiotika zur Therapie einer akuten Infektion vor. In einer großen retrospektiven Untersuchung traten bei 7 % der oral antibiotisch behandelten Kinder Hautreaktionen auf [12].

Bei fast der Hälfte aller Kinder mit vermuteter Medikamentenallergie lässt sich der Verdacht auf eine allergische Genese der unerwünschten Reaktion schon durch wenige Fragen ausräumen [13]. Werden die Kinder dann einer differenzierten und konsequent durchgeführten Diagnostik unterzogen, lässt sich bei insgesamt über 90 % der vermuteten Fälle eine Allergie ausschließen, und das Medikament kann wieder eingesetzt werden. Die Rate an positiven Befunden während der diagnostischen Aufarbeitung ist vom klinischen Bild der Reaktion abhängig [20]: Bei Verdacht auf eine Anaphylaxie auf ein Betalaktam-Antibiotikum kann man in 50 % der Fälle eine Allergie nachweisen, bei Urtikaria in 12 % und bei makulopapulösen und anderen Exanthemen in rund 11 %.

Ein wichtiges Ziel der Diagnostik ist es zu verhindern, dass das verdächtigte Arzneimittel unnötigerweise als potenziell gefährlich gemieden wird. Der Verdacht auf eine Allergie bleibt typischerweise bis ins Erwachsenenalter bestehen. Unlängst konnte in einer sehr großen amerikanischen Studie gezeigt werden, dass der vom Patienten bei Einlieferung in ein Krankenhaus geäußerte Verdacht auf eine Penicillin-Allergie zu längerer Liegedauer, höheren Krankheitskosten und signifikant höherer Infektionsrate mit multiresistenten Keimen und *Clostridium difficile* führte [14].

Anamnese

Die Basis der Diagnostik bei Verdacht auf Medikamentenallergie stellt immer die gründliche und gezielt durchgeführte Anamnese dar. Je nachdem, welche Reaktion (Sofort- oder Spät-Typ) aufgetreten ist, wird die weitere Diagnostik geplant. Hierbei sollen alle verfügbaren

Abbildung 1. Dokumentation von Symptomen und Medikation in Form von Zeitstrahlen, hier am Beispiel eines klassischen makulopapulösen Exanthems (MPE) am 8. Tag durch Cefaclor. Ibuprofen ist in diesem Fall zu lange abgesetzt, Ambroxol zu kurz verabreicht, um ein MPE auszulösen

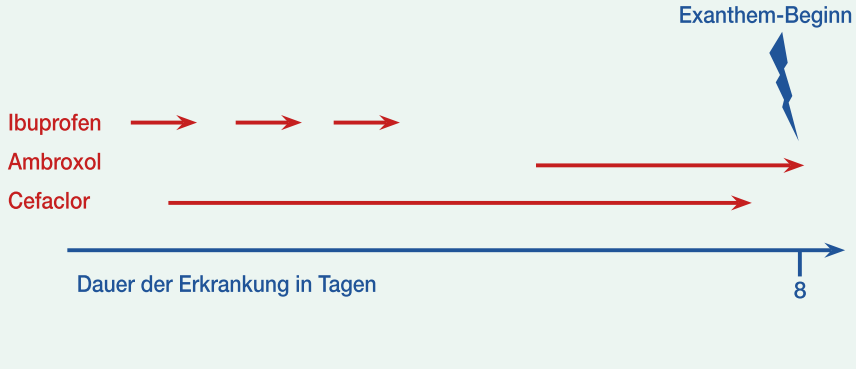


Tabelle 1. Typische Zeitintervalle zwischen erster Arzneimittelzufuhr und erstmaligem Auftreten von Symptomen

Überempfindlichkeitsreaktion	Zeitintervall
Urtikaria, Asthma, Anaphylaxie	Typischerweise bis 1 Stunde nach Exposition
Makulopapulöses Exanthem, „benign rash“	4 – 14 Tage nach Therapiebeginn
AGEP	1 – 12 Tage nach Therapiebeginn
SJS/TEN	4 – 28 Tage nach Therapiebeginn
DRESS	2 – 8 Wochen nach Therapiebeginn

DRESS: drug rash with eosinophilia and systemic symptoms;
AGEP: akute, generalisierte, exanthematische Pustulose;
SJS: Stevens-Johnson-Syndrom;
TEN: toxische epidermale Nekrolyse

modifiziert nach [7]

Informationsquellen herangezogen werden. Es eignen sich von den Eltern aufgenommene Fotos, ärztliche Vorberichte und Dokumentationen.

Ganz entscheidend für die Prüfung der Plausibilität einer allergischen Reaktion ist der zeitliche Zusammenhang zwischen der Einnahme des Medikaments und dem Auftreten der Beschwerden. Die verschiedenen klinischen Bilder sind typischerweise nach bestimmten Abständen zum Beginn der Medikamenteneinnahme zu erwarten (vgl. Tab. 1). Hierbei ist zu beachten, dass die Reaktionen deutlich früher auftreten, wenn die Patienten bereits bei einem vorherigen Therapiezyklus gegen das Medikament sensibilisiert wurden und darauf reagiert haben. Daher ist es entscheidend zu erfragen, ob bei vorangegangenen Therapien mit den gleichen oder verwandten Substanzen bereits Reaktionen beobachtet wurden. Handelt es sich um Spätreaktionen, ist der Beginn der kutanen Symptome bis maximal 48 Stunden nach Ende der Medikamenteneinnahme zu erwarten. Bei komplexeren Therapien mit mehreren Medikamenten hilft die Dokumentation in Form von Zeitstrahlen (Abb. 1).

Des Weiteren sind folgende Daten zu erfragen:

- Erkrankung, die zur Therapie geführt hat,
- Applikationsweg, Dosierung, Behandlungsdauer, Begleitmedikation,
- kutane Reaktionen (z. B. Urtikaria, makulöses Exanthem, Angioödem?),
- extrakutane Reaktionen (z. B. Dyspnoe, Kreislaufdysregulation),
- Reaktionsverlauf (z. B. Persistenz nach Umstellung auf Alternativpräparat),
- Kofaktoren (z. B. Infektion, Anstrengung, Autoimmunerkrankung),
- bisherige Diagnostik (z. B. Hauttestungen, spezifisches IgE, Provokationstestungen),
- allergische Reaktion oder Toleranz nach erneuter Einnahme.

Anhand der so gewonnenen Informationen lässt sich der Verdacht auf eine Medikamentenallergie nicht selten bereits anamnestisch ausräumen. Ist dies nicht der Fall, erlaubt die ausführliche Anamnese die Planung einer optimalen kinderallergologischen Diagnostik (Abb. 2).

Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung entfällt bei der Vorstellung zur Diagnostik zumeist weitgehend, da die Reaktion in der Vergangenheit gelegen hat. Wird der Patient aber noch während bestehender Symptome vorgestellt, ist es eine gute Möglichkeit zu entscheiden, ob der Patient im Weiteren nach Abheilung der Beschwerden einer allergologischen Diagnostik zugeführt werden muss. Hierbei ist ebenso zuallererst der zeitliche Zusammenhang zwischen Symptombeginn und Medikamenteneinnahme für die Bewertung entscheidend. So ist z. B. der Beginn einer kutanen Beschwerdesymptomatik 2 – 3 Tage nach Start einer Therapie mit hoher Sicherheit keine Spätreaktion, da diese typischerweise nach frühestens 6 Tagen beginnt und auch keine Sofortreaktion, da diese nach der ersten Gabe zu erwarten ist. Eine solche Reaktion ist damit nur in Einzelfällen mit dem klinischen Bild einer Medikamentenallergie in Einklang zu bringen.

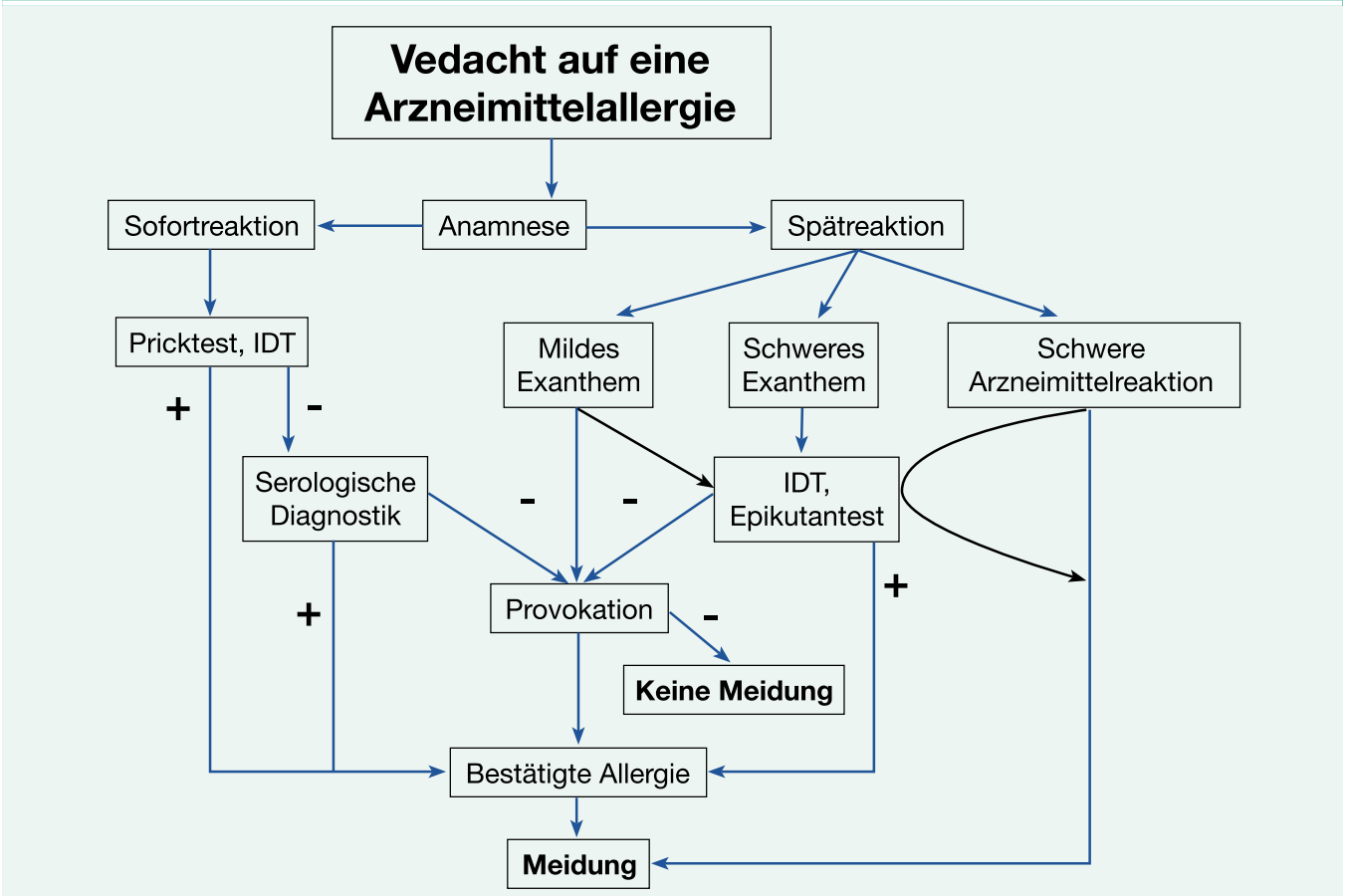
Das klinische Akutbild muss möglichst genau beschrieben werden um die spätere Diagnostik zu erleichtern. Kleinfleckige und blasse, unspezifische Exantheme sind z. B. untypisch für eine Medikamentenreaktion.

In vivo-Diagnostik

Als standardisierte *in vivo*-Untersuchungsmethoden stehen zur Diagnostk IgE-vermittelter Reaktionen der Haut-Prick-Test (HPT) sowie der Intradermaltest (IDT) zur Verfügung. Für beide Testmodalitäten sind nichtirritative, aber immunogene Wirkstoffkonzentrationen bekannt, die kürzlich in einer interdisziplinären Leitlinie veröffentlicht wurden (Tab. 2).

Beide Tests sind Standardmethoden zur Diagnostik bei Verdacht auf eine allergische Sofortreaktion. Dabei ist der HPT einerseits einfacher durchzuführen und weniger schmerzhaft als der IDT, ande-

Abbildung 2. Diagnostischer Algorithmus zur Evaluation einer Arzneimittelallergie; IDT: Intradermaltest



modifiziert nach [10]

rerseits ist er weniger sensitiv. Daher kann der IDT bei negativem Ausgang des HPT als zweiter Schritt erfolgen.

Der IDT wird durchgeführt, indem man mit 0,02 – 0,03 ml NaCl 0,9 % als Negativkontrolle und der Testsubstanz je eine intrakutane Quaddel von 3 mm Durchmesser spritzt. Es wird von einer positiven Reaktion ausgegangen, wenn nach 15 Minuten die Quaddel der Testsubstanz 3 mm größer ist als die der Negativkontrolle und eine erythematöse Umgebungsreaktion entsteht.

Zusätzlich hat der IDT auch eine Bedeutung zur Diagnostik bei Verdacht auf eine allergische Spätreaktion. Bei dieser Fragestellung wird der Test nach 24, 48, 72 bis zu 96 Stunden abgelesen und die Induration beurteilt. Es gibt Hinweise dafür, dass der spät abgelesene IDT eine höhere Sensitivität besitzt als der Epikutantest [8, 10].

Ein weiterer *in vivo-Test* ist der Epikutantest. Er wird zur Diagnostik nach allergischer Spätreaktion angewendet. Hierbei wird die Testsubstanz in einer definierten Konzentration (Tab. 2) zumeist in Petrolatum gelöst. Wie beim Epikutantest mit Kontaktallergenen wird bei Kindern bis 12 Jahren die Testkammer nach 24 Stunden Okklusion entfernt und bei Kindern über 12 Jahren nach 48 Stunden. Die Ablesung wird nach 72 Stunden (selten nach 96 Stunden) nach den standardisierten Kriterien durchgeführt.

In vitro-Diagnostik

Zur Diagnostik nach allergischer Sofortreaktion ist die Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper im Serum sinnvoll. Hierbei steht nur ein sehr begrenztes Panel an validierten Testallergenen zur Verfügung. Im klinischen Alltag ist ihr Einsatz vorwiegend bei einer vermuteten Sofortreaktion auf Betalaktam-Antibiotika empfehlenswert. Die IgE-Serologie bei Verwendung von Penicillin-Antigenen (Penicilloyl G, Penicilloyl V, Amoxicilloyl, Ampicilloyl) erreicht eine Sensitivität von maximal ca. 75 %, während falsch-positive Befunde gerade im Kindesalter eine Rarität darstellen [23]. Die zur Diagnostik IgE-vermittelter Sofortreaktionen auf andere Arzneimittelgruppen erhältlichen Testsubstanzen (z. B. Cefaclor, Chlor-

hexidin, Morphin) wurden mit Ausnahme einiger Muskelrelaxanzien bislang nicht ausreichend in klinischen Studien evaluiert [7]. Zur Diagnostik nach allergischer Spätreaktion eignet sich die Bestimmung der IgE-Antikörper nicht.

Zelluläre Testverfahren wie der Basophilen-Aktivierungstest (BAT) bei der Diagnostik nach einer Sofortreaktion sind speziellen Fragestellungen vorbehalten und kommen v. a. dann zur Anwendung, wenn systemische Provokationstestungen kontraindiziert sind, z. B. bei Verdacht auf eine Allergie gegen Muskelrelaxanzien oder Narkotika. Aufgrund seiner noch immer unzureichenden Standardisierung sollte der BAT weiterhin nicht isoliert, sondern allenfalls komplementär zu etablierten Testverfahren eingesetzt werden [22].

Ähnliches gilt für den Lymphozyten-Transformations-Test (LTT) oder den Enzyme-Linked Immuno Spot-Assay (ELISpot) zur Diagnostik nach einer allergischen Spätreaktion. Auch hier ist die Standardisierung problematisch und es steht die Evaluation in großen Kohorten aus, sodass diese Testverfahren im Kindesalter nicht zur Routinediagnostik gehören.

Kinderallergologische Evaluation von Sofortreaktionen

Der Zeitpunkt der Testung sollte innerhalb von 4 – 6 Monaten nach dem Ereignis angestrebt werden, da nach einer allergischen Reaktion eine kontinuierliche Abnahme der arzneimittelspezifischen IgE-vermittelten Antwort und somit eine stetig sinkende Test-Sensitivität zu befürchten ist. Ob durch weitere Meidung eine zunehmende Toleranz bei tatsächlich allergischen Patienten entsteht, ist bislang nicht evaluiert worden.

In vivo-Diagnostik

Hauttestungen

Ein großes diagnostisches Problem in der Evaluation einer Sofortreaktion stellt die Tatsache dar, dass die allergischen Reaktionen nicht nur durch den Wirkstoff des Medikaments selbst, sondern auch durch dessen Metabolite ausgelöst werden können. Letztere sind aber nur begrenzt als Testsubstanzen verfügbar.

Zumindest für die Testung bei Verdacht auf eine Penicillinallergie sind die entsprechenden Metabolite jedoch charakterisiert und kommerziell erhältlich (Penicilloyl-Poly-L-Lysin [PPL], Minor Determinants Mixture [MDM]). Diese Lösungen werden bei den Tests üblicherweise zusammen mit Benzyl-Penicillin und dem vermutlich auslösenden Arzneimittelpräparat eingesetzt [6].

Auch potenziell kreuzreaktive Ausweichpräparate sollten in der Diagnostik berücksichtigt werden. So können Arzneimittelallergien sowohl auf die Kernstruktur einer Wirkstoffgruppe als auch auf deren potenziell allergene Seitenketten entstehen [4]. Bei einer Reaktion auf die Kernstruktur ist von einer weitgehenden Kreuzreaktivität innerhalb der Substanzgruppe (z. B. den Betalaktam-Antibiotika) auszugehen, während eine Sensibilisierung gegen die Seitenkette zu selektiveren Reaktionen gegen die entsprechende Substanz oder Wirkstoffe mit gleicher Seitenkette (z. B. Cefaclor und Aminopenicilline) führt. Vor diesem Hintergrund beinhaltet z. B. jede Diagnostik einer Betalaktam-Allergie die Testung sowohl auf den auslösenden Wirkstoff als auch auf Benzyl-Penicillin und seine Metabolite. Bei Penicillin-allergischen Patienten wird die Rate an Kreuzreaktionen auf Cephalosporine der ersten Generation mit 17 – 67 % angegeben. Für Cephalosporine höherer Generation wie z. B. Cefuroxim oder Ceftriaxon und für anderen Betalaktame (Carbapeneme, Monobactame) sind deutlich geringere Raten an Kreuzreaktionen zu erwarten [2]. In einer aktuellen Studie konnte eine italienische Arbeitsgruppe 4 Reaktionsmuster bei Cephalosporin-allergischen Patienten beschreiben (in der Reihenfolge der Häufigkeit) [21]:

1. Reaktionen gegen Cephalosporine höherer Generation; hier ist Cefaclor eine meist sichere Alternative.
2. Reaktion gegen Aminocephalosporine (Aminpenicilline, Cefadroxil, Cefaclor, Cephalexin); empfohlene Alternative Cefuroxim.
3. Reaktionen gegen einzelne Wirkstoffe.
4. Reaktionen gegen alle Cephalosporine; Alternative meist Ceftibuten.

Unter Aufwendung aller o. g. Substanzen erreicht die Hauttest-Sensitivität bei IgE-vermittelter Betalaktam-Allergie maximal 70 % und ist im Falle anderer Arzneimittelgruppen noch geringer. Daher schließen negative Hauttestungen eine Soforttypallergie gegen das vermutete Arzneimittelallergen nicht aus. Im Gegensatz hierzu erreichen HPT und IDT eine hohe Spezifität, sodass bei positivem Hauttest eine Arzneimittelallergie sehr wahrscheinlich und eine weiterführende Diagnostik nicht erforderlich bzw. kontraindiziert ist [6].

Als sehr sichere Untersuchungsmethode sind Arzneimittel-Hauttestungen im Kindes- und Jugendalter nur in 0,3 – 1 % mit signifikanten unerwünschten Reaktionen assoziiert, letale Testreaktionen wurden bislang in der pädiatrischen Population nicht beschrieben [10]. Dennoch sollte diese *in vivo*-Diagnostik bei Patienten mit Zustand nach schwerer Arzneimittelanaphylaxie aus Sicherheitsgründen vermieden werden.

Tabelle 2. Empfohlene Allergenkonzentrationen für die Hauttestung mit Arzneimitteln

Testsubstanz	Haut-Prick-Test	Intrakutantest	Epikutantest
Betalaktam-Antibiotika			
Penicilloyl-Polylysin	5×10^{-5} mM	5×10^{-5} mM	5 %
Minor-Determinanten	2×10^{-2} mM	2×10^{-2} mM	5 %
Benzylpenicillin	10.000 UI	10.000 UI	5 %
Amoxicillin	20 mg/ml	20 mg/ml	5 %
Ampicillin	20 mg/ml	20 mg/ml	5 %
Cephalosporine	2 mg/ml	2 mg/ml	5 %
Sonstige Arzneimittel			
Antikonvulsiva	–	–	10 %
Carboplatin	10 mg/ml	1 mg/ml	–
Chlorhexidin-Digluconat	5 mg/ml	0,002 mg/ml	1 %
Heparin	nativ, unverdünnt	1/10 verdünnt	unverdünnt
Iodierte Kontrastmittel	nativ, unverdünnt	1/10 verdünnt	unverdünnt
Lokalanästhetika	nativ, unverdünnt	1/10 verdünnt	unverdünnt
NSAR	nativ, unverdünnt	0,1 mg/ml	10 %
Protonenpumpeninhibitoren	nativ, unverdünnt	40 mg/ml	10 %
Midazolam	5 mg/ml	0,5 mg/ml	–
Propofol	10 mg/ml	1 mg/ml	–
Rocuronium	10 mg/ml	0,05 mg/ml	–
Suxamethonium	50 mg/ml	10 mg/ml	–

modifiziert nach [7]

Provokationstestungen

Als diagnostischer Goldstandard zur Diagnostik nach allergischen Sofortreaktionen oder vermuteten Intoleranzreaktionen werden Arzneimittel-Provokationstestungen bevorzugt oral und titriert unter teil- oder vollstationärem Monitoring durchgeführt. Sie sollten nur nach negativer *in vivo*- und/oder *in vitro*-Vordiagnostik erfolgen. Nach individueller Abwägung kann das Mitführen einer Placebo-Kontrolle erforderlich sein. Die Gabe des vermuteten Auslösers beginnt üblicherweise mit einem Hundertstel der therapeutischen Einzeldosis. Weist die Anamnese auf eine schwere Anaphylaxie hin oder ist eine intravenöse Provokationstestung geplant, wird die Anfangsdosis niedriger gewählt (z. B. 1:10.000). Bei ausbleibender Reaktion erfolgt üblicherweise eine weitere Titration (z. B. 10 %, 50 %, 100 % der üblichen Einmaldosis) in 30- bis 60-minütigen Intervallen. Wird die Provokation bei Kindern nach negativen Hauttests durchgeführt, kann sie als sehr sichere und aussagekräftige Untersuchungsmethode mit einem negativen Vorhersagewert >95 % gelten [1].

In vitro-Diagnostik

Die *in vitro*-Diagnostik einer Sofortreaktion erfolgt durch die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper (s. o.). Diese Untersuchungen können schon während einer allergischen Reaktion erfolgen, aussagekräftiger ist aber die Bestimmung in zeitlichem Abstand.

Kinderallergologische Evaluation von Spätreaktionen

In vivo-Diagnostik

Der Zeitpunkt der Evaluation sollte frühestens 4–6 Wochen nach der Indexreaktion erfolgen.

Hauttestungen

Bei Verdacht auf eine Arzneimittelallergie vom Spättyp können IDT mit Spätablesungen sowie Epikutantests eingesetzt werden. Die entsprechenden Testkonzentrationen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Allerdings weisen aktuelle Publikationen darauf hin, dass Arzneimittel-Hauttestungen im Falle der besonders häufigen, klinisch milden makulopapulösem Exantheme („benign rashes“) eine ungenügende Sensitivität von nur 8 % bis maximal 50 % aufweisen. So zeigten in einer kürzlich publizierten Studie nur 3 von 337 Kindern (0,9 %) mit Amoxicillin-assoziierten Spätreaktionen überhaupt positive Hauttestbefunde. Unter der anschließenden Provokationstestung sowohl Hauttest-positiver als auch -negativer Patienten waren ausschließlich leichtgradige, kutane Testreaktionen zu beobachten [5]. Hieraus lässt sich die Empfehlung ableiten, bei anamnestisch eindeutigen, „benign rashes“, die in der Akutphase keine Warnsymptome (Mukosabeteiligung, Blasenbildung, Allgemeinsymptome, atypische oder düsterrote Maculae, Pusteln) aufwiesen, auch ohne vorherige Hauttestungen eine orale Provokationstestung durchzuführen.

Provokationstestungen

Die erneute Applikation des verdächtigten Auslösers oder potenziell kreuzreaktiver Substanzen ist kontraindiziert bei anamnestischen Hinweisen auf schwere Arzneimittelreaktionen vom Spättyp [10, 17], wie z. B. (vgl. Topic S. 13):

- Stevens-Johnson-Syndrom/toxisch epidermale Nekrolyse,
- akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP),
- drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS).

Nach allen anderen, klinisch milden Spätreaktionen und insbesondere nach „benign rashes“ sind Provokationstestungen hingegen regelhaft indiziert und dienen hier in erster Linie dem Ausschluss einer Arzneimittelallergie. Sie besitzen einen sehr hohen negativen Vorhersagewert [18].

Das verdächtigte Arzneimittel wird hierbei unter mehrstündigem, ambulantem oder teilstationärem Monitoring in aufsteigender Dosierung und Intervallen von jeweils 30 Minuten appliziert (z. B. 1 : 100, 1 : 10, volle Einmaldosis). Diese Untersuchung kann aufgrund des geringen Überwachungsaufwandes auch in der Kinderarztpraxis erfolgen. Um die diagnostische Sensitivität zu erhöhen, kann die Provokationstestung in therapeutischer Dosierung und ambulant über z. B. 2 Tage fortgeführt werden. In aktuellen Untersuchungen mit großen Populationen von Kindern mit anamnestischem Verdacht auf ein Betalaktam-assoziiertes makulopapulöses Exanthem ließ sich die gute Tolerabilität dieses Provokationsmodus belegen [3, 8, 15, 16, 19, 24]. Dennoch ist bei dieser Form einer nicht kontinuierlich überwachten, ambulanten Provokationstestung sicherzustellen, dass für die Patienten und ihre Eltern jederzeit eine ärztliche Konsultation gewährleistet werden kann, damit entstehende Hautveränderungen richtig eingeschätzt und bewertet werden können.

In vitro-Diagnostik

In der Akutphase Arzneimittel-assoziierter Exantheme kann insbesondere bei ausgeprägter kutaner Beteiligung und/oder einer starken Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes eine limitierte Labordiagnostik sinnvoll sein (Differenzialblutbild, Transaminasen, Kreatinin). So lassen sich potenziell schwerwiegende Arzneimittelreaktionen wie das DRESS-Syndrom (z. B. Eosinophilie, Transaminasenerhöhung), eine Leberschädigung (drug-induced liver injury) oder eine interstitielle Nephritis (drug-induced interstitial nephritis) detektieren.

Zur kinderallergologischen Evaluation im beschwerdefreien Intervall stehen keine etablierten Labortests zur Verfügung.

Dr. med. Lars Lange

St.-Marien-Hospital
Robert-Koch-Straße 1 | 53115 Bonn
lars.lange@marien-hospital-bonn.de

Interessenkonflikt:
Die Autorinnen und Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

1 Aberer W, Bircher A, Romano A et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Allergy 2003; 58: 854-863

2 Atanaskovic-Markovic M, Cirkovic Velickovic T, Gavrovic-Jankulovic M et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins and penicillins and their cross-reactivity in children. Pediatric Allergy Immunol 2005; 16: 341-347

3 Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medjo B et al. Non-immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in children - our 10-year experience in allergy work-up. Pediatr Allergy Immunol. 2016; 27(5): 533-8

4 Baldo BA. Penicillins and cephalosporins as allergens – structural aspects of recognition and cross-reactions. Clin Exp Allergy 1999; 29: 744-749

5 Barni S, Mori F, Sarti L et al. Utility of skin testing in children with a history of non-immediate reactions to amoxicillin. Clin Exp Allergy 2015; 45(9): 1472-4

6 Blanca M, Romano A, Torres MJ et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. Allergy 2009; 64: 183-193.

7 Brockow K, Przybilla B, Aberer W et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. Allergo J Int 2015; 24: 94–105

8 Caubet JC, Kaiser L, Lemaitre B et al. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. J Allergy Clin Immunol 2011: 127: 218–22

9 Erkoçoğlu M, Kaya A, Civelek E et al. Prevalence of confirmed immediate type drug hypersensitivity reactions among school children. Pediatr Allergy Immunol 2013; 24(2): 160-7

10 Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. Allergy 2016; 71: 149–161

11 Gomes ER, Fonsecaw J, Araujow L et al. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. Clin Exp Allergy 2007; 38: 191-198

12 Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic rashes in children. A survey in a private practice setting. Arch Dermatol 2000; 136: 849-854

13 Lange L, Van Koningsbruggen S, Rietschel E. Questionnaire-based survey of life-time incidence and character of allergic drug reactions in German children. Pediatr Allergy immunol 2008; 19: 634-638

14 Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalised patients: a cohort study. J Allergy Clin Immunol 2014; 133: 790-6

15 Marrs T, Fox AT, Lack G et al. The diagnosis and management of antibiotic allergy in children: Systematic review to inform a contemporary approach. Arch Dis Child 2015; 100(6): 583-8

16 Mill C, Primeau MN, Medoff E et al. Assessing the Diagnostic Properties of a Graded Oral Provocation Challenge for the Diagnosis of Immediate and Nonimmediate Reactions to Amoxicillin in Children. JAMA Pediatr 2016; 170(6): e160033.

17 Mirakian R, Ewan PW, Durham SR et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. Clin Exp Allergy 2009; 39(1): 43-61

18 Misirlioglu ED, Toyran M, Capanoglu M et al. Negative predictive value of drug provocation tests in children. Pediatr Allergy Immunol 2014; 25(7): 685-90

19 Mori F, Cianferoni A, Barni S et al. Amoxicillin allergy in children: five-day drug provocation test in the diagnosis of nonimmediate reactions. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015; 3(3): 375-80

20 Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. Pediatr Allergy Immunol 2011; 22: 411–418

21 Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins. J Allergy Clin Immunol 2015; 135: 685-91

22 Steiner M, Harrer A, Himly M. Basophil Reactivity as Biomarker in Immediate Drug Hypersensitivity Reactions-Potential and Limitations. Front Pharmacol 2016; 7: 171

23 Torres MJ, Blanca M, Fernandez J et al. Position paper: Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. Allergy 2003; 58: 961-972

24 Vezir E, Misirlioglu ED, Civelek E et al. Direct oral provocation tests in non-immediate mild cutaneous reactions related to beta-lactam antibiotics. Pediatr Allergy Immunol 2016: 27: 50–54

Die GPA Website

Bei der Überarbeitung der Internetseite wurden das Webdesign zeitgemäß gestaltet und die Struktur der Website komplett neu gegliedert. Die GPA-Internetseite lässt sich jetzt wesentlich intuitiver bedienen. Die unterschiedlichen Interessengruppen werden über Untermenüs, wie z. B. PRAXIS INFO, PATIENTEN INFO, PRESSE INFO oder MFA INFO, ohne Umwege und langes Suchen direkt auf die jeweils relevanten Inhalte der Website navigiert. Darüber hinaus wurden Seiten mit umfangreichem Inhalt, wie z. B. TERMINE, durch aufklappende Untermenüs übersichtlicher gestaltet.

Klicken Sie sich mal durch!

TOPIC

Schwere kutane Arzneimittelreaktionen im Kindes- und Jugendalter

Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische Epidermale Nekrolyse, DRESS-Syndrom und Akute Generalisierte Exanthematische Pustulose

Hagen Ott[1], G. Balakirski[2], C. Rose-Diekmann[3], J. Grothaus[1]

[1] Fachbereich Pädiatrische Dermatologie und Allergologie, Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, Hannover

[2] Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule, Aachen

[3] Abteilung für HNO-Heilkunde, Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, Hannover

Bei Erwachsenen beträgt die Letalität des Stevens-Johnson-Syndroms (SJS) und der toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN) 5 % bzw. bis zu 35 %; im Kindesalter hingegen ist die Prognose bei früher Diagnosestellung und intensiver Betreuung deutlich besser. Auch das DRESS-Syndrom (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) ist mit einer hohen Sterblichkeit von bis zu 10 % assoziiert, wohingegen die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) einen schweren, aber in der Regel selbstlimitierenden Verlauf zeigt. Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal ist der Symptombeginn nach Einnahme des jeweils auslösenden Arzneimittels: Während sich die Hautläsionen bei SJS / TEN 7 Tage bis 3 Wochen und bei DRESS erst 2–8 Wochen nach Exposition zeigen, können sich erste Symptome bei AGEP bereits 2 Tage nach Beginn der Medikamenteneinnahme entwickeln. Im Folgenden werden charakteristische Symptome, Komplikationen und Prinzipien einer interdisziplinären Behandlung dieser schweren Hautreaktionen beschrieben.

Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse

Als bullöse bzw. exfoliative Arzneimittelreaktionen der Haut entsprechen das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und die toxische epidermale Nekrolyse (TEN) unterschiedlichen Ausprägungen derselben schweren, potenziell letalen Arzneimittelreaktion. Definitionsgemäß gilt:

- Das SJS geht mit < 10 % läsionaler Körperoberfläche (KOF) einher.
- Bei der TEN sind > 30 % KOF betroffen.
- Eine Beteiligung zwischen 10 % und 30 % KOF wird als „SJS / TEN-Overlap" bezeichnet.

Am häufigsten zeigen Kinder eine kleinflächige Ausbreitung im Sinne eines SJS (ca. 85 %), während ca. 15 % ein „SJS / TEN-Overlap" oder eine TEN entwickeln [5]. Auch wenn das Letalitätsrisiko des SJS und der TEN im Erwachsenenalter mit 5 % bzw. bis zu 35 % berichtet wurde, kann im Kindesalter von einer deutlich günstigeren Prognose ausgegangen werden. Allerdings liegen zu dieser Fragestellung keine validen Daten aus größeren, pädiatrischen Untersuchungen vor [14].

Im Kindes- und Erwachsenenalter stellen Arzneimittel die häufigsten SJS-/TEN-Auslöser dar. So wurden bei pädiatrischen Patienten verschiedene Antibiotika (v. a. Sulfonamide, Betalaktam-Antibiotika) und Antikonvulsiva (Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Lamotrigin) als klinisch relevanteste Trigger beschrieben. Nicht selten können aber auch Wirkstoffe anderer Substanzgruppen ein SJS / TENS induzieren, z. B. nichtsteroidale Antirheumatika (v. a. Paracetamol, Ibuprofen), Makrolid-Antibiotika oder Tetrazykline. Anders als bei Erwachsenen kommen bei betroffenen Kindern und Jugendlichen ebenfalls Infektionserkrankungen als Ursache in Betracht. In erster Linie sollte daher nach Infektionen mit Herpes simplex-Virus und *Mycoplasma pneumoniae* gefahndet werden, die in bis zu 25 % der publizierten Fälle als Hauptauslöser beschrieben wurden und spezifisch therapierbar sind [4].

Kutane Symptome und Komplikationen

Charakteristischerweise treten erste klinische Zeichen 7 Tage bis zu 3 Wochen nach Beginn der Arzneimitteltherapie auf. Nur sehr selten werden Symptome in den ersten Tagen oder später als 2 Monate nach Behandlungsbeginn beobachtet. Retrospektiv ist bei der Mehrzahl betroffener Kinder eine unspezifische, „ka-

Abbildung 1. Toxische epidermale Nekrolyse (TEN): ubiquitäre, stammbetonte, teils konfluierende, düsterrote und fokal bullöse Plaques

Abbildung 2. Toxische epidermale Nekrolyse (TEN): großflächige Epidermolyse mit multiplen, targetoiden Läsionen

tarrhalische“ Prodromalphase eruierbar. Anschließend manifestieren sich bevorzugt fazial und stammbetont düsterrote, oft schmerzhafte Maculae bzw. Plaques. Diese Effloreszenzen können „targetoid“ (schießscheiben-artig) imponieren, entsprechen jedoch häufiger atypischen, nicht-trizonalen Kokarden mit zentraler Blasenbildung, die zu einer raschen Konfluenz neigen (Abb. 1). In seltenen, schweren Fällen einer TEN kann bereits in frühen Krankheitsstadien eine Erythrodermie mit dunkelrotem Kolorit des nahezu vollständig betroffenen Integuments und ubiquitäter Berührungsempfindlichkeit beobachtet werden. Bereits in der Initialphase lässt sich die Epidermis durch tangentialen Druck in läsionalen Hautarealen ablösen (positives Nikolski-Zeichen). Im weiteren Krankheitsverlauf muss mit einer häufig fulminanten, epidermalen Exfoliation gerechnet werden (Abb. 2).

Patienten mit SJS/TEN zeigen stets eine unter Umständen schwere Schleimhautbeteiligung. Regelhaft treten okuläre Komplikationen auf, die initial als akute, purulente Konjunktivitis mit konjunktivaler Hyperämie, Chemosis und Photophobie imponieren.Außerdem können betroffene Kinder u. a. Pseudomembranen, Adhäsionen der Augenlider (Symblephara), mechanische Irriationen der Hornhaut durch Wimpern (Trichiasis) oder Hornhautulzera aufweisen.

Als Komplikationen sind okuläre Oberflächenschäden gefürchtet, z. B. korneale Epitheldefekte, Neovaskularisationen oder eine Trübung bzw. Keratinisation der Cornea [2, 10].

Die enorale und pharyngeale Schleimhaut weist bei Patienten mit SJS/TEN eine erosive, häufig hämorrhagische, im Verlauf krustöse Mukositis auf. Bei zusätzlicher Affektion der bronchopulmonalen Mukosa kann sich eine respiratorische Globalinsuffizienz ergeben, die eine maschinelle Beatmung erforderlich macht. Auch die anogenitale Mukosa entwickelt häufig SJS/TEN-assoziierte Schädigungen, die z. B. in vulväre Adhäsionen, eine Phimose oder urethrale Strikturen übergehen können.

Die aus der Epidermolyse resultierende, stark eingeschränkte oder vollständig fehlende, epidermale Barrierefunktion geht mit dem Risiko schwerwiegender, systemischer Komplikationen wie Hypothermie, hypertoner Dehydratation und Infektionen einher. In diesem Zusammenhang sind bakterielle Septikämien nach Infektion mit *Staphylococcus aureus* oder *Pseudomonas aeruginosa* von besonderer Bedeutung, da sie mit letalen Krankheitsverläufen assoziiert sind. Andere Komplikationen können in Form einer hepatischen (Hepatomegalie, Hepatitis, Leberversagen), renalen (Nephritis), kardialen (Myokarditis) oder Knochenmarkbeteiligung (Anämie, Leukozytopenie) auftreten.

Vorschläge zum klinischen Management

Bei klinischem Verdacht auf SJS/TEN sollten alle nicht vital indizierten Arzneimittel umgehend abgesetzt werden, insbesondere wenn ihre vorherige Anwendungsdauer weniger als 2 Monate

beträgt. Betroffene Kinder und Jugendliche bedürfen immer einer stationären Aufnahme, optimal ist hier eine pädiatrische Abteilung für Schwerbrandverletzte. Insbesondere bei „SJS/TEN-Overlap" und TEN sollte frühzeitig die Anlage eines zentralvenösen Katheters erfolgen, um neben Volumengabe und adäquater Analgesie auch mittelfristig die häufig erforderliche, parenterale Ernährung zu gewährleisten. Neben der kontinuierlichen, an den Wundstatus angepassten Versorgung mit nicht fest haftenden Polyurethan-Schaumverbänden kann bei großflächigen Erosionen die zusätzliche Versorgung mit einem synthetischen Hautersatz erwogen werden. Sind Erstversorgung und Stabilisierung des Patienten abgeschlossen, sollte eine läsionale Probebiopsie zur definitiven Diagnosesicherung gewonnen werden.

Außerdem ist eine regelmäßige (initial tägliche), augenärztliche Mitbetreuung obligat, um Adhäsionen zu lösen und eine intensivierte Lokaltherapie zu gewährleisten. Letztere wird häufig mit Prednisolon-Augentropfen 5-mal tgl. durchgeführt und mit einer intensiven Oberflächenpflege mit konservierungsmittelfreien Tränenersatzmitteln kombiniert [2].

Randomisierte, kontrollierte Untersuchungen pharmakologischer Behandlungen liegen weder für Erwachsene noch für Kinder mit SJS/TEN vor. Allerdings wird in vielen Zentren über wenige Tage eine möglichst frühzeitige, hoch dosierte, systemische Glukokortikoidtherapie praktiziert (z. B. Methylprednisolon 2–4 mg/kg Körpergewicht tgl. über 3–5 Tage). Andere Therapieoptionen wie intravenöse Immunglobulin-Gaben (IVIG) oder die systemische Applikation von Ciclosporin werden aufgrund stark limitierter bzw. widersprüchlicher Studienergebnisse seltener gewählt [7, 12].

DRESS-Syndrom

Das DRESS-Syndrom (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) wurde früher auch als arzneimittelinduziertes oder Antikonvulsiva-Hypersensitivitätssyndrom bezeichnet. Es stellt eine seltene Arzneimittelreaktion der Haut und innerer Organe dar, die mit einer Mortalität von bis zu 10 % assoziiert ist. Als häufige Auslöser wurden bei pädiatrischen Patienten aromatische Antikonvulsiva (Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Oxcarbazepin) und Lamotrigin sowie zahlreiche andere Pharmaka beschrieben, z. B. Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Vancomycin, Sulfasalazin, Abacavir, Allopurinol, Minocyclin, Dapson oder Nevirapin [8, 9].

Kutane Symptome und Komplikationen

Nach Beginn der Arzneimitteleinnahme dauert es bei Patienten mit DRESS-Syndrom charakteristischerweise 2–8 Wochen, bevor erste kutane Symptome auftreten. Im Anschluss an unspezifische Prodromi, z. B. Fieber und Abgeschlagenheit, entwickeln sich bei bis zu 60 % betroffener Patienten faziale Ödeme sowie in über 90 % ein oft makulopapulöses Exanthem, das sich kraniokaudal ausbreitet und nicht selten eine follikuläre Akzentuierung zeigt (Abb. 3). Bei Kindern und Jugendlichen wurde eine Progression dieser Effloreszenzen in eine Erythrodermie berichtet, auch eine Blasenbildung sowie pustulöse, targetoide oder sogar epidermolytische Läsionen wurden beschrieben.

In bis zu 30 % kann ebenfalls eine Mukositis entstehen, die im Gegensatz zu Schleimhautläsionen bei SJS/TEN oft weniger stark ausgeprägt ist. Über 90 % betroffener Kinder weisen zusätzlich eine ausgeprägte Lymphadenopathie insbesondere in der Zervikalregion auf und klagen über anhaltendes Fieber. Seltener können respiratorische Beschwerden als Ausdruck einer Pneumonitis oder kardiale Symptome auf dem Boden einer Myokarditis auftreten [8, 9].

In dieser Situation ist eine zielgerichtete Labordiagnostik indiziert, um weitere extrakutane und klinisch zunächst inapparente Organmanifestationen zu detek-

Abbildung 3. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS-Syndrom): unspezifisches Exanthem und faziales Ödem

Übersicht: Diagnosekriterien des DRESS-Syndroms

Majorkriterien
- Akutes Exanthem
- Vermuteter Zusammenhang mit Arzneimitteleinnahme
- Hospitalisierung

Minorkriterien
- Fieber (> 38 °C)
- Lymphadenopathie (≥ 2 Lokalisationen)
- Beteiligung mind. eines inneren Organs
- Blutbild-Auffälligkeiten
  - Lymphozytose oder Lymphopenie
  - Eosinophilie
  - Thrombopenie

Ein DRESS-Syndrom kann diagnostiziert werden, wenn alle Major- und mindestens drei der vier Minorkriterien erfüllt sind.

tieren. So kann die für das DRESS-Syndrom typische und häufig die Prognose bestimmende Leberbeteiligung als isolierter Anstieg der Serum-Leberenzyme oder aber mit laborchemischen Zeichen einer akuten Hepatitis bis hin zur terminalen Leberinsuffizienz einhergehen. Außerdem sollten in der Akutphase eine interstitielle Nephritis, die bei ca. 11 % erwachsener Patienten auftritt, und eine Schilddrüsenbeteiligung (z. B. Thyreoiditis, Hypothyreose) ausgeschlossen werden, die sich erst nach einigen Wochen manifestieren kann.

Zusätzlich lässt sich neben einer Leukozytose bei 30 – 90 % untersuchter Patienten eine Eosinophilie sichern, während atypische Lymphozyten oder eine Thrombozytopenie deutlich seltener beobachtet werden. Eine Vielzahl betroffener Patienten weist serologisch eine Reaktivierung von Viren der Herpesgruppe auf (HHV6/7, EBV, CMV, VZV) [10].

Aus o. g. klinischen Charakteristika ergeben sich gemäß Empfehlung des Europäischen Registers für Schwere Kutane Arzneimittelreaktionen (RegiSCAR) die in der Übersicht genannten Diagnosekriterien eines DRESS-Syndroms [8].

Vorschläge zum klinischen Management

Die umgehende und strikte Karenz gegenüber der auslösenden Substanz und potenziell kreuzreaktiven Wirkstoffen ist bei Patienten mit DRESS-Syndrom von zentraler Bedeutung. Zusätzlich kann versucht werden, Pruritus und andere kutane Symptome durch den Einsatz topischer Glukokortikoide zu lindern. Im Falle seltener, bullöser oder exfoliativer Manifestationen erfolgt die Wundversorgung analog zur Behandlung von Patienten mit SJS/TEN (s. oben).

Obwohl kontrollierte Studien zu ihrer Effektivität und Sicherheit bislang nicht publiziert wurden, können systemische Glukokortikoide erfahrungsgemäß zu einer Normalisierung laborchemischer Parameter sowie einer deutlichen klinischen Besserung beitragen (z. B. Methylprednisolon 1 – 2 mg/kg Körpergewicht tgl.). Ihr Einsatz ist nach Abklingen der Akutphase nicht selten über mehrere Wochen bis Monate erforderlich und sollte zur Vermeidung eines Rebounds unter langsamer, vorsichtiger Dosisreduktion beendet werden. Nur bei schwerwiegenden und nicht glukokortikoidresponsiven DRESS-Verläufen stellt die zusätzliche IVIG-Behandlung eine sinnvolle Option dar (z. B. 2 g/kg Körpergewicht tgl. über 3–5 Tage). Der Einsatz weiterer, steroidsparender Therapien, z. B. Plasmapherese, Cycloposphamid oder Ciclosporin, kann bei Patienten mit schwersten Krankheitsverläufen im Sinne eines individuellen Heilversuchs erwogen werden [8, 9, 13].

Akute generalisierte exanthematische Pustulose

Als seltene, schwere Arzneimittelreaktion der Haut kann eine AGEP bei Kindern und Jugendlichen durch unterschiedliche Arzneimittel, z. B. Aminopenicilline, Cefixim, Clindamycin, Paracetamol oder Cytarabin, hervorgerufen werden. In Einzelfällen wurde sie allerdings auch in Zusammenhang mit viralen (z. B. Parvovirus B 19, Coxsackie-Virus, Cytomegalie-Virus) oder bakteriellen Infektionen (z. B. *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) beschrieben [1].

Im Gegensatz zu SJS/TEN und DRESS-Syndrom beginnt die AGEP üblicherweise frühzeitig, d. h. bereits nach den ersten 2 Tagen bis zu 3 Wochen nach Beginn der Arzneimitteleinnahme. Die Betroffenen zeigen initial ein intertriginös und fazial betontes Exanthem mit erythematösen Maculae und leicht erhabenen Plaques, auf denen sich rasch multiple, kleinflächige, nicht follikulär gebundene und sterile Pusteln entwickeln (Abb. 4). Charakteristischerweise lassen sich zusätzlich febrile Körpertemperaturen und eine Leukozytose messen. Eine Minderzahl Betroffener kann weitere kutane Läsionen aufweisen, z. B. ein faziales Ödem, targetoide

Abbildung 4. Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP): multiple, kleinflächige, nicht follikulär gebundene, teils konfluierende Pusteln auf erythematösem Grund

Läsionen, Bullae oder Schleimhauterosionen. So sind in seltenen Fällen Überlappungen des klinischen Erscheinungsbildes der AGEP mit SJS/TEN und DRESS-Syndrom möglich.

In unklaren Situationen ist daher eine läsionale Probebiopsie indiziert, die den charakteristischen Befund einer subkornealen Pustel mit papillärem Ödem der Dermis und perivaskulären Entzündungsinfiltraten mit oder ohne eosinophile Granulozyten ergibt [3].

Eine Organbeteiligung tritt seltener auf als bei SJS/TEN oder DRESS-Syndrom und wurde bei bis zu 17% erwachsener AGEP-Patienten beobachtet. Am häufigsten können Leber und Niere sowie Lunge und Knochenmark von leichten bis mäßigen Dysfunktionen betroffen sein, während schwere Verläufe oder ein Organversagen in der Regel nicht zu erwarten sind [6].

Bei der AGEP handelt es sich um eine selbstlimitierende Arzneimittelreaktion, die nach ca. 2 Wochen unter fein- bis mittellamellärer Schuppung und ohne Narbenbildung abheilt. Trotz dieses benignen, klinischen Verlaufs sollte die Behandlung betroffener Kinder und Jugendlicher darin bestehen, den vermuteten Auslöser abzusetzen und bei starkem Pruritus ggf. zusätzlich mit einem systemischen Glukokortikoid zu therapieren, z.B. mit Methylprednisolon 1 mg/kg tgl. bis zum Abklingen des pruriginösen Exanthems.

PD Dr. med. Hagen Ott

Fachbereich Pädiatrische Dermatologie
und Allergologie
Epidermolysis bullosa-Zentrum
AUF DER BULT
Zentrum für Kinder und Jugendliche
Kinder- und Jugendkrankenhaus
Janusz-Korczak-Allee 12 | 30173 Hannover
ott@hka.de

Interessenkonflikt:
Die Autoren geben an,
dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

1 Alniemi DT, Wetter DA, Bridges AG et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: clinical characteristics, etiologic associations, treatments, and outcomes in a series of 28 patients at Mayo Clinic, 1996-2013. Int J Dermatol. 2017 Jan 13 [Epub ahead of print]

2 Chronopoulos A, Pleyer U, Mockenhaupt M. Okuläre Beteiligung bei Stevens-Johnson-Syndrom und Toxisch epidermaler Nekrolyse. KlinMonatsbl Augenheilkd 2012; 229: 534–539

3 Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: Pathogenesis, Genetic Background, Clinical Variants and Therapy. Int J Mol Sci 2016; 17(8) pii: E1214. doi: 10.3390/ijms17081214

4 Ferrandiz-Pulido C, Garcia-Patos V. A review of causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. Arch Dis Child 2013; 98(12): 998-1003

5 Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P et al. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. Pediatrics 2011; 128(4): 723-8

6 Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Haddad C et al. Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study on 58 patients. Br J Dermatol 2013; 169(6): 1223-32

7 Huang YC, Li YC, Chen TJ. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol 2012; 167(2): 424-32

8 Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. J Am Acad Dermatol 2013; 68(5): 693.e1-14

9 Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. J Am Acad Dermatol 2013; 68(5): 709.e1-9

10 Moreau JF, Watson RS, Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Ferris LK. Epidemiology of ophthalmologic disease associated with erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in hospitalized children in the United States. Pediatr Dermatol 2014; 31(2): 163-8

11 Ott H. Drug hypersensitivity. In:Irvine AD, Hoeger PH, Yan AC. Harper's Textbook of Paediatric Dermatology. 3rd ed., Wiley 2011

12 Rizzo JA, Johnson R, Cartie RJ. Pediatric Toxic Epidermal Necrolysis: Experience of a Tertiary Burn Center. Pediatr Dermatol 2015; 32(5): 704-9

13 Spriet S, Banks TA. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. Allergy Asthma Proc 2015; 36(6): 501-5

14 Zalewska-Janowska A, Spiewak R, Kowalski ML. Cutaneous Manifestation of Drug Allergy and Hypersensitivity. Immunol Allergy Clin North Am 2017; 37(1): 165-181

TOPIC

Anaphylaktische Reaktionen im Rahmen von Narkoseeingriffen

Wolfgang Pfützner, Christian Möbs, Klinik für Dermatologie und Allergologie, Philipps-Universität Marburg

Perioperative unerwünschte Arzneireaktionen (UAR) lassen sich definieren als klinische Beschwerden auf ein Arzneimittel, das unmittelbar vor, während oder nach einem operativen Eingriff in vorgeschriebener Dosierung und Applikationsform zur Prophylaxe, Therapie oder Diagnostik eingesetzt wurde. Klinisch bedeutsam sind in erster Linie anaphylaktische UAR, die allergischer Natur oder pseudo-allergisch bedingt sein können. Erstere entsprechen Hypersensitivitätsreaktionen des adaptiven Immunsystems, letztere beruhen dagegen auf einer unmittelbaren, nicht durch Antikörper oder T-Zellen vermittelten Aktivierung des Immunsystems durch das Arzneimittel. Hierzu gehören z. B. eine direkte Freisetzung von Histamin, Aktivierung von Komplement oder Stimulation zytokinsezernierender Zellen [27].

Epidemiologie

Die Daten epidemiologischer Studien zeigen eine große Spannbreite der allgemeinen Inzidenz perioperativer Anaphylaxie. Je nach Untersuchung differiert diese zwischen etwa 1:3000 und 1:20.000 [24, 25, 28], wobei die Varianz durch heterogene Studienpopulationen, unterschiedliche Untersuchungsparameter und verschiedene perioperative Beobachtungszeiträume bedingt sein kann. Entsprechende Analysen pädiatrischer Populationen sind rar. Zwar gibt es etliche Einzelfallberichte über UAR im Rahmen von Narkoseeingriffen bei Kindern [9, 40] (s. auch Fallbeispiel, Abb. 1), aber nur wenige epidemiologische Erhebungen zu deren Häufigkeit und assoziierten Risikofaktoren. Eine zusammenfassende Übersicht von 3 Studien (eine prospektive, multizentrische über einen Zeitraum von 18 Monaten und 2 retrospektive, monozentrische über einen Zeitraum von 12 Jahren aus derselben Klinik) weist eine Inzidenz von 1:1200 bis 1:7741 aus, was möglicherweise auf eine etwas höhere Häufigkeit im Kindesalter hinweist [12].

Das mittlere Alter lag in einer Studie bei 8 Jahren (Jungen 7, Mädchen 10 Jahre), wobei UAR selbst im 1. Lebensjahr (s. auch Fallbeispiel, Abb. 1) möglich sind [19]. Im Gegensatz zu Erwachsenen, bei denen der Frauenanteil größer ist, sind Jungen und Mädchen etwa gleichermaßen häufig betroffen.

Zu den Risikofaktoren gehört eine vermehrte Anzahl anästhesiologischer Prozeduren in der Vorgeschichte, was sich z. B. in einer erhöhten UAR-Rate bei Kindern mit gehäuften operativen Eingriffen aufgrund kongenitaler Malformationen dokumentiert [19]. Allerdings sind auch Reaktionen auf Muskelrelaxanzien (MR) ohne vorherige Exposition beschrieben [9, 40] (s. auch Fallbeispiel, Abb. 1). Als weiterer Hinweis auf ein Risiko für eine perioperative UAR gilt eine Allergie auf Nahrungsmittel, die eine Kreuzreaktivität zu Latex aufweisen. So zählt bei Kindern ↗ **Naturlatex** neben den Muskelrelaxanzien zum häufigsten Verursacher einer perioperativen Anaphylaxie [12]. Dagegen spielen Antibiotika im Gegensatz zu ihrer sonstigen hohen Bedeutung als UAR-Ursache im Kindesalter [15] anders als bei Erwachsenen (bisher) nur eine geringe Rolle bei der Auslösung perioperativer UAR. Dies ist vermutlich auf ihre relativ seltenere intraoperative Applikation zurückzuführen. Eine atopische Diathese ist hinsichtlich UAR kein allgemeiner Risikofaktor, wohl aber für das Risiko einer Reaktion auf Naturlatex.

Merke: Zu den häufigsten Auslösern perioperativer UAR im Kindesalter gehören Muskelrelaxanzien und Latex.

Fallbeispiel

Klinischer Verlauf

- 12 Monate alter Junge mit beidseitigem Hörverlust durch Schallempfindungsstörung, zusätzlich Hämophilie A und von Willebrand-Jürgens-Syndrom Typ I
- Geplante Anlage eines Cochlea-Implantats links in Vollnarkose
- Ablauf des operativen Eingriffs:
  - 7.30 Uhr: Prämedikation: Midazolam
  - 8.05 Uhr: Blutungsprophylaxe: Hämate® (Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor)
  - 8.07 Uhr: Narkoseeinleitung: Fentanyl / Remifentanyl, Propofol, Mivacurium
  - 8.14 Uhr: Flush, anhaltender Bronchospasmus, Tachykardie (f = 150 / min), RR 70 / 40 mm Hg
  - Rasche Besserung nach medikamentöser Intervention mit Epinephrin i. v.
  - Abbruch des operativen Eingriffs

4 Wochen später: Allergologische Testung gemäß Narkoseprotokoll (Abb. 1):

Pricktest	
Histamin	6 mm (positiv)
NaCl 0,9 %	0 mm (negativ)
Mivacurium	8 mm (positiv)
Cis-Atracurium	5 mm (positiv)
Rocuroniumbromid	0 mm (negativ)
Vecuronium	0 mm (negativ)
Succinylcholin	2 mm (negativ)
Fentanyl	0 mm (negativ)
Propofol	0 mm (negativ)
Lidocain	0 mm (negativ)
Midazolam	0 mm (negativ)
Hämate®	2 mm (negativ)
NaCl 0,9 %	0 mm (negativ)
Mivacurium	8 mm (positiv)
Labor	
Basale Tryptase	11,4 µg/l
Gesamt-IgE	25,5 kU/l
Spezifisches IgE Latex	CAP-Kl. 0
Pholcodin	CAP-Kl. 0

Abbildung 1. Fallbeispiel eines 1-jährigen Jungen mit perioperativer unerwünschter Arzneireaktion

Diagnose:

- Perioperative Anaphylaxie aufgrund UAR auf Mivacurium
- Kreuzreaktive Sensibilisierung auf Cis-Atracurium
- Keine Sensibilisierung auf Rocuronium, Vecuronium, Succinylcholin
- Keine Sensibilisierung auf die anderen perioperativ verabreichten Präparate

Fortsetzung Fallbeispiel

2 Wochen später: erneuter operativer Eingriff zur Anlage des Cochlea-Implantats links

Perioperative Medikation:

- Anaphylaxie-Prophylaxe:
  - 10 h präoperativ: InfectoDexa DexaKrupp® (Dexamethason) p. o. (Dosis gemäß Standardbehandlung entzündlicher Erkrankungen)
  - 60 min präoperativ: Prednisolon 20 mg i. v.
  - 45 min präoperativ: Dimetinden 1 mg/10 kg KG i. v.
- Blutungsprophylaxe: Hämate®
- Prämedikation: Midazolam
- Narkoseeinleitung: Sufentanyl, Propofol, Vecuronium
- → problemloser Narkoseverlauf

3 Monate später: operativer Eingriff zur Anlage des Cochlea-Implantats rechts

- Perioperative Medikation: Blutungsprophylaxe: Hämate®
- Prämedikation: Midazolam
- Narkoseeinleitung: Sufentanyl, Propofol, Vecuronium
- → problemloser Narkoseverlauf

Zusammenfassende Beurteilung:

- UAR auf Mivacurium nach Erstgabe mit kreuzreaktiver Sensibilisierung auf Cis-Atracurium.
- Im Pricktest keine Reaktion auf potenzielle Ausweichmedikamente in Bezug auf Muskelrelaxanzien Rocuronium, Vecuronium.
- Im Pricktest keine Reaktion auf andere potenzielle Auslöser der UAR.
- Aufgrund altersbedingter Umstände Verzicht auf Testung aller Muskelrelaxanzien bei Identifikation von bereits 2 nicht-reaktiven Muskelrelaxanzien sowie Verzicht auf weiterführende Intrakutantestung.
- Vertragener Narkoseeingriff unter Gabe des im Hauttest nicht reaktiven Vecuronium und Belassen aller anderen beim ersten Eingriff verabreichten Medikamente, sicherheitshalber zusätzliche präoperative Anaphylaxie-Prophylaxe.
- Im Verlauf vertragener erneuter Narkoseeingriff unter Verzicht auf Anaphylaxie-Prophylaxe.
- Abschließende Empfehlung: bei zukünftigem Bedarf von Muskelrelaxanzien Applikation von Vecuronium, keine Einschränkung für die Gabe von Medikamenten anderer Arzneigruppen, keine Anaphylaxie-Prophylaxe erforderlich.

Auslöser

Verursacher anaphylaktischer Reaktionen beinhalten Muskelrelaxanzien, Narkosemittel, sonstige Arzneimittel und Naturlatex (Tab. 1). Muskelrelaxanzien stellen die häufigsten medikamentösen Auslöser dar [19, 28]. Sie umfassen mehrere Präparate, wobei Kreuzreaktivitäten möglich sind. Als hierfür verantwortliches gemeinsames Antigen gelten die in allen Muskelrelaxanzien vorkommenden tertiären und quartären Ammoniumionen [3]. Es wird spekuliert, dass der binäre Strukturaufbau der Muskelrelaxanzien mit stets 2 benachbarten Ammoniumionen eine direkte, haptenunabhängige Kreuzvernetzung zweier benachbarter ammoniumspezifischer IgE-Moleküle auf Mastzellen ermöglicht [32]. Diskutiert werden Kreuzreaktivitäten sowohl zwischen allen Muskelrelaxanzien, die ausschließlich durch die Ammoniumionen bedingt sind (eher selten), als auch zwischen bestimmten Muskelrelaxanzien in Abhängigkeit von den die Ammoniumionen flankierenden Molekülstrukturen [32].

Die relevanten Narkosemittel beinhalten zum einen Opioide (z. B. Fentanyl, Remifentanyl, Sufentanyl); zum anderen Allgemeinanästhetika wie Propofol, Ketamin, Thiopental und Ethomidat, von denen letztere Präparate allerdings kaum noch zum Einsatz kommen. Narkosemittel sind nur selten für anaphylaktische Reaktionen verantwortlich, Berichte über Reaktionen auf Inhalationsanästhetika bei Kindern finden sich nicht. Zu den sonstigen Arzneimitteln lassen sich Antibiotika (insbesondere Betalaktame), nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR;

Cyclooxygenase-Inhibitoren), Desinfektionsmittel (z. B. Chlorhexidin), Lokalanästhetika, als Prämedikation verabreichte Sedativa, Volumenersatzmittel (Kolloide), zu diagnostischen Zwecken eingesetzte Farbstoffe oder Röntgenkontrastmittel und andere Arzneimittel zählen [13, 18, 19].

Ein weiteres bedeutsames Allergen ist Latex, das neben den Muskelrelaxanzien derzeit wohl noch für die meisten perioperativen Anaphylaxien verantwortlich ist, dessen Bedeutung aufgrund des zunehmenden Verzichts auf latexhaltige Handschuhe jedoch zunehmend rückläufig ist [19, 28].

Die UAR entsprechen entweder IgE-vermittelten, allergischen oder aber pseudoallergischen Reaktionen. Typische Verursacher IgE-mediierter Anaphylaxien sind

- Naturlatex,
- Betalaktamantibiotika,
- Muskelrelaxanzien oder
- Chlorhexidin.

Pseudoallergische Reaktionen können z. B. hervorgerufen werden durch

- Muskelrelaxanzien,
- Kontrastmittel und
- nichtsteroidale Antiphlogistika.

So sind Muskelrelaxanzien nicht nur in der Lage die Bildung von IgE-Antikörpern zu induzieren, sondern auch eine IgE-unabhängige, direkte Histaminfreisetzung auszulösen (insbesondere Atracurium, Mivacurium) [41]. Analgetika vom Typ der Cyclooxygenase-Inhibitoren können zu einer gesteigerten Freisetzung von Leukotrienen und anderen Metaboliten der Arachidonsäure führen [27].

Klinik

Gemäß der Einteilung von Ring und Messmer lassen sich perioperative Anaphylaxien aufgrund von UAR in 4 Schweregrade einteilen [36]. Während Grad-1-Reaktionen durch ausschließliche kutane Symptome gekennzeichnet sind (Flush, Urtikaria, Angioödem), finden sich bei Schweregrad 2 und Schweregrad 3 Systembeschwerden wie Blutdruckabfall und Tachykardie bzw. Dyspnoe entweder moderateren oder schwereren Ausmaßes oder bis hin zum Schock. Der Schweregrad 4 bezeichnet den kardiopulmonalen Arrest.

In einer prospektiven Studie über einen Beobachtungszeitraum von 12 Jahren zeigten von den Kindern mit UAR jeweils etwa 30% eine Anaphylaxie vom Schweregrad 1 oder Schweregrad 3 und 40 % einen Schweregrad 2 [19]. Reanimationspflichtige Reaktionen oder gar Todesfälle fanden sich nicht. Am häufigsten kam es zu kardialen Beschwerden (81 %), gefolgt von Hautreaktionen (Flush, Urtikaria, Angioödem; 67 %) und Bronchospasmus (61 %) [12]. Die Mehrzahl der UAR (75 %) beruhte auf IgE-vermittelten Mechanismen [19].

Therapie

Der Verdacht einer anaphylaktischen perioperativen UAR sollte umgehend eine adäquate, symptomorientierte Behandlung gemäß allgemeiner Empfehlungen zur Folge haben [38]. Hierzu gehört auch, die Zufuhr verdächtiger Auslöser umgehend zu stoppen. Die spezifischen Therapiemaßnahmen sind nicht Bestandteil des vorliegenden Artikels, wir verweisen an dieser Stelle auf die entsprechende Leitlinie [35].

Diagnostik

Die Diagnostik beinhaltet zum einen die klinischen Anamnese, zum anderen unterschiedliche allergologische Tests, die nach einem strukturierten Algorithmus durchgeführt werden sollten (Abb. 2).

Anamnese

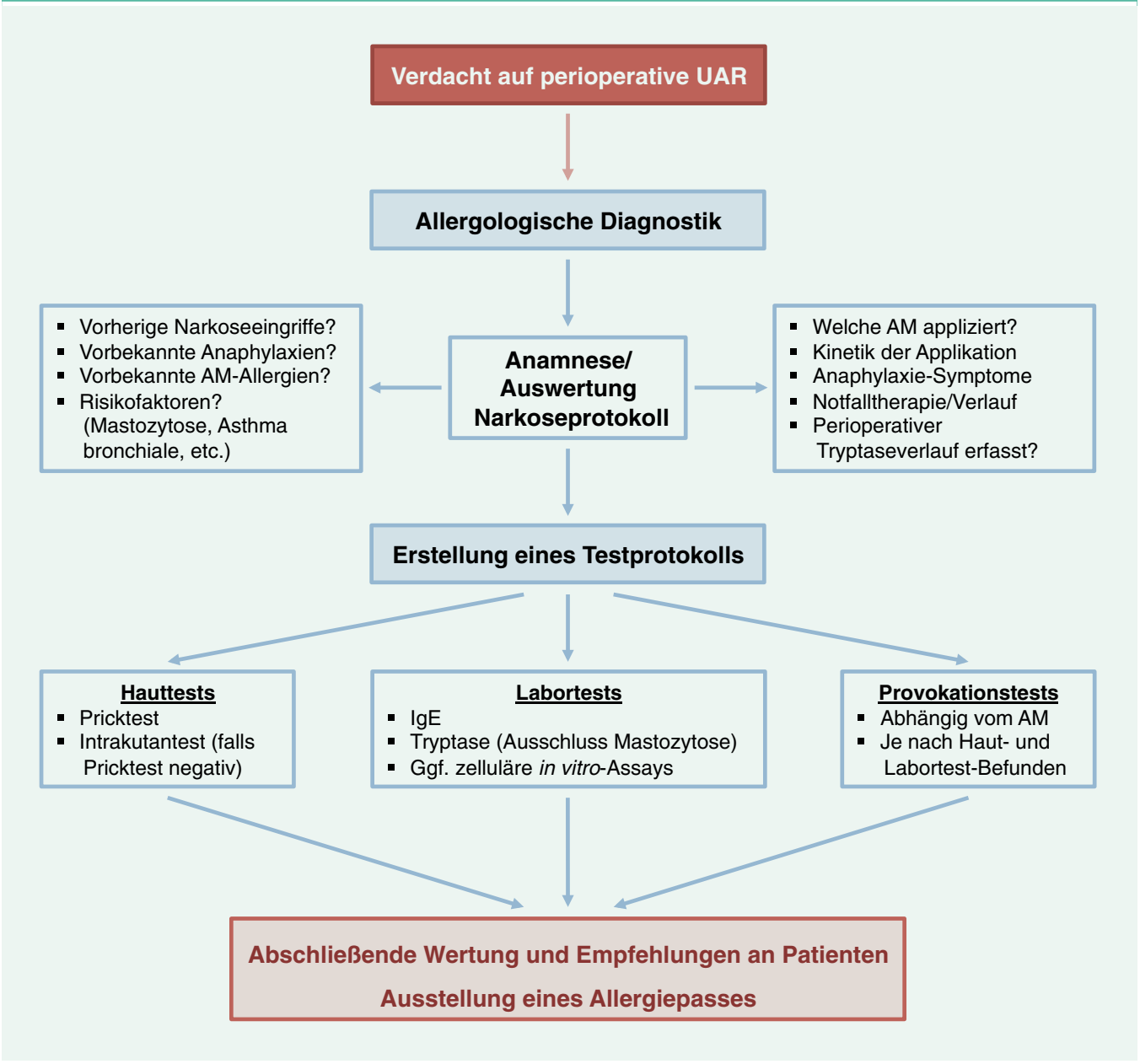
Für die Durchführung einer zielgerichteten Diagnostik ist eine umfassende Kenntnis der klinischen Beschwerden, der in Frage kommenden Auslöser und des Ablaufs der Reaktion erforderlich. Wesentliche Voraussetzung hierfür ist die Vorlage eines lesbaren Narkoseprotokolls. Nur dieses ermöglicht neben der Erfassung aller verabreichten Medikamente eine lückenlose Rekonstruktion der zeitlichen Kinetik. Es empfiehlt sich sodann eine Dokumentation aller wichtigen anamnestischen Informationen in einem strukturierten Erhebungsbogen als Planungsgrundlage der darauf aufbauenden weiteren Tests.

Allergologische Tests

Die allergologische Diagnostik umfasst die Durchführung von Hauttests sowie sofern möglich und indiziert *in-vitro*- und/oder Provokationstests. Die zu testenden Substanzen richten sich dabei idealerweise nach dem Narkoseprotokoll und ggf. ergänzenden anamnestischen Angaben. Bestimmte Expositionsfaktoren können jedoch nicht erkennbar, lesbar oder gar nicht vermerkt sein (z. B. das oft standardmäßig mit dem gewebeirritierenden Propofol applizierte Lidocain oder das verwendete Desinfektionsmittel). Es kann daher sinnvoll sein, ein allgemeines Repertoire häufiger perioperativ eingesetzter Präparate regelhaft zu testen, z. B. die in Tab. 1 aufgeführten Muskelrelaxanzien, Narkosemittel, Latex und eine als repräsentativ erachtete Auswahl der sonstigen Arzneimittel. Dieses ist dann um weitere nachgewiesenermaßen applizierte Substanzen zu ergänzen.

Verzichtet werden kann auf die Testung von Präparaten, die sicher nicht eingesetzt wurden. Eine Ausnahme stellen die Muskelrelaxanzien im Falle einer Verabreichung eines dieser Präparate vor der

Abb. 2. Allergologisches Management anaphylaktischer Reaktionen, die im Rahmen von Narkoseeingriffen aufgetreten sind. (UAR = unerwünschte Arzneimittelreaktion)



anaphylaktischen Reaktion dar, deren komplette Testung dann zur Ermittlung möglicher Kreuzreaktivitäten erfolgen sollte [18, 29].

Hauttests

Hauttests stellen die erste Screening-Maßnahme dar. Sie sind schnell und im Vergleich zu anderen Verfahren mit relativ wenig Aufwand und Kosten zu erheben. Eine IgE-Diagnostik ist dagegen für die meisten Arzneimittel bis auf wenige Ausnahmen nicht verfügbar und Provokationstests wiederum sind mit hohem Organisationsaufwand (unter stationären Bedingungen und ärztlicher Überwachung) verbunden sowie für einige Medikamente aufgrund arzneimittelspezifischer Wirkungsprofile (z. B. Atemdepression durch Muskelrelaxanzien oder Narkosemittel) nicht ohne Weiteres durchführbar. Allerdings variiert die diagnostische Aussagekraft der Hauttests in Abhängigkeit von den verwendeten Arzneimitteln. So wird sie auch bei Kindern für Muskelrelaxanzien, Betalaktame, Chlorhexidin und Farbstoffe wie Patent- oder Methylenblau als relativ zuverlässig angesehen, für Opioide und Lokalanästhetika dagegen als weniger verlässlich eingeschätzt [15].

Tabelle 1. Auslöser perioperativer UAR und Möglichkeiten ihrer Testung

Substanzgruppe	Substanz	Hauttest	Labortest
Muskelrelaxanzien			
Polarisierend / Benzylisochinolone	Atracurium	Prick; i. c.[1]	
	Cis-Atracurium	Prick; i. c.	
	Mivacurium	Prick; i. c.	
Polarisierend/Aminosteroide	Pancuronium	Prick; i. c.	
	Rocuronium	Prick; i. c.	IgE[2]
	Vecuronium	Prick; i. c.	
Depolarisierend	Suxamethonium	Prick; i. c.	IgE[2]
Narkosemittel			
Opioide	Fentanyl[3]	Prick; i. c.	
	Morphin	Prick; i. c.	
	Pholcodin	–	IgE
Allgemeinanästhetika	Propofol	Prick; i. c.	
	Ketamin	Prick; i. c.	
	Thiopental	Prick; i. c.	
	Ethomidat	Prick; i. c.	
Sonstige Arzneimittel			
Betalaktame	Pencillin, Aminopenicilline, Cephalosporine	Prick; i. c.[4]	IgE
NSAR5 (Cyclooxygenase-Inhibitor)	z. B. Paracetamol, Ibuprofen, Metamizol	Prick, i. c.[4]	
Desinfektionsmittel	z. B. Chlorhexidin*, Povidon-Jod	Prick; i. c.	IgE*
Lokalanästhetika	z. B. Lidocain	Prick; i. c.	
Sedativa	z. B. Midazolam	Prick; i. c.	
Kolloide	z. B. Dextrane§, Gelatine#	Prick; i. c.	IgG§, IgE#
Farbstoffe	z. B. Patentblau	Prick; i. c.	IgE
Latex	Naturlatex		IgE

[1] i. c. = intrakutan
[2] IgE-Diagnostik auf Sonderanforderung (Thermo Fisher, Freiburg)
[3] ggf. z. B. auch Afentanyl, Remifentanyl, Sufentanyl
[4] i. c.-Test mit intravenös applizierbaren Präparaten
[5] NSAR = nichtsteroidale Anti-Rheumatika; bei zumeist negativem Hauttest Abklärung durch orale Provokation empfehlenswert
IgE-Diagnostik bezieht sich auf Gelatine
§ IgG-Diagnostik bezieht sich auf Dextrane
* IgE-Diagnostik bezieht sich auf Chlorhexidin

Mit dem Beginn der Diagnostik sollte man nach dem Ereignis 4 Wochen abwarten, die Diagnostik aber unbedingt innerhalb eines halben Jahres anstreben [6, 15]. Ein früherer Zeitpunkt birgt das Risiko falsch-negativer Befunde aufgrund einer noch bestehenden Refraktärphase infolge der anaphylaktischen Reaktion. Bei einer späteren Testung nimmt dagegen die Reaktionsschwelle bei vielen Patienten wieder ab. Aufgrund ihrer höheren Sensitivität sind Intrakutantests bei negativem Pricktest-Befund zur weiterführenden Diagnostik indiziert, sofern diese Prozedur bei den Patienten im Kindesalter toleriert wird (Abb. 3). Um mögliche systemische Reaktionen zu vermeiden, sollten sie titriert appliziert werden. Allerdings gelten Hauttests mit Medikamenten bei Kindern mit einer Rate von 0,3 – 1,2 % an Systemreaktionen (dabei keine fatalen Verläufe) als überaus sicher [15]. Da es keine standardisierten Studien zur Durchführung von Hauttests mit Arzneimitteln an pädiatrischen Populationen gibt, gelten sowohl für deren Durchführung als auch die einzusetzenden Konzentrationen die allgemeinen, für Erwachsene erstellten Empfehlungen [6, 7]. Zu beachten ist, dass sich insbesondere auf Muskelre-

Abbildung 3. Prick- und Intrakutantestung von Arzneimitteln in Notfall-Bereitschaft bei einem 6-jährigen Jungen, der während eines Narkoseeingriffs eine Anaphylaxie Schweregrad 3 entwickelte

laxanzien und Opioide im Intrakutantest unspezifische, falsch-positive Testbefunde aufgrund einer direkten Histaminliberation zeigen können.

In-vitro-Tests

Zu den Labortestverfahren perioperativer UAR gehören die Bestimmung der Mastzelltryptase und spezifischer IgE-Antikörper im Serum, in ausgewählten Fällen können zusätzliche zelluläre *in-vitro*-Assays hilfreich sein [30].

Ein wesentliches pathophysiologisches Merkmal der meisten Anaphylaxien ist die Aktivierung von Mastzellen, die neben Histamin, Leukotrienen und einigen anderen Faktoren auch Tryptase ausschütten. Üblicherweise kommt es direkt nach der anaphylaktischen Reaktion zu einem deutlichen Anstieg der Serumtryptase. Diese erreicht nach etwa 2 Stunden ihren Maximalwert, um dann allmählich wieder abzufallen. Idealerweise sollte daher bei Verdacht auf eine perioperative UAR 1–2 und 24 Stunden später eine Serumprobe entnommen werden, um durch eine vergleichende Bestimmung der Tryptase die klinische Symptomatik besser einordnen zu können [18]. Gerade im Hinblick darauf, dass individuelle Patientenangaben zur klinischen Reaktion aufgrund der Anästhesie nicht erhoben werden können und Symptome wie Hypotension differenzialdiagnostisch auch durch pharmakologische Effekte der Narkosemittel bedingt sein können, kann diese Analytik eine wertvolle Zusatzinformation liefern. Allerdings schließt der fehlende Tryptase-Anstieg eine anaphylaktische Reaktion nicht aus, da diese auch durch andere Mechanismen als eine Mastzellaktivierung (z. B. durch Stimulation von Basophilen, Neutrophilen oder eine Komplementaktivierung) bedingt sein kann [14]. Die Erhebung der basalen Tryptase dient (neben der sorgfältigen Hautinspektion) zudem auch dem Screening auf Vorliegen einer möglichen Mastozytose, da betroffene Patienten ein erhöhtes Risiko für perioperative Anaphylaxien zeigen [26]. Allerdings haben sich mit Ausnahme von Morphin, das durch Fentanyl ersetzt werden sollte, keine dezidierten Hinweise gefunden, dass bestimmte Medikamente perioperativ nicht eingesetzt werden dürfen [4].

Die IgE-Diagnostik umfasst lediglich wenige Substanzen. Da Naturlatex zu den häufigsten Auslösern IgE-vermittelter perioperativer Anaphylaxien im Kindesalter gehört [19, 28], sollte deren Bestimmung Bestandteil jeder allergologischen Diagnostik sein [18, 25, 28]. Für die potenziellen UAR-Auslöser unter den Arzneimitteln steht nur eine begrenzte Auswahl an IgE-Tests zur Verfügung. In erster Linie sind dies die Betalaktam-Antibiotika wie Penicillin G und V, Ampicillin und Amoxicillin, für die eine Sensibilisierung bei schweren anaphylaktischen Reaktionen vor der Hauttestung serologisch ausgeschlossen worden sein sollte [5]. Durch Testung auf IgE-Antikörper gegen Pholcodin lässt sich eine kreuzreaktive Sensibilisierung auf Morphine und möglicherweise auch auf Muskelrelaxanzien überprüfen [8]. Da Deutschland jedoch zu den Ländern mit sehr geringem Pholcodinkonsum gehört, ist der Nutzen dieser Testung möglicherweise eher gering [8]. Des Weiteren kann über eine IgE-Diagnostik eine Sensibilisierung auf das vornehmlich im Schleimhautbereich verwendete Desinfektionsmittel Chlorhexidin, die in bestimmten kolloidalen Volumenersatzmitteln enthaltene Gelatine oder den u.a. zur Lymphknotenmarkierung eingesetzten Farbstoff Patentblau nachgewiesen werden. Dagegen erscheint die Aussagekraft einer Bestimmung von IgE-Antikörpern gegen Hühnerei und Soja zur Detektion einer möglichen allergischen Reaktion auf Propofol fraglich. Zwar enthalten Propofolpräparate Eilecithin und Sojaöl, aber allergische Reaktionen scheinen hierdurch nicht wesentlich begünstigt zu werden [2, 33].

Da nur insgesamt nur wenige IgE-Tests für Arzneimittel zur Verfügung stehen, stellt sich die Frage nach alternativen Analyseverfahren. Mögliche Optionen sind zelluläre *in-vitro*-Assays wie

- der Basophilenaktivierungstest (BAT),
- der zelluläre Antigenstimulationstest (CAST) oder
- der Histaminfreisetzungstest.

Sie basieren auf dem Prinzip einer Basophilenstimulation durch das ursächliche Arzneimittel, die sich durch die Messung von Aktivierungsmarkern auf der Zelloberfläche (BAT) oder sezernierten Mediatoren wie Leukotrienen (CAST) oder Histamin nachweisen lässt [30]. Allerdings ist die Sensitivität dieser Analysesysteme mit zumeist nur um die 50 % nicht sonderlich hoch. Der negative Befund auf das untersuchte Präparat schließt somit eine UAR nicht aus. Zudem ist die Durchführung arbeitsaufwendig und an die Aufarbeitung von Frischblut gebunden, sodass ihr Einsatz zur komplementierenden Diagnostik in der Regel spezialisierten Labors mit entsprechender allergologischer Expertise vorbehalten ist [31].

Provokationstests

Der Goldstandard in der allergologischen Diagnostik ist die im Provokationstest nachgewiesene Reaktion auf das verdächtige Arzneimittel, da nur sie

a) eine Diagnose bei negativen Testbefunden bzw.
b) eine eindeutige Unterscheidung zwischen einer Sensibilisierung im Haut- oder Labortest und einer tatsächlich klinisch relevanten Allergie ermöglicht.

Aus mehreren Gründen wird hierauf aber bei der Abklärung perioperativer UAR zumeist verzichtet. So haben einerseits etliche der perioperativ eingesetzten Arzneimittel wie die Muskelrelaxanzien, Narkosemittel oder Sedativa eine nur schwer zu kontrollierende atemsuppressive Wirkung. Andere Präparate wie Desinfektionsmittel, Farbstoffe oder Kontrastmittel erlauben aufgrund ihrer spezifischen Applikationsform keine gezielte, normierte Reexposition. Zudem sind grundsätzlich potenziell schwere anaphylaktische Reaktionen (erneut) auslösbar. Darüber hinaus kann auch noch das Alter und die Kooperationsfähigkeit des kindlichen Patienten eine Rolle spielen, z. B. bei einer subkutanen Provokation eines Lokalanästhetikums mit repetitiven Injektionen steigender Volumina.

Aus diesem Grunde bleibt der Provokationstest meist nur bestimmten Medikamenten wie Antibiotika oder Cyclooxygenase-Inhibitoren (z. B. Paracetamol, Ibuprofen) vorbehalten. In der Regel erfolgt dieser dann mit der Intention entweder eine vermutete Verträglichkeit eines Präparates zu bestätigen, das zu den unwahrscheinlichen Auslösern gehört, oder ein Arzneimittel zu testen, das für zukünftige Applikationen als Ausweichmedikament dienen soll. Da negative Provokationstests mit Arzneimitteln auch bei Kindern einen hohen Vorhersagewert aufweisen, ist der Informationsgehalt dieser vertragenen Testung ähnlich hoch einzuschätzen wie der einer positiven Reaktion auf ein Medikament [11, 34].

Für die Testung gelten die allgemeinen Empfehlungen [6]. Sie erfolgt unter stationärer Überwachung, wobei das Arzneimittel präferenziell peroral in ansteigenden Dosen (z.B. 1/10, 1/2, volle Dosis in 60- bis 120-minütigen Abständen) verabreicht wird [15]. Bei der Abklärung schwerer Anaphylaxien sollte hingegen mit einer niedrigeren Dosis begonnen werden. Für die Berechnung der Dosierungen sind zudem die alters- bzw. gewichtsentsprechenden Empfehlungen zu berücksichtigen, wobei angestrebt werden sollte, die höchste zulässige Einzel- bzw. kumulative Tagesdosis zu erreichen.

Merke: Den Hauttests kommt im Allgemeinen die höchste Bedeutung bei der Abklärung perioperativer UAR zu. *In vitro*-Tests sind nur sehr gezielt durchführbar, Provokationstests dienen im Wesentlichen der Ermittlung möglicher Alternativpräparate.

Interpretation und praktische Schlussfolgerungen

Nach Beendigung der Testungen sind die Befunde in Zusammenschau mit der Anamnese kritisch zu werten, um eine abschließende Diagnose zu stellen. Es empfiehlt sich, bei der Einordnung der Testergebnisse substanzklassenspezifisch vorzugehen:

Muskelrelaxanzien: Positive Prick- oder Intrakutantestbefunde werden als deutlicher Hinweis auf eine klinisch relevante Soforttyp-Sensibilisierung gewertet, positiv getestete Präparate sind daher zu meiden. Aufgrund der häufigen Kreuzreaktivität unterschiedlicher Muskelrelaxanzien sollten alle anwendbaren Muskelrelaxanzien getestet werden und nur diejenigen für eine zukünftige Applikation freigegeben werden, die im Hauttest negativ waren. Zwar können dann auch Präparate mit einem (z. B. aufgrund einer unspezifischen Histaminfreisetzung oder anderer pharmakologische Effekte) falsch-positiven Testbefund dem Patienten vorenthalten werden, dies dient aber einer größtmöglichen Sicherheit für zukünftige Gaben von Muskelrelaxanzien [29].

Narkosemittel: Opioide, insbesondere Morphin, sind potente Histaminliberatoren, sodass positive Hauttestbefunde kritisch zu hinterfragen sind. Es sollte versucht werden, ein im Hauttest negatives Präparat für zukünftige Gaben zu identifizieren; ggf. ist eine Provokation zur Überprüfung der Verträglichkeit zu erwägen. Positive Testreaktionen auf Allgemeinanästhetika sind sehr selten und daher immer suspekt auf tatsächlich relevante Sensibilisierung. Es sollte dann auf nicht strukturverwandte Alternativpräparate ausgewichen werden.

Sonstige Arzneimittel: Soforttyp-Sensibilisierungen auf Betalaktame in Hauttests und/oder IgE-Diagnostik sind als sehr spezifisch anzusehen, Ähnliches gilt für Chlorhexidin, Kontrastmittel oder Farbstoffe. Positive Testbefunde auf Sedativa wie Midazolam oder Lokalanästhetika sind überaus selten. Während erstere durchaus eine relevante Soforttyp-Sensibilisierung anzeigen können [20], entsprechen sie bei den örtlichen Betäubungsmitteln vermutlich eher unspezifischen Testreaktionen [23]. UAR auf Cyclooxygenase-Inhibitoren/nichtsteroidale Antirheumatika beruhen in der überwiegenden Mehrzahl auf pseudoallergischen Mechanismen und sind daher durch Hauttests zumeist nicht detektierbar [1], sodass eine orale Provokationstestung unter stationären Bedingungen in einem hierfür erfahrenen Zentrum angestrebt werden sollte. Da nur hierdurch auch eine Verträglichkeit von Ausweichpräparaten ermittelt werden kann und aufgrund des häufigen Bedarfs dieser Arzneimittel im Kindesalter, kommt dieser eine besondere Bedeutung zu [21].

Naturlatex: Bei Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung ist eine zukünftige Latexexposition komplett zu meiden [29].

Nicht immer lässt sich selbst durch eine sehr umfassende allergologische Diagnostik ein Auslöser einer perioperativen UAR identifizieren [17]. Gründe sind z. B. pseudoallergische Reaktionen, die nicht über Hauttests oder IgE-Diagnostik erfasst werden können, fehlendes Wissen um einen möglichen Auslöser aufgrund von lückenhafter oder nicht mehr zugänglicher Dokumentation, Schwierigkeiten der Durchführung von Intrakutantests bei kleineren Kindern oder falsch-negative Testresultate aufgrund eines zu langen zeitlichen Abstands zur ursprünglichen UAR. Es stellt sich dann die Frage, wie im Falle eines erneuten operativen Eingriffs in Narkose zu verfahren ist, insbesondere wenn nicht auf andere, zu den ursprünglich möglichen Auslösern einer UAR nicht kreuzreaktive Präparate ausgewichen werden kann. Hier können verschiedene Maßnahmen das Risiko einer erneuten UAR minimieren helfen [29], so die langsame und unter intensivem Monitoring erfolgende Applikation der Arzneimittel, falls möglich (z. B. im Falle einer erforderlichen Antibiotikaprophylaxe) noch am wachen Patienten.

Kontrovers diskutiert wird die Gabe einer präoperativen Prophylaxemedikation [17, 29]. Entsprechende standardisierte Maßnahmen finden z. B. in der Radiologie bei Verabreichung potenziell nicht vertragener Kontrastmittel Anwendung [37]. Allerdings lassen sich hierdurch erneute anaphylaktische Reaktionen nicht sicher vermeiden, möglicherweise aber sowohl in ihrer Häufigkeit als auch in der Ausprägung ihres Schweregrades reduzieren [10, 22, 29, 37]. Insbesondere bei Mastozytose-Patienten mit perioperativer UAR sollte für zukünftige Narkoseeingriffe eine entsprechende Prophylaxe erwogen werden [26].

Wie kürzlich veröffentlichte Studien gezeigt haben, trägt eine umfassende, strukturierte allergologische Abklärung wesentlich dazu bei, dass zukünftige perioperative Anaphylaxien bei Patienten mit UAR auf Narkosemedikamente vermieden werden können [17, 39]. Neben der ausführlichen Beratung der Patienten bzw. deren Eltern über die aus den Testungen zu ziehenden Konsequenzen ist es in diesem Zusammenhang essenziell, dass ein Allergiepass ausgestellt wird. In diesem sollten die wichtigsten Informationen wie Art der perioperativen UAR, zu meidende Arzneimittel, zukünftig einsetzbare (Alternativ-) Medikamente und vor erneuten Narkoseeingriffen ggf. zu treffende Präventivmaßnahmen in übersichtlicher und gut verständlicher Form aufgelistet sein.

Merke: Zum Abschluss der Diagnostik sollte ein Allergiepass ausgestellt werden, der zu meidende und mögliche Alternativpräparate sowie weitere zu beachtende Maßnahmen für zukünftige Narkoseeingriffe aufführt.

Prof. Dr. med. Wolfgang Pfützner
Dr. rer. physiol. Christian Möbs

Klinisch-Experimentelle Allergologie
Allergiezentrum Hessen
Klinik für Dermatologie und Allergologie
Philipps-Universität Marburg
Baldingerstraße | 34043 Marburg
wpfuetzn@med.uni-marburg.de

Interessenkonflikt:
Die Autoren geben an,
dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

1 Arikoglu T, Aslan G, Yildirim DD, Batmaz SB, Kuyucu S. Discrepancies in the diagnosis and classification of nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity reactions in children. Allergol Int Nov 2016 [Epub ahead of print]

2 Asserhoj LL, Mosbech H, Kroigaard M, Garvey LH. No evidence for contraindications to the use of propofol in adults allergic to egg, soy or peanut. Br J Anaesth 2016; 116(1): 77-82

3 Baldo BA, Fisher MM. Substituted ammonium ions as allergenic determinants in drug allergy. Nature 1983; 306(5940): 262-264

4 Bonadonna P, Pagani M, Aberer W et al. Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper. Allergy 2015; 70(7): 755-763

5 Brockow K, Garvey LH, Aberer W et al. and E. E. D. A. I. Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 2013; 68(6): 702-712

6 Brockow K, Przybilla B, Aberer W et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (OGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). Allergo J Int 2015; 24(3): 94-105

7 Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. Allergy 2002; 57(1): 45-51

8 Brusch AM, Clarke RC, Platt PR, Phillips EJ. Exploring the link between pholcodine exposure and neuromuscular blocking agent anaphylaxis. Br J Clin Pharmacol 2014; 78(1): 14-23

9 Choi SH, Yi JW, Rha YH. Rocuronium anaphylaxis in a 3-year-old girl with no previous exposure to neuromuscular blocking agents. Asian Pac J Allergy Immunol 2013; 31(2): 163-166

10 Davenport MS, Cohan RH, Caoili EM, Ellis JH. Repeat contrast medium reactions in premedicated patients: frequency and severity. Radiology 2009; 253(2): 372-379

11 Defrance C, Bousquet PJ, Demoly P. Evaluating the negative predictive value of provocation tests with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy 2011; 66(11): 1410-1414

12 Dewachter P, Mouton-Faivre C. [Allergic risk during paediatric anaesthesia]. Ann Fr Anesth Reanim 2010; 29(3): 215-226

13 Dewachter P, Mouton-Faivre C, Emala CW. Anaphylaxis and anesthesia: controversies and new insights. Anesthesiology 2009; 111(5): 1141-1150

14 Finkelman FD, Khodoun MV, Strait R. Human IgE-independent systemic anaphylaxis." J Allergy Clin Immunol 2016; 137(6): 1674-1680

15 Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. Allergy 2016; 71(2): 149-161

16 Gonzalez-Uribe V, Navarrete-Rodriguez E-M, Sienra-Monge JJ, Del Rio-Navarro BE. Allergic Reactions in the Perioperative Period in Children. J of Allergy & Therapy 2016; 7: 4

17 Guyer AC, Saff RR, Conroy M et al. Comprehensive allergy evaluation is useful in the subsequent care of patients with drug hypersensitivity reactions during anesthesia. J Allergy Clin Immunol Pract 2015; 3(1): 94-100

18 Harper NJ, Dixon T, Dugue P et al. Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. Anaesthesia 2009; 64(2): 199-211

19 Karila C, Brunet-Langot D, Labbez F et al. Anaphylaxis during anesthesia: results of a 12-year survey at a French pediatric center. Allergy 2005; 60(6): 828-834

20 Kim KN, Kim DW, Sin YH, Lee SK. Anaphylactic shock caused by intramuscular injection of midazolam during the perioperative period: a case report. Korean J Anesthesiol 2016; 69(5): 510-513

21 Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(#) and GA2LEN/HANNA*. Allergy 2011; 66(7): 818-829

22 Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg L et al. Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 2007; 51(6): 655-670

23 Kvisselgaard AD, Kroigaard M, Mosbech HF, Garvey LH. No cases of perioperative allergy to local anaesthetics in the Danish Anaesthesia Allergy Centre. Acta Anaesthesiol Scand 2017; 61(2): 149-155

24 Lobera T, Audicana MT, Pozo MD et al. Study of hypersensitivity reactions and anaphylaxis during anesthesia in Spain. J Investig Allergol Clin Immunol 2008; 18(5): 350-356

25 Malinovsky JM, Decagny S, Wessel F, Guilloux L, Mertes PM. Systematic follow-up increases incidence of anaphylaxis during adverse reactions in anesthetized patients. Acta Anaesthesiol Scand 2008; 52(2): 175-181

26 Matito A, Morgado JM, Sanchez-Lopez P et al. Management of Anesthesia in Adult and Pediatric Mastocytosis: A Study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) Based on 726 Anesthetic Procedures. Int Arch Allergy Immunol 2015; 167(1): 47-56.

27 Merk HF. Pathogenetische Grundlagen pseudoallergischer Reaktionen. Allergologie. In: Biedermann T, Renz H, Röcken M, Hrsg. Allergologie. Springer Verlag, Berlin, 2016: 165-173.

28 Mertes PM, Alla F, Trechot P, Auroy Y, Jougla E, and Groupe d'Etudes des Reactions Anaphylactoides. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. J Allergy Clin Immunol 2011; 128(2): 366-373

29 Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L et al.; ENDA; EAACI Interest Group on Drug Allergy. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. J Investig Allergol Clin Immunol 2011; 21(6): 442-453

30 Möbs C, Pfützner W. Cellular in vitro diagnosis of adverse drug reactions. Allergo J Int 2014; 23(5): 164-171

31 Möbs C, Pfützner W. Diagnostics of drug hypersensitivity reactions. Hautarzt 2017;68(1): 19-28

32 Moneret-Vautrin DA. Crossreactions to muscle relaxants in the operating room. Clin Rev Allergy Immunol 1977; 15(4): 471-476.

33 Murphy A, Campbell DE, Baines D, Mehr S. Allergic reactions to propofol in egg-allergic children." Anesth Analg 2011; 113(1): 140-144

34 Ponvert C, Weilenmann C, Wassenberg J et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: a prospective follow-up study in retreated children after negative responses in skin and challenge tests. Allergy 2007; 62(1): 42-46.

35 Ring J, Beyer K, Biedermann T et al. Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis: S2 Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Association of German Allergologists (AeDA), the Society of Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the Austrian Society for Allergology and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (DGAI), the German Society of Pharmacology (DGP), the German Society for Psychosomatic Medicine (DGPM), the German Working Group of Anaphylaxis Training and Education (AGATE) and the patient organization German Allergy and Asthma Association (DAAB). Allergo J Int 2014; 23(3): 96-112.

36 Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. Lancet 1977 1(8009): 466-469

37 Schopp JG, Lyer RS, Wang CL, et al. Allergic reactions to iodinated contrast media: premedication considerations for patients at risk. Emerg Radiol 2013; 20(4): 299-306

38 Simons FE, Ardusso LR, Bilo MB et al. World Allergy Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012; 12(4): 389-399

39 Trautmann A, Seidl C, Stoevesandt J, Seitz CS. General anaesthesia-induced anaphylaxis: impact of allergy testing on subsequent anaesthesia. Clin Exp Allergy 2016; 46(1): 125-132

40 Wahl RU, Wurpts G,Merk HF. Perioperative anaphylaxis caused by rocuronium allergy in a child]." Hautarzt 2011; 62(11): 812-814

41 Warszawska J, Raimann, Ippolito A, Zacharowski K, Pape A. Muskelrelaxantien in der Anästhesie und Intensivmedizin. Arzneimitteltherapie 2016; 34: 467-477

AUS DEN WAG'S – WAG ALLERGIE UND IMPFEN

Anaphylaxie nach Impfung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland

Review des Artikels von D. Oberle, J. Pavel, B. Keller-Stanislawski aus Bulletin zur Arzneimittelsicherheit. 2016; 2: 30-42

Sebastian Schmidt, Universitätsmedizin Greifswald, für die WAG Allergie und Impfen der GPA

Hintergrund. Eine Anaphylaxie nach Impfung ist ein seltenes Ereignis. Wie selten ist solch ein Ereignis in Deutschland aber wirklich? Gibt es Impfungen, bei denen ein niedrigeres oder höheres Risiko besteht?

Erhebung und Auswertung der gemeldeten Fälle. In einer deutschlandweiten Untersuchung des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) in Kooperation mit der Universitäts-Kinderklinik Mannheim und dem Robert Koch-Institut (RKI) konnten aktuelle Daten zur Häufigkeit der Anaphylaxie nach Impfung von Kindern und Jugendlichen für die Bundesrepublik Deutschland gewonnen werden. Dazu wurde das klinische Bild bewertet, um den Schweregrad der Anaphylaxie einzuschätzen. Außerdem wurden die Therapie und der Ausgang der anaphylaktischen Reaktion erfasst.

Die Datenerfassung erfolgte im Zeitraum 01.06.2008 bis zum 31.05.2010. Als Datenquelle dienten ESPED-Daten (Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland) sowie die in diesem Zeitraum gemeldeten Verdachtsmeldungen an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) als passive Surveillance. An die ESPED meldeten in dem genannten Zeitraum 99,2 % der deutschen Kinderkliniken mit einem Rücklauf von 98 % im Jahr 2008. Mittels Capture-Recapture-Methode (anwendbar, wenn dasselbe Ereignis mit 2 voneinander unabhängigen Datenerfassungssystemen registriert wird) wurde der Umfang des Ereignisses „Anaphylaxie nach Impfung" abgeschätzt. Das Zuordnen (datalinkage) validierter Anaphylaxiefälle, die sowohl an ESPED als auch an das PEI gemeldet worden waren, wurde manuell anhand der Angaben zu Geburtsjahr und -monat, Geschlecht, Impfdatum, Handelsname des Impfstoffs und berichteten Reaktionen durchgeführt.

Die Fallberichte aus der ESPED-Erhebung wurden von qualifiziertem medizinischen Personal gemäß den Kriterien der Falldefinition der Brighton Collaboration (BC) für Anaphylaxie als unerwünschtes Ereignis nach Impfungen validiert. Damit können Verdachtsfälle von Anaphylaxie nach diagnostischer Sicherheit klassifiziert werden (Level 1 – 5), und zwar unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Dabei gilt:

- Level 1–3 identifizieren Ereignisse, die mit der BC-Falldefinition vereinbar sind.
- Bei Level 4 handelt es sich um Ereignisse, bei denen vom meldenden Arzt zwar eine Anaphylaxie berichtet wird, aber entscheidende Informationen zur Erfüllung der BC-Falldefinition fehlen.
- Bei Level 5 wird eine Anaphylaxie ausgeschlossen.

Ergebnisse. Die in die primäre Analyse eingegangenen insgesamt 22 Fallberichte wurden wie folgt klassifiziert:

- 8 Fälle (36,4 %) mit Level 1,
- 13 Fälle (59,1 %) mit Level 2 und
- 1 Fall (4,5 %) mit Level 3.

3 Fälle sind ausschließlich an ESPED berichtet worden, 13 ausschließlich an das PEI und 6 wurden sowohl an ESPED als auch an das PEI gemeldet. Das mediane Alter der betroffenen Patienten lag bei 7,0 Jahren (Spannweite 2 Monate bis 17 Jahre). Bei 4 Patienten (18,2 %) wurde eine vorbestehende Allergie berichtet (Patient 1: Amoxicillin, Penicillin; Patient 2: Milben; Patient 3: Ambroxolhydrochloridsirup, Birke, Nüsse, Roggen und Gräser; Patient 4: Pollen, Milben und Nahrungsmittel). Bei der Hälfte der 26 Impfstoffe erhielt der Patient das Produkt zum ersten Mal, bei 9 Impfstoffen zum zweiten Mal und bei einem Impfstoff zum vierten Mal. Bei 3 Impfstoffen fehlte die Angabe zur Dosis.

Als häufigste Symptome wurden berichtet:

- generalisierte Urtikaria (Quaddeln) oder generalisiertes Erythem,
- Atembeschwerden ohne Giemen oder Stridor,

Tabelle 1. Inzidenz von Anaphylaxie nach Verabreichung spezifischer Impfstoffe

Impfstoff	Zahl verabreichte Dosen	Anzahl berichtete Fälle von Anaphylaxie BC*-Level 1 – 3	Anzahl der Fälle von Anaphylaxie (Punktschätzer und 95 %-KI)	Inzidenz pro 1 Mio. verabreichter Dosen (95% KI)
Pandemischer Grippeimpfstoff	928.500	8	11,0 (8,5–26,2)	11,8 (9,1–28,2)
Impfstoffe gegen humane Papillomaviren (HPV)	1.406.289	3	3,13 (3,10–4,4)	2,23 (2,21–3,1)
Impfstoffe gegen Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)	3.125.546	2	2,2 (2,1–3,7)	0,69 (0,67–1,2)
Monovalenter Masernimpfstoff	9.404	1	1,2 (1,1–3,3)	127,6 (117,5–350,6)
Monovalenter Rötelnimpfstoff	25.225	1	1,2 (1,1–3,3)	47,6 (43,8–130,7)
Pneumokokken-Impfstoffe	4.827.653	4	4,2 (4,1–6,1)	0,9 (0,8–1,3)
Impfstoffe gegen Meningokokken Typ C	3.167.851	1	1,2 (1,1–3,3)	0,4 (0,3–1,0)
Diphtherie-Tetanus-azelluläre Pertussis (DTPa), Hepatitis B, Poliovirus und Haemophilus influenzae Typ b – Kombinationsimpfstoff	4.828.737	3	3,13 (3,10–4,4)	0,65 (0,64–0,9)

* BC: Brighton Collaboration

modifiziert nach Originalarbeit [1]

- lokalisiertes oder generalisiertes Angioödem,
- Tachykardie und Übelkeit.

Das Zeitintervall zwischen Impfstoffgabe und Symptombeginn betrug im Median 5 Minuten (Spannweite 1 Minute bis 24 Stunden).

In 86,4 % der Fälle wurde eine spezifische Therapie berichtet. Insgesamt 68,2 % der Patienten wurden mit Kortikosteroiden behandelt, 50 % mit Antihistaminika und 40,9 % erhielten eine Volumentherapie. Des Weiteren wurden Sauerstoff (27,3 %), Katecholamine (13,6 %) und Beta-2-Sympathomimetika (4,5 %) eingesetzt. Fälle einer Anaphylaxie nach Impfung wurden von den behandelnden Kinder- und Jugendärzten gut beherrscht. Mit Ausnahme eines Patienten, für den der Ausgang der unerwünschten Arzneimittelwirkung nicht bekannt war, war die Gesundheit aller Patienten zum Zeitpunkt der Meldung wieder hergestellt.

Verglichen mit anderen Vakzinen war der AS03-adjuvantierte Impfstoff gegen die pandemische Influenza A/H1N1v mit einem höheren Risiko für das Auftreten einer Anaphylaxie assoziiert. Für die einzelnen Impfstoffe wurden die in Tabelle 1 dargestellten Inzidenzen ermittelt.

Betrachtet man ausschließlich nicht pandemische Impfstoffe und werden monovalente Masern- und Rötelnimpfstoffe nicht berücksichtigt (diese werden nicht mehr im Rahmen von Routineimpfungen eingesetzt), lag der Schätzer für die absolute Anzahl von anaphylaktischen Reaktionen innerhalb von 48 Stunden nach Impfung, die zur Krankenhausaufnahme führten, bei Kindern und Jugendlichen im 24 Monate umfassenden Beobachtungszeitraum bei 13,7 (95 %-KI: 12,3 – 21,8) Fällen. Dies entspricht einer jährlichen Anzahl von 6,8 (95 %-KI: 6,1 – 10,9) Fällen. Bezogen auf die mittlere jährliche Zahl von Krankenhausaufnahmen wegen Anaphylaxie aufgrund der Hauptursachen in dieser Altersgruppe (1246 ± 24,7) entspricht das einem Anteil von 0,6 % (95 %-KI: 0,5 – 0,9).

Fazit. Die vorliegende Untersuchung zeigt in Übereinstimmung mit Daten aus der Literatur aus Großbritannien, Irland, den USA und Australien, dass eine Anaphylaxie nach Impfung von Kindern und Jugendlichen sehr selten ist. Eine Anaphylaxie nach Impfung wurde von den behandelnden Kinder- und Jugendärzten gut beherrscht.

PD Dr. med. Sebastian Schmidt

Universitätsmedizin Greifswald
Klinik und Poliklinik
für Kinder- und Jugendmedizin
Sauerbruchstr. 1 | 17475 Greifswald
schmidt3@uni-greifswald.de

Literatur

1 Oberle D et al. Anaphylaxis after immunization of children and adolescents in Germany. Ped Inf Dis J 2016;35(5):535-41

2 ↗ www.pei.de/bulletin-sicherheit

3 ↗ www.pei.de/SharedDocs/Downloads/vigilanz/bulletin-zur-arzneimittelsicherheit/2016/2-2016.pdf?__blob=publicationFile&v=5

Einen Elternratgeber der GPA zum Thema finden Sie unter:

4 ↗ www.gpau.de/media/2015/pdfs/Elternratgeber_Impfen_und_Allergien.pdf

DER ALLERGOLOGISCHE FALL

Schwere Ödeme beim Säugling

Holger Köster, Deborah Adelsberger, Jürgen Seidenberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Oldenburg und Christoph Höltge, Oldenburg

Ödeme mit Schwellung der Augenlider im Säuglingsalter können verschiedene Ursachen haben. Differenzialdiagnostisch muss u. a. an eine Nierenerkrankung, eine kardiale Ursache oder eine Stoffwechselstörung mit Proteinmangel gedacht werden. In Zusammenhang mit Ernährungs- und Verdauungsstörungen sowie Übelkeit / Erbrechen kommen auch allergische Erkrankungen infrage.

Vorgeschichte

Das Kind kam nach unkomplizierter Schwangerschaft mit einem Geburtsgewicht von 3750 g zur Welt. Als Säugling entwickelte sich der Patient in den ersten Lebenswochen unter Muttermilchernährung zunächst unauffällig, fiel dann aber ab dem 3. Lebensmonat durch Unruhephasen, vermehrte Blähungen mit Luftabgang, nächtliche Durchschlafstörungen und zunehmende Nahrungsverweigerung auf. Wiederholt bemerkte die Mutter helle „quarkähnliche" Beimengungen im ansonsten normal geformten und gelbgefärbten Stuhl. Schließlich kam es auch vereinzelt zum Erbrechen unabhängig von den Mahlzeiten. Das Kind wirkte insgesamt unzufrieden, war unruhig und wachte nachts häufig auf.

Bis zum 5. Lebensmonat wurde das Kind ausschließlich gestillt, wobei sich die Mutter in dieser Zeit bevorzugt mit Kuhmilchprodukten ernährte. Hinsichtlich Größe und Gewicht war das Kind bis dahin altersentsprechend entwickelt und wurde bei den kinderärztlichen Vorsorgeuntersuchungen als unauffällig beschrieben. Zu keinem Zeitpunkt konnten manifeste Durchfälle oder Blut im Stuhl beobachtet werden. Es wurde keine auffällige Schweißproduktion beobachtet.

Ab dem 5. Lebensmonat wurden nach Abstillen bei versiegender Muttermilch verschiedene Formula-Nahrungen auf Kuhmilchbasis ausprobiert, die allesamt vom Kind abgelehnt wurden, bis die Mutter dem Kind schließlich – neben altersentsprechender Breinahrung – reine Kuhmilch anbot. Diese trank das Kind zwar besser (bis 800 ml am Tag), die vorherigen Probleme besserten sich allerdings nicht und die Gewichtsentwicklung kam zwischen der U4 und U5 ins Stocken, was bei noch normwertigem Körpergewicht als Ausdruck einer Trinkstörung interpretiert wurde.

Schließlich, im Alter von knapp 7 Monaten, entwickelte sich im Verlauf weniger Tage eine zunehmende Schwellung der Augenlider, sodass das Kind die Augen schließlich kaum noch öffnen konnte. Nach Eindruck der Mutter fühlte sich das Kind insgesamt am Körper „fester" an und sei innerhalb weniger Tage deutlich schwerer geworden. Hautveränderungen oder Atemprobleme wurden nicht berichtet, die Körpertemperatur war normal gemessen worden. Am Aufnahmetag habe das Kind einmalig erbrochen.

Untersuchungsbefunde

In unserer Notfallaufnahme wurde ein deutlich ödematöser Säugling mit ausgeprägten Lid-, Hand- und Fußrückenödemen sowie prall gefülltem Abdomen vorgestellt. Das Kind war ansonsten in gutem Allgemeinzustand, und die internistische Untersuchung unauffällig. Die Blutdruckwerte wurden mehrfach leicht erhöht gemessen.

Die Laborwerte zeigten initial eine deutliche Leukozytose mit 23,6 x 10^3/µl Leukozyten und davon 73 % Lymphozyten im Differenzialblutbild. In der Lymphozytendifferenzierung fiel eine relative Erhöhung der B-Lymphozyten auf.

Außerdem fanden sich:

- eine leichte Thrombozytose,
- eine diskrete Hypochromie mit einem MCV von 78 fl bei normwertigem Hämoglobin,
- normale Kreatininwerte, Harnstoff war mit 41 mg/dl erhöht,
- anfangs eine leichte Erhöhung der AST (GOT) mit 80 U/l bei Normalwerten für ALT (GPT) und GGT,
- Cholinesterase (CHE) war mit 3,2 kU/l erniedrigt,
- Fibrinogen sowie Quick und PTT normal,
- TSH-Wert mit 9,1 mU/l leicht erhöht, Normalwerte für T3 und T4.

Letztgenannte Werte ergaben den Hinweis auf eine latente Hypothyreose.

Diagnoseweisend waren:

- deutlich erniedrigte Werte für Gesamteiweiß mit 3,0 g/dl (Norm: 5,5 – 8 g/dl),
- deutlich erniedrigte Werte für Albumin mit 1222 mg/dl (Norm: 3600 – 5000 mg/dl) und
- deutlich erniedrigte Werte für Gesamt-IgG mit 179 mg/dl (Norm: 232 – 1411 mg/dl).

Hinzu kamen entsprechende Verschiebungen in der Eiweißelektrophorese mit Erniedrigung der Albumin- und Gammaglobulinfraktionen (44,5 bzw. 3,7 %) bei gleichzeitiger deutlicher Erhöhung der Alpha-1- und -2- sowie Beta-Fraktionen.

Wiederholte Urinuntersuchungen waren unauffällig ohne Nachweis einer Proteinurie. Auch Ultraschalluntersuchungen des Herzens und der Nieren zeigten Normalbefunde. Ein Schweißtest fiel unauffällig aus.

Als Auffälligkeit der Darmfunktion war sonografisch eine intermittierende ileo-ileale Invagination ohne signifikante Darmwandverdickung nachweisbar, die sich auch nicht in klinischen Zeichen wie Schmerzen äußerte.

Die allergologische Diagnostik mit Haut-Prick-Test auf die wichtigsten Grundnahrungsmittel (Kuhmilch, Hühnereiweiß, Soja und Weizenmehl) und mit Untersuchung spezifischer IgE-Antikörper auf Kuhmilchprotein ergab keinen Hinweis für eine IgE-abhängige Sensibilisierung. Es fand sich keine Eosinophilie, der zweimal untersuchte Wert für das Eosinophile Kationische Protein zeigte mit 19,3 und 98,9 µg/l (Norm: < 24) inkongruente Ergebnisse.

In der Stuhldiagnostik, die erst 3 Tage nach Beginn der kuhmilchfreien Ernährung möglich war, zeigte sich keine erhöhte Ausscheidung für Albumin oder Alpha1-Antitrypsin, der Calprotektin-Wert lag mit 229 mg/kg noch im alterstypischen Normalbereich (< 300 mg/kg) [18].

Differenzialdiagnostische Annäherung, Interpretation der Befunde und Verlauf

Bei Erstuntersuchung präsentierte sich der Säugling mit Augenlid-, Hand- und Fußrückenödemen sowie Anasarka. Das Kind hatte, wie sich bei Entlassung retrospektiv zeigte, innerhalb der letzten Tage vor Aufnahme um mehr als 10 % des Körpergewichts (um über 800 g auf 8,1 kg) zugenommen.

Für eine kardiale oder zirkulatorische Ursache mit konsekutiver Verschiebung des intravasalen Volumens in den dritten Raum ergab sich kein Hinweis. Als Ursache ließ sich vielmehr eine ausgeprägte Hypoproteinämie, v. a. der kleinmolekularen Serumproteine Albumin und Immunglobulin G feststellen (Übersicht 1).

Bei der differenzialdiagnostischen Aufarbeitung fiel eine Dysproteinämie bei ansonsten gut genährtem Kind auf. Eine Synthesestörung in der Leber konnte anhand der Laborwerte ausgeschlossen werden. Vielmehr sprach die Verteilung der Proteine in der Eiweißelektrophorese für einen gesteigerten Eiweißverlust, wobei ein anfangs vermutetes nephrotisches Syndrom oder eine Glomerulonephritis bei unauffälligen Urinwerten rasch ausgeschlossen werden konnten (Übersicht 2).

Damit blieb ein enteraler Eiweißverlust im Sinne einer exsudativen Enteropathie als wahrscheinliche Ursache der Hypoalbuminämie übrig. Dafür sprachen auch die durch die Mutter beschriebenen Stuhlauffälligkeiten („quarkartige" Beimengungen). Laborchemisch ließ sich ein erhöhter Proteinverlust (Albumin,

Übersicht 1. Differenzialdiagnose Ödeme

Hypervolämie:
- Salz- und/oder Wasserintoxikation
- Hormonelle Regulationsstörung (Hyper-Aldosteronismus, Inadäquates ADH-Syndrom)
- Nierenversagen
- Medikamente, Infusion

Erhöhung des hydrostatischen Drucks:
- Herzinsuffizienz

Verminderung des onkotischen Drucks:
- Reduzierte Eiweißzufuhr
- Gestörte Eiweißsynthese
- Eiweißverlust

Vermehrte Kapillarpermeabilität:
- Hereditäres angioneurotisches Ödem (HANE)
- Allergie: Quincke-Ödem, Anaphylaxie
- Kapillarleck-Syndrom, z. B. Sepsis

Übersicht 2. Ursachen einer Hypoalbuminämie [11]

1. Eingeschränkte Bereitstellung:
   - Malnutrition
   - Maldigestion
   - Synthesestörung
2. Verlust:
   - Niere: Nephrotisches Syndrom
   - Darm: Proteinverlust-Enteropathie
   - Haut: großflächige Verbrennung, Entzündung
3. Umverteilung:
   - Kapillarleck-Syndrom, z. B. Sepsis
   - Blutverdünnung

Übersicht 3. Ursachen der Eiweißverlust-Enteropathie [11]

1. Schleimhautschädigung:
   a) Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
   b) Infektionen:
      - Bakterien, z. B. Clostridium difficile
      - Viren, z. B. Rotavirus
      - Parasiten, z. B. Lamblien
      - Bakterielle Fehlbesiedlung
   c) Nekrotisierende Enterokolitis
   d) Tropische Sprue
   e) Gastrointestinale Tumorerkrankung
   f) NSAR-Enteropathie
   g) Allergisch-atopische Erkrankungen:
      - Eosinophile Gastroenteritis
      - Nahrungsmittelinduzierte Enteropathie, FPIES
   h) Immunologische Krankheitsbilder:
      - Zöliakie
      - GvHD
      - Vaskulitis
2. Anomalien der lymphatischen Gefäße:
   a) Primäre Lymphangiektasien
   b) Sekundäre Lymphangiektasien:
      - Obstruktion, z. B. CED, Sarkoidose
      - Erhöhter Lymphgefäßdruck, z. B. bei rechtskardiale Einflussstauung, Fontan-Zirkulation
      - Syndromal, z. B. Turner-Syndrom

Alpha-1-Antitrypsin) über den Darm zum Zeitpunkt der Stuhlentnahme (3 Tage nach Nahrungsumstellung) allerdings nicht mehr nachweisen.

Bei den differenzialdiagnostischen Überlegungen zur exsudativen Enteropathie (Übersicht 3) bot sich rasch ein Zusammenhang mit der altersuntypischen Ernährung mit reiner Kuhmilch an, nachdem das Kind auch schon während der Stillzeit und später auf verschiedene altersgerechte Formula-Nahrungen auf Kuhmilchbasis mit Symptomen reagiert hatte.

Therapie und Verlauf

Die Ernährung wurde aufgrund der o. g. Überlegungen – bereits vor Ausschluss anderer Ursachen – unter dem Verdacht einer Kuhmilchunverträglichkeit auf eine Formula auf Soja-Basis (SL) umgestellt. Aus der Feststellung, dass diese Nahrungsänderung bereits nach kurzer Zeit mit einer klinischen Besserung einherging, zogen wir den Rückschluss, dass trotz des fehlenden Nachweises spezifischer Antikörper und des negativen Pricktests eine Kuhmilchproteinunverträglichkeit Ursache der exsudativen Enteropathie war. Bei späterer Vervollständigung der Anamnese wurde dann auch deutlich, dass offensichtlich bereits seit Längerem Zeichen einer Kuhmilchintoleranz vorgelegen hatten, die aber in der Vorbehandlung fehlinterpretiert worden waren.

Zeichen einer akuten IgE-unabhängigen nahrungsmittelprotein-assoziierten Enterokolitis (food-protein induced enterocolitis syndrome, FPIES) wie Blutbeimengungen im Stuhl, Durchfälle, Erbrechen oder Sepsis-ähnliche Symptome inkl. Schock fehlten weitgehend. Letztendlich sprachen die Gesamtkonstellation aus klinischem Verlauf und typischen Laborveränderungen (Hypoalbuminämie) sowie das gute Ansprechen auf die Nahrungsumstellung für eine chronische Verlaufsform des nahrungsmittelinduzierten Enterokolitis-Syndroms als Ursache.

Bereits in der zweiten Nacht nach Umstellung auf kuhmilchfreie Nahrung konnte das Kind erstmals seit Langem wieder durchschlafen. Die Lidödeme hatten sich nach 48 Stunden zurückgebildet, während mit Ausschwemmung der Ödeme das Körpergewicht auch noch in den folgenden 8 Tagen von initial 8100 g auf 7260 g bei Entlassung abnahm.

Verlauf nach Entlassung

Bei Entlassung erfolgte eine umfassende Diätberatung. Da sich die Symptomatik normalisiert hatte und das Kind die Sojanahrung gerne trank, wurde auf die in der Literatur empfohlene Umstellung auf eine ultrahydrolysierte Milchnahrung verzichtet zugunsten der Soja-Formula und altersentsprechender Beikost unter strikter Vermeidung von Kuhmilch und milchhaltigen Nahrungsmitteln. Darunter nahm das Kind kontinuierlich an Gewicht zu.

Der Säugling entwickelte sich bei kinderärztlichen Verlaufskontrollen bis heute, im Alter von knapp 3 Jahren, bezüglich der Längen- und Gewichtsentwicklung altersentsprechend. Das Kind blieb allerdings bezüglich seines Essverhaltens auffällig, indem es sich bei der Speisenauswahl sehr wählerisch zeigte. Im Verlauf des zweiten Lebensjahrs entwickelte sich eine habituelle Obstipation, die ak-

tuell immer noch hochdosiert mit Macrogol behandelt werden muss. Eine ohne ärztliche Rücksprache von den Eltern begonnene Reexposition mit laktosefreien Milchprodukten im Alter von 27 Monaten wurde bisher (Beobachtungszeit aktuell 9 Monate) von dem Kind gut und ohne erneutes Auftreten von Beschwerden wie Durchfall oder Erbrechen toleriert.

Eine Laborkontrolle zeigte ein deutlich erhöhtes Gesamt-IgE mit 221 kU/l (n < 16) ohne signifikante Erhöhung des spezifischen IgE gegen gängige Nahrungsmittel einschließlich Kuhmilcheiweiß und Soja.

Syndrom der nahrungsmittelprotein-assoziierten Enterokolitis

Das Syndrom der nahrungsmittelprotein-assoziierten Enterokolitis (food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES) wurde als Entität erstmals 1978 von Powell beschrieben [17]. Darunter wird eine immunologisch bedingte, IgE-unabhängige Nahrungsmittelallergie verstanden, die akut oder chronisch verlaufen kann.

Insgesamt ist diese Krankheit noch wenig bekannt. Die Prävalenz der durch Kuhmilch ausgelösten FPIES wurde für eine israelische Population mit 0,34% über einen Zweijahreszeitraum ermittelt [8], wobei von einer deutlich höheren Dunkelziffer auszugehen ist.

Das akute FPIES tritt erstmals meist im Alter zwischen 4 und 6 Monaten auf, wurde aber auch bei jüngeren Kindern beschrieben. Es gibt zahlreiche Berichte über Kinder jenseits des Säuglingsalters und vereinzelt Erwachsene mit dramatischen Verlaufsformen eines akuten FPIES. Die chronische Verlaufsform des FPIES dagegen ist fast ausschließlich im Säuglingsalter zu beobachten [12]. Oft reicht bei der akuten Form eine nur ein- oder zweimalige Aufnahme des verantwortlichen Nahrungsmittels zur Auslösung erster klinischer Symptome [12].

Als verantwortliche Nahrungsmittel wurden in einer retrospektiven Studie v. a. Kuhmilch (44%), Soja (41%), häufig auch noch Reis (22,5%) und Hafer (16%) identifiziert, wobei 26% der Patienten auf zwei und 9% auf drei Nahrungsmittel reagierten [3]. Auch Ei, Hühnerfleisch, Obst, Gemüse, Gerste, Weizen, Fisch und Meeresfrüchte [12, 13] wurden als seltene Auslöser beschrieben. Die epidemiologische Relevanz der triggernden Nahrungsmittel ist geografisch unterschiedlich und hängt vom Kulturkreis mit dessen bevorzugten Ernährungsgewohnheiten und dem Zeitpunkt der Einführung von Beikost zusammen.

Bereits bei ausschließlich gestillten Kindern kann eine Aufnahme von Proteinspuren – insbesondere Kuhmilch und Hühnerei – über die Muttermilch das Krankheitsbild auslösen [9, 14, 15, 22]. Die betroffenen Kinder sind häufig Atopiker mit positiver Familienanamnese und anderen atopischen Erkrankungen wie dem Atopischen Ekzem als häufigster Komorbidität oder seltener dem Asthma bronchiale, der allergischen Rhinokonjunktivitis und der eosinophilen Ösophagitis [19]. Knapp 40% der Kinder wiesen eine IgE-Sensibilisierung auf andere Nahrungsmittel auf, 24% für das gleiche Nahrungsmittel [3]. Bei Kindern mit Kuhmilchallergie ging ein anfängliches FPIES in 41% später in einen IgE-vermittelten Phänotyp über.

Klinisch unterscheidet man beim FPIES die akute von der chronischen Verlaufsform (Tab. 1).

Führende Symptome der akuten Erkrankung sind wenige Stunden (30 min bis 6 h) nach Nahrungsaufnahme einsetzendes unstillbares, schwallartiges Erbrechen und schwere wässrige Durchfälle, zum Teil mit Blutbeimengungen [20]. Auch blutige Stühle als alleiniges Symptom bei sonst wenig beeinträchtigtem Kind sind möglich. Als Begleiterscheinungen werden Blässe, Lethargie und Dehydratation beobachtet. In Einzelfällen kann sich das Krankheitsbild bis zum Vollbild eines hypovolämischen Schocks entwickeln, der initial oft als Sepsis oder als IgE-vermittelte Sofortreaktion fehlin-

Tabelle 1. Klinische Merkmale des FPIES: akute und chronische Form

Symptome	Akute Form	Chronische Form
Erbrechen	Akut, wiederholt, schwallartig	Intermittierend
Durchfall	Akut, wässrig, ohne oder mit Blut	Chronisch, ohne oder mit Blut
Andere klinische Befunde	Schwere Symptome, Hypothermie, Blässe, Lethargie, Schock	Milde Symptome, Gewichtsverlust, Gedeihstörung, Ödeme
Blutzellen	Thrombozytose, Leukozytose	Anämie, Eosinophilie
Andere Laborbefunde	Metabolische Azidose, Methämoglobinämie, erhöhte Lymphozyten im Magensaft	Hypoalbuminämie, metabolische Azidose, Methämoglobinämie, reduzierende Substanzen im Stuhl

terpretiert wurde [20]. Im Blut finden sich dann häufig eine deutliche Leuko- und Thrombozytose sowie eine metabolische Azidose. In Magensaftanalysen sind vermehrt Leukozyten nachweisbar [16]. Endoskopisch zeigt sich meist eine deutlich geschädigte Darmschleimhaut mit rektalen Ulzerationen und Blutungsherden. In der Histologie sind Zottenatrophie, Gewebsödem und Kryptenabszesse in unterschiedlicher Ausprägung möglich, im Gewebe vermehrt Lymphozyten, Eosinophile und Mastzellen nachweisbar [20]. Radiologisch kann das Bild dem einer gastrointestinalen Obstruktion oder einer nekrotisierenden Enterokolitis des jungen Säuglings gleichen [20].

Bei der chronischen Verlaufsform dagegen sind die Symptome wesentlich milder ausgeprägt. Intermittierendes Erbrechen, ausladendes Abdomen, chronische Durchfälle mit Schleim- oder Blutbeimengungen, verstärkte Irritabilität, Gedeihstörung und mangelnde Gewichtszunahme werden genannt [6, 20]. Eine Proteinverlust-Enteropathie als Ausdruck eines chronischen FPIES wurde wiederholt beschrieben [9, 24]. Diagnoseweisend findet sich dann eine deutliche Hypoalbuminämie mit Werten < 3,0 g/dl, die auch der differenzialdiagnostischen Abgrenzung zur infektiösen Enteritis dient [16]. Weitere typische, aber fakultative Laborveränderungen sind Lymphozytose, Eosinophilie, Anämie, metabolische Azidose und Methämoglobinämie (Tab. 1) [2, 6, 21].

Typischerweise bilden sich – verbunden mit einer klinischen Besserung – einige typische Laborveränderungen bei der akuten Verlaufsform nach Vermeidung des auslösenden Nahrungsmittels bereits innerhalb von 48 Stunden zurück. Bei der chronischen Verlaufsform stellt sich eine signifikante Stabilisierung oft erst nach deutlich längerer Zeit ein.

Umgekehrt sind nach Reexposition erste Symptome, begleitet von einem Anstieg der neutrophilen Granulozyten im Blut, bereits wieder nach 2 Stunden [21], auch bei der chronischen FPIES, als akutes Ereignis möglich [20].

Diagnostische Sicherung und Therapie des FPIES

Die Diagnosestellung der Krankheit und die Sicherung des auslösenden Allergens sind schwierig, da es keine spezifischen und sensitiven Laborparameter gibt. Da es sich um eine Nicht-IgE-vermittelte Allergie handelt, sind die Bestimmung von spezifischen IgE-Antikörpern und der Haut-Prick-Test zur Diagnosesicherung nicht geeignet [4]. Ein positiver Atopie-Patch-Test kann hinweisend sein, weist aber ebenfalls eine geringe Spezifität auf [4]. Die Diagnosestellung erfolgt hauptsächlich aufgrund der typischen Anamnese und einer Besserung unter entsprechender Diät [10]. Als diagnostischer Goldstandard gilt ein oraler Nahrungsprovokationstest (Übersicht 4). Dieser ist bei typischer Symptomatik und klinischer Besserung unter Karenz des verantwortlichen Nahrungsmittels verzichtbar, wird jedoch empfohlen, wenn die Diagnose unklar bleibt [10]. Aufgrund der dramatischen möglichen Konsequenzen muss die Provokation unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle durchgeführt werden.

Die Prognose des FPIES ist unter Vermeidung des verantwortlichen Triggers in Abhängigkeit vom auslösenden Nahrungsmittelgut. In einer internationalen epidemiologischen Erhebung war das mediane Alter für eine Toleranzentwicklung bei Hafer 4 Jahre, Reis 4,7 Jahre,

Übersicht 4. Durchführung einer oralen Nahrungsmittel-Provokation bei FPIES [16]

Protokoll:

- Anforderungen: Klinische Überwachung, sicherer intravenöser Zugang, hochdosierten Flüssigkeitssubstitution verfügbar.
- Ausgangsmessung der Vitalzeichen und Bestimmung eines kompletten Blutbildes inkl. Leukozytendifferenzierung.
- Administration des getesteten Proteins: 0,06 – 0,6 g/kg Körpergewicht in 3 gleichen Dosierungen über 45 Minuten. Die Menge von 3 g Protein oder 10 g Nahrung (100 ml Flüssigkeit) sollte bei der ersten Gabe nicht überschritten werden. Eine geringere Startdosis ist bei Patienten mit schweren Reaktionen in der Vorgeschichte zu erwägen.
- Bei ausbleibender Reaktion Verabreichung der vollständigen Menge. Dabei erhält der Patient eine altersentsprechende Mahlzeit, gefolgt von einer 4-stündigen Nachbeobachtung.

Kriterien einer positiven Reaktion:

- Symptome:
  - Erbrechen nach 1–3 h
  - Lethargie nach 1–3 h: Diarrhoe nach 2–10 h, im Mittel nach 5 h
- Labor:
  - Leukozytenanstieg (> 3500/ml, Peak nach 6 h). Dementsprechend sollte ca. 6 h nach Provokation ein komplettes Blutbild bestimmt werden, wenn der Patient symptomatisch wird.
  - Leukozyten, Erythrozyten und/oder Eosinophile im Stuhl. Die Untersuchung wird durchgeführt, wenn der Patient Durchfall entwickelt.

Kuhmilch 5,1 Jahre und bei Soja 6,7 Jahre [3]. Dagegen wurde in einer epidemiologischen Studie aus Israel zum kuhmilchvermittelten FPIES eine Heilungsrate von ca. 90% im Alter von 3 Jahren gefunden [8].

Die Diagnosestellung wie auch die therapeutische Begleitung bei FPIES sind dadurch erschwert, dass neben den üblichen Auslösern auch atypische Nahrungsallergene verantwortlich sein können. Eine kompetente Ernährungsberatung ist wichtig, um die Vermeidung der verantwortlichen Auslöser, aber auch eine ausreichende und altersentsprechende Ernährung sicherzustellen. Regelmäßige Verlaufskontrollen von Wachstum und Gewichtszunahme sind notwendig [23].

Die wichtigste Therapiemaßnahme ist die komplette Vermeidung der verantwortlichen Allergene [10]. Als Ersatz für Kuhmilch und Soja wird in der Säuglings- und frühen Kleinkindzeit eine extensiv-hydrolysierte Formula-Nahrung auf Kuhmilchproteinbasis (eHF) oder eine auf Aminosäuren basierte Formula (AAF) empfohlen, während die partiell hydrolysierten Nahrungen (pHF) als nicht ausreichend sicher beurteilt werden [1]. Eine mit Kalzium und Vitamin D angereicherte Formula-Nahrung auf Sojabasis ist bei Kuhmilchallergie eine mögliche Alternative und wird von ungefähr 85% der Säuglinge toleriert, aber aufgrund der Möglichkeit von Doppelallergien nicht von den Experten favorisiert. Bei gestillten Säuglingen muss die Mutter das verantwortliche Allergen komplett aus ihrem Speiseplan eliminieren [5].

Die Wiedereinführung von Kuhmilch ist bei der Mehrzahl der Kinder innerhalb von wenigen Jahren wieder möglich, sollte dann aber im Rahmen einer vorherigen oralen Provokationstestung (OFC) unter guten Beobachtungsbedingungen erfolgen. Zum Zeitpunkt der OFC gibt es widersprüchliche Empfehlungen in der Literatur. So sehen amerikanische Empfehlungen eine Testung nach 18 – 24 beschwerdefreien Monaten vor [21], während koreanische Studienergebnisse eine erneute Evaluation für Kuhmilch bereits nach 12 Monaten nahelegen [7].

Zusammenfassung

Der vorliegende Fall beschreibt den eindrücklichen Verlauf einer chronischen IgE-unabhängigen Nahrungsmittelunverträglichkeit (FPIES) mit exsudativer Enteropathie und konsekutiv einer sich in Form schwerer Ödeme manifestierenden Hypoproteinämie. Nach Umstellung der als ursächlich angesehenen Kuhmilchernährung auf eine Soja-Formula erholte sich das Kind innerhalb kürzester Zeit.

Dr. med. Holger Köster

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinikum Oldenburg
Medizinischer Campus der Universität Oldenburg
Rahel-Straus-Str. 10 | 26133 Oldenburg
koester.holger@klinikum-oldenburg.de

Literatur

1 American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. Pediatrics 2000; 106: 346

2 Anand RK, Appachi E. Case report of methemoglobinemia in two patients with food protein-induced enterocolitis. Clinical pediatrics 2006; 45: 679-82

3 Caubet et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience.J Allergy Clin Immunol 2014; 134 (2):382-9

4 Fogg MI et al. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. Pediatric Allergy & Immunology. 2006; 17(5): 351-355.

5 Groetsch M et al. Management of food allergy: Nutritional issues. UpToDate 04/15.Nowak-Wegrzyn A et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES). UpToDate 11/2015.

6 Hwang JB, Lee SH, Kang YN et al. Indexes of suspicion of typical cow milk protein-induced enterocolitis. J Korean Med Sci 2007; 22: 993–997

7 Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. Arch Dis Child 2009; 94:425–428

8 Katz Y et al. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127: 647–653

9 Kondo M et al. Protein-losing enteropathy associated with egg allergy in a 5-month old boy. J Investig Allergol Clin Immunol 2008; 18(1): 63-6

10 Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: an update on natural history and review of management. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011; 107(2): 95-101

11 Marjet JA et al. Protein-losing enteropathy in children. Eur J Pediatr 2010; 169(10): 1179–1185

12 Mehr S et al. Epidemiology of food protein-induced enterocolitis syndrome.Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology 2014; 14 (3): 208-216

13 Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. Pediatrics 2009; 123: e459–e464

14 Miceli Sopo S et al. Chronic food protein-induced enterocolitis syndrome caused by cow's milk proteins passed through breast milk. Int Arch Allergy Immunol 2014;164(3): 207-9

15 Monti G et al. Food protein–induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 679-80

16 Nowak-Wegrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9: 371–377

17 Powell GK. Enterocolitis in low-birth-weight infants associated with milk and soy protein intolerance. J Pediatr. 1976; 88: 840–844

18 Rodeck B, Zimmer KP. Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung. Springer 2008

19 Ruffner M, Ruymann K, Barni S et al. Food Protein-induced enterocolitis syndrome: insights from review of a large referral population. J Allergy Clin Immunol Pract 2013; 1: 343–349

20 Shikha KM, Sami LB.Clinical manifestations of food protein-induced enterocolitis syndrome. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2014; 14(3): 217–221

21 Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: clinical perspectives. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 30 Suppl: S45-9

22 Tan J et al. Food protein–induced enterocolitis syndrome in an exclusively breast-fed infant—an uncommon entity. J Allergy Clin Immunol 2012; 129, 3: 87

23 Venter C, Groetch M. Nutritional management of food protein-induced enterocolitis syndrome. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2014; 14(3): 255-62

24 Watanabe T et al. Allergic enterocolitis with protein-losing enteropathy in a 5-month-old girl: a case report. Arerugi 2013; 62(11): 1541-7.

SERIE: AKTUELLE FRAGEN AN DEN ALLERGOLOGEN

Insektengift-Allergie bei 7-jährigem Jungen

Johannes Forster, Freiburg

Frage: Es geht um einen 7-jährigen Jungen, der 2-mal von einer Biene gestochen wurde. Beim letzten Mal erfolgte der Stich in den Fuß; der Junge entwickelte daraufhin eine generalisierte Urtikaria und Schwellung im Gesicht. Es kam explizit nicht zu Atemnot oder Kreislaufbeschwerden, es war ihm lediglich ein „bisschen" übel und der Puls war beschleunigt (Aufregung?). Die Mutter ist dann in die Klinik gefahren. Sie kam 45 Minuten nach dem Stich an und die Symptomatik ging schon wieder zurück. Bis zum Eintreffen in der Klinik wurden keine Medikamente gegeben. Trotzdem haben die Kollegen gehandelt (Antihistaminikum und Kortikosteroid i. v.), woraufhin dann alle Beschwerden besser wurden. Der niedergelassene Kinderarzt hat dann ein Notfallset verordnet und möchte eine SIT durchführen.

Prof. Dr. med. Johannes Forster antwortet: Ich gehe zunächst einmal davon aus, dass bei dem Knaben serologisch eine spezifische Bienengift-Sensibilisierung gefunden wurde (aus der Anamnese spricht der Stich in den Fuß ja schon für die Biene als schuldiges Insekt).

Ausschlaggebend für die Empfehlung einer Hyposensibilisierung ist einerseits die Reaktion bei dem Patienten auf den „Indexstich": Hier fehlt leider die Angabe, wann nach dem Stich die Reaktion eingesetzt hat (je langsamer, desto sinnvoller wäre es eine Notfallapotheke zu empfehlen, da dann ja Zeit wäre, diese einzusetzen).

Die Reaktion selbst ist im Grunde eine, die es im Alter von 7 Jahren gemäß der Leitlinie noch erlaubt, eine Notfallapotheke als hinreichende Maßnahme zu verordnen [2]. Der schlimmste Fall des natürlichen Verlaufs der Insektengift-Allergie in diesem Alter ist ja durch zweimalige Stichprovokation überprüft worden [1]: Betrachtet man in dieser Arbeit die Patientengruppe mit der gleichen Reaktionsstärke wie der Patient (moderate systemische Reaktion), dann hat in dieser Studie nach dem ersten Provokationsstich kein Proband die Indikation für eine Hyposensibilisierung erhalten, weil die Reaktionen schwächer war als die bei dem Indexstich. Bei dem zweiten Provokationsstich reagierten dann leicht systemisch 10 % und schwerer systemisch 11 %. Wissen muss man noch, dass diese Provokationsstiche bewusst in der gefährlichsten Abfolge (2 – 6 Wochen Abstand) gegeben wurden – im Durchschnitt werden die Patienten außerhalb von Studienbedingungen also noch besser davon kommen. Beruhigend ist auch, dass von den Patienten, die keine Hyposensibilisierung erhalten haben, in den darauf folgenden 5 Jahren bei Stichen im Feld nur 6 % eine leichte systemische und ansonsten nur Haut-

reaktionen erlebten [3]. Die Entwicklung der Insektengift-Allergie ist bei Kindern insgesamt also viel günstiger als bei Erwachsenen [1].

Auch bei diesem Patienten wurde einerseits eine dringende Hyposensibilisierungsindikation offensichtlich nicht gesehen, sonst wäre er ja in der Saison behandelt worden und hätte nicht nur eine Notfallapotheke erhalten.

Entscheidungsrelevant ist andererseits neben der Furcht der Eltern – denen man aber vielleicht nochmals die obige Information erläutern müsste – zu klären, ob die Medikamente der Notfallapotheke (es geht ja zunächst einmal um diejenigen zum Einnehmen) mitgeführt und angewendet werden können. Außerdem sollte keine Imkerei in der Wohnumgebung des Kindes stattfinden. Trifft beides zu, ist in der Tat nicht die spezifische Immuntherapie, sondern das Zuwarten auf die Reaktion auf den nächsten Stich die angemessene Empfehlung.

Bei abweichenden Bedingungen und starkem Elternwunsch für eine Hyposensibilisierung muss eine den Umständen entsprechende Lösung gefunden werden. Die Eltern sollten aber auf alle Fälle in Betracht ziehen, dass auch eine Hyposensibilisierungsbehandlung generell zwar zu besserer Stichverträglichkeit führt, auch im Kindesalter einige Patienten (ca. 5 %) jedoch immer noch leichte systemische Reaktionen erleben.

Prof. Dr. med. Johannes Forster

c/o St. Josefskrankenhaus
Sautierstr. 1 | 79104 Freiburg
dr.forster@email.de

Literatur

1 Hauk P, Friedl K, Kaufmehl K, Urbanek R, Forster J. Subsequent insect stings in children with hypersensitivity to Hymenoptera. J Pediatr. 1995; 126(2): 185-90

2 ↗ https://www.gpau.de/fileadmin/user_upload/GPA/dateien_indiziert/Leitlinien/Diagnose_und_Therapie_der_Bienen-_und_Wespengiftallergie.pdf (29.1.17)

3 Schütze GE, Forster J, Hauk PJ, Friedl K, Kuehr J. Bee-venom allergy in children: long-term predictive value of standardized challenge tests. Pediatr Allergy Immunol 2002; 13(1): 18-23

SERIE QUARTHEFT: AKTUELLE FRAGEN AN DEN ALLERGOLOGEN

Umgang mit einer Anaphylaxie bei SIT

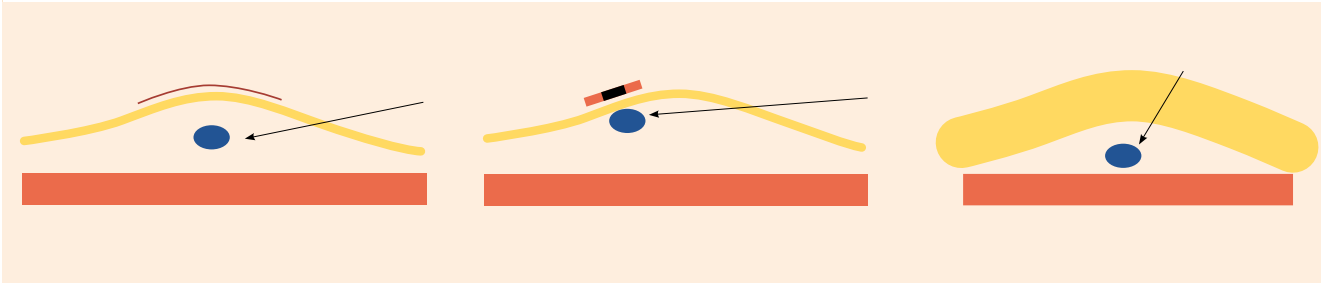
Tobias Ankermann, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Frage: „Ein 14-jähriger Junge bekommt von mir seit 2 Jahren eine Hypo mit einem Allergoid Milbe. Es ist ein Patient mit leichtem Asthma und Hausstaubmilbenallergie. Jetzt hatte er ca. 10 Minuten nach der Injektion ein gerötetes Gesicht und fühlte sich komisch. Die vorherige Lungenfunktion am selben Tag war normal gewesen. Er hatte keinen körperlichen Stress, aber auf Nachfrage 2 Arbeiten in der Schule geschrieben. Das Spritzen war vielleicht etwas seitlich und tief, fühlte sich hart an, ist beim Spritzen aber „butterweich" gegangen; ich habe auch richtig aspiriert. Im Verlauf der anaphylaktischen Reaktion (Blutdruckabfall) wurde auch Adrenalin i.m. gegeben. Der Patient war dann in Ordnung, kam aber aus Sicherheitsgründen zur Überwachung für eine Nacht in die Klinik. Wie soll es nun weitergehen: Neu anfangen? Halbe Dosis? Und dann normal weiter? Nächste Dosis in der Klinik?

PD Dr. med. Tobias Ankermann antwortet:

Bei dem Patienten ist es zu einer anaphylaktischen Reaktion mit Gesichtsrötung (Hautrötung, Flush), subjektiven Symptomen und einem Blutdruckabfall nach Injektion im Rahmen einer spezifischen subkutanen Immuntherapie (SCIT) gekommen. Als möglichen Augmentationsfaktor der anaphylaktischen Reaktion hat der Kollege psychischen Stress anamnestisch evaluiert (Arbeiten in der Schule). Aufgrund des Blutdruckabfalls ist die Reaktion dem Grad 2 – 3 nach Ring und Messmer zuzuordnen [1] (bzw. Grad III nach Niggemann und Beyer [2]). Da Adrenalin wegen eines Blutdruckabfalls gegeben wurde, ist von einem relevanten Blutdruckabfall auszugehen, die Reaktion somit eher dem Grad 3 zuzuordnen. Beim Grad 3 bzw. bei einer schweren anaphylaktischen Reaktion wird generell die Überprüfung der Eignung des Patienten bzw. die Über-

Abbildung 1. Injektionstechnik. Links: richtig. Mitte: zu flache und oberflächliche Injektion (begünstigt Lokalreaktionen). Rechts: adipöser Patient (steilerer Injektionswinkel erforderlich)



Grafik mit frdl. Genehmigung von Prof. Dr. med. Bodo Niggemann, Berlin

prüfung der Indikation u. a. auch in den Fachinformationen von Allergoidpräparaten empfohlen. Bei dem Patienten besteht ein leichtes Asthma, das somit durch Karenzmaßnahmen, inhalative Glukokortikoide und kurzwirksame β2-Mimetika gut zu kontrollieren ist. Zudem ist für die SCIT mit Milbenallergenen nur ein Glukokortikoid sparender Effekt (inhalative Glukokortikoide) für Kinder nachgewiesen [3, 4].

Das weitere Vorgehen hängt nun zunächst davon ab, ob man die anaphylaktische Reaktion eher als Grad 2 oder Grad 3 einstuft:

Wenn man von einem nur geringen Blutdruckabfall ausgeht, kann man eine Zuordnung zum Grad 2 nach Ring und Messmer rechtfertigen. In diesem Fall wird präparatespezifisch eine Dosisreduktion und langsame Dosissteigerung bis zur Höchstdosis oder bis zur höchsten vertragenen Dosis empfohlen (hier sind die entsprechenden Fachinformationen zu Rate zu ziehen). Die Fortführung sollte unter diesen Umständen unter Überwachungsbedingungen (klinische kontinuierliche Überwachung, Monitor, RR-Messung in kurzen Intervallen) erfolgen.

In Abwägung der Reaktion (Grad 3 nach Ring und Messmer), des geringen Schweregrades der Asthmaerkrankung und dem nur Glukokortikoid sparenden Effekt einer SCIT mit Milbe bei Asthma bronchiale würde ich die Therapie abbrechen. Systematische wissenschaftliche Untersuchungen, die diese Bewertung stützen, liegen nicht vor.

PD Dr. med. Tobias Ankermann

Facharzt für Kinderheilkunde
und Jugendmedizin
Kinderpneumologie, Allergologie, Neonatologe,
spezielle Pädiatrische Intensivmedizin
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 1
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Kiel
Arnold-Heller-Strasse 3, Haus 9 | 24105 Kiel
ankermann@pediatrics.uni-kiel.de

Literatur

1 Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. Lancet 1977;1:466-9.

2 Niggemann B, Beyer K. Time for a new grading system for allergic reactions? Allergy 2016; 71: 135-6

3 Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2010;126:942-9.

4 Pfaar O, Bachert C, Bufe A et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). Allergo Journal international 2014;23:282-319.

Das „Quartheft" erscheint viermal jährlich mit Unterstützung der Firma ↗ ALLERGOPHARMA GmbH & Co. KG, Hermann-Körner-Straße 52, 21465 Reinbek. Die Schriftleiter Prof. Dr. Bodo Niggemann (Berlin) und Dr. Frank Friedrichs (Aachen) sowie ein Kreis von anerkannten Expertinnen und Experten beantworten die praxisrelevanten Fragen. Die Antworten sind, soweit möglich, evidenzbasiert. Da es zu vielen Fragen rund um die SIT jedoch nach wie vor keine ausreichenden Studiendaten gibt, spielt auch die Erfahrung der Experten eine große Rolle. Eine rechtsverbindliche Empfehlung kann daher durch die Antworten nicht offeriert werden. Die Firma ALLERGOPHARMA GmbH & Co. KG bietet interessierten Ärzten an, das aktuelle Quartheft kostenfrei zu bestellen. Bitte schreiben Sie hierfür eine Email mit Ihren Adressdaten unter dem Betreff „Quartheft" an die folgende E-Mail-Adresse: info@allergopharma.com.

JOURNAL CLUB

Bei Arzneimittelallergie ist Tryptase als Marker ungeeignet

Susanne Meinrenken, Bremen und Albrecht Bufe, Ruhr Universität Bochum

Forschungsansatz: Die Serumtryptase steht seit einiger Zeit im Fokus mehrerer allergologischer Studien. Tryptase wird sowohl bei IgE-mediierten als auch bei nicht allergischen Stimuli aus Mastzellen freigesetzt und spielt eine wichtige Rolle bei der Aktivierung der entzündlichen und immunogenen Reaktionen. Allerdings sezernieren Mastzellen Tryptase auch ständig in Form von Pro-Tryptase und dies unabhängig von irgendeinem Stimulus. Soll der Verdacht einer Hypersensitivitätsreaktion abgeklärt werden, ist es also wichtig, auch diese basalen Tryptasewerte zu bestimmen. Inzwischen haben sich erhöhte Werte der basalen Serumtryptase als Risikofaktor sowohl für eine Insektengift-Allergie bei Erwachsenen und Kindern als auch für eine mit einer Anaphylaxie einhergehende Nahrungsmittelallergie bei Kindern erwiesen. Bei letzteren zeigte sich ein basaler Tryptase-Spiegel von 14,5 µg/l als prädiktiv für eine mäßige bis schwere Anaphylaxie mit einem positiven Vorhersagewert von 90 %. In dieser prospektiven Studie haben Ozlem Cavkaytar und Kollegen aus der Türkei geprüft, ob die Messung der basalen Serumtryptasewerte auch bei Arzneimittelallergien diagnostisch eine Rolle spielen könnte.

Probanden: Rekrutiert wurden Kinder zwischen 0 und 18 Jahren, die zwischen Januar 2012 und August 2015 wegen des Verdachts auf eine arzneimittelinduzierte allergische Reaktion vom Sofort-Typ stationär aufgenommen worden waren. Die Kinder hatten 1–6 Stunden nach Einnahme des Medikaments die typischen allergischen Symptome (Urtikaria, Rhinokonjunktivitis, Bronchospasmus, gastrointestinale Symptome bis zur Anaphylaxie) gezeigt. Eine Anaphylaxie wurde definiert als ‚schwere, lebensbedrohliche generalisierte oder systemische Hypersensitiviätsreaktion' im Anschluss an die Arzneimittelgabe. Alle Kinder bzw. die Eltern füllten den standardisierten Fragebogen des European Network for Drug Allergy (ENDA) aus; die Kinder durchliefen entsprechende Haut- und/oder Provokationstests, um die Diagnose einer Arzneimittelallergie zu sichern oder auszuschließen. Gesamt-IgE sowie basale Serumtryptase-Spiegel wurden bei allen Kindern bestimmt.

Studienergebnisse: Bei 239 (69 %) von insgesamt 345 Probanden zeigte sich eine Toleranz gegenüber dem Arzneimittel. Hingegen ließ sich bei 106 Kindern (31 %) im Alter von im Median 8 Jahren eine Arzneimittelallergie feststellen. Von diesen hatten nach Einnahme des entsprechenden Medikaments 60 (17 %) Zeichen einer Anaphylaxie, 46 (13 %) nur lokale, also kutane Symptome. 98 Probanden ohne anamnestische Arzneimittelallergie dienten als Kontrollgruppe. In den 3 Gruppen – Arzneimittelallergie mit Anaphylaxie, kutane Allergie ohne Anaphylaxie und Kontrolle – ergaben sich zwischen den Serumtryptasewerten keine Unterschiede (2,6 versus 2,8 versus 2,6 µg/l, $p > 0{,}05$). Die Autoren unterschieden zusätzlich noch die Gruppe der Allergiker je nach Schweregrad der Reaktion, d. h. nur kutane Symptome, mäßig oder schwere Anaphylaxie: Auch in diesen Teilgruppen waren die Tryptasewerte gleich hoch. Ebensowenig ergaben sich Korrelationen der Serumtryptase mit dem Alter der Patienten (4 Altersgruppen), dem Beginn der Symptome nach Einnahme des Arzneimittels (< 1 Stunden oder 1 – 6 Stunden) oder denjenigen mit positiven Hauttests. 12 Kinder zeigten eine Hypersensitivität gegenüber mehreren Arzneimitteln; auch hier ergab sich im Vergleich mit denjenigen, die nur auf ein Medikament reagierten, kein Unterschied hinsichtlich der Serumtryptase. Die Autoren prüften auch die verschiedenen Substanzgruppen der auslösenden Medikamente in Bezug auf die Serumtryptase – auch dies ohne positives Ergebnis.

Schlussfolgerung: In dieser Studie wurde laut der Autoren erstmals ein möglicher Zusammenhang zwischen basalen Serumtryptasewerten und Arzneimittelallergie vom Soforttyp bei Kindern untersucht. Die Tryptasespiegel waren unabhängig vom Schweregrad der Reaktion bei allergischen Kindern genauso hoch wie bei den Kontrollen. In keinem Fall ließen sich basale Tryptasewerte von > 11,4 µg/l messen, dem Grenzwert für „hohe" Werte des Testherstellers. Für Arzneimittelallergien erwies sich in dieser Studie die basale Serumtryptase folglich nicht als Risikofaktor für schwere Reaktionen. Interessant wäre es, so die Autoren, den möglichen Einfluss genetischer Polymorphismen auf die Funktion der Tryptase zu untersuchen.

Kommentar von A. Bufe: Serumtryptase gilt seit vielen Jahren als Marker für eine stattgehabte anaphylaktische Reaktion, insbesondere bei Insektengift- und Nahrungsmittelallergien. Seit einiger Zeit wird versucht, die basalen Serumtryptasewerte als Prädiktor zu etablieren. Die hier präsentierten Daten machen deutlich, dass dies für Arzneimittelallergien wohl nicht infrage kommt. Für einen Immunologen sind diese Ergebnisse nicht ganz unerwartet. Im Vergleich zu einer klassischen Typ-1-Allergie, bei der die sofortige Mastzelldegranulation nach Allergenexposition immer im Vordergrund steht, sind Arzneimittelallergien zumeist primär durch eine Typ-2-Hypersensitivität und Komplementaktivierung bedingt. Dabei folgt die anaphylaktische Reaktion der Komplementaktivierung und der Aktivierung von Mastzellen durch die Anaphylatoxine wie C3a, C4a und C5a. Eine solche Reaktion tritt immer verzögert auf. Korrelationen in kleinen Vergleichsgruppen sind bei solch indirekten Verknüpfungen nicht zu erwarten. Da dieses Journal den Schwerpunkt Arzneimittelallergie hat, ist dies für uns eine gute Gelegenheit, unseren Mitgliedern die Möglichkeit zu geben, durch die hier präsentierten Negativergebnisse bei den eigenen Vorurteilen aufzuräumen und sich den Unterschied der verschiedenen Hypersensitivitäten klar zu machen.

Prof. Dr. med. Albrecht Bufe

Experimentelle Pneumologie
Ruhr Universität Bochum
44780 Bochum
albrecht.bufe@rub.de

Dr. med. Susanne Meinrenken

Am Schäferhof 3 | 28759 Bremen
susanne.meinrenken@sprachzeug.de

Originalpublikation:
Cavkaytar O et al. Basal serum tryptase is not a risk factor for immediate-type drug hypersensitivity during childhood. Pediatric Allergy and Immunology 2016; 27(7): 736-742

IN EIGENER SACHE

Rückblick in wertschätzender Dankbarkeit

Lieber Frank, lieber Bodo,

es war ein besonderer Moment, als wir Euch im Rahmen der diesjährigen Wintertagung des Vorstandes der GPA in Höhenried aus Euren bisherigen Aufgaben verabschiedeten. Eure beiden Biografien sind fest mit der GPA verbunden, und Ihr habt über viele Jahre hinweg die GPA in unterschiedlichen Bereichen wesentlich geprägt.

Frank – Geburtshelfer und Gründungsmitglied der ersten Stunde, Schriftleiter und unermüdlicher Impulsgeber, kritischer Beobachter nicht nur der gesundheitspolitischen Entwicklungen und kompromissloser Kämpfer für die richtige Positionierung der pädiatrischen

Allergologie. Wie gut, dass „klare Kante zeigen“ und „rheinische Frohnatur“ bei Dir in einer Person verbunden sind.

Bodo – wissenschaftliche Prägnanz und Kreativität, immer den Praxisbezug vor Augen, effektive Projektgestaltung mit Erfolgsgarantie, dynamischer WAG-Leiter und immer begehrter Referent (keiner schafft so viele Folien in so kurzer Zeit …).

Uns bleibt, Euch von Herzen für Euren Einsatz zu danken. Wir tun dies in großer Wertschätzung vor Eurer geleisteten Arbeit, aber auch mit Freude über die gemeinsam verbrachte Zeit. Wir verabschieden zwei Vorbilder, vor allem aber auch zwei Freunde. Danke Euch!

Für den GPA Vorstand

Christian Vogelberg

NEUE SERIE: KRITISCH HINTERFRAGT UND KOMMENTIERT

GAP-Studie: Entscheidend ist, ins Tor zu treffen!

Kommentar von Dr. med. Frank Friedrichs, Aachen

Die Grazax Asthma Prevention (GAP) Studie wurde in 101 Zentren in 11 Ländern mit 812 Kindern im Alter von 5 – 12 Jahren durchgeführt. In Deutschland waren 20 Zentren beteiligt. Die Studie wurde von der Firma ALK-Abelló gesponsert.

Einschlusskriterien der GAP-Studie

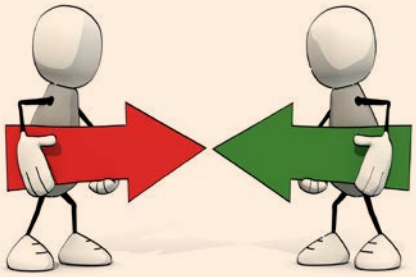
Die Einschlusskriterien waren wie folgt definiert:

- Kinder im Alter von 5 – 12 Jahren mit behandlungsbedürftiger, durch Gräserpollen induzierter Rhinokonjunktivitis (symptomatische Behandlung in der Gräserpollensaison 2009 und 2010)
- Positiver Pricktest und sIgE auf Phleum pratense
- Kein Asthma oder Giemen in der Anamnese (in den vorangegangenen 2 Jahren / seit dem 5. Geburtstag)
- Keine Einnahme von Asthmamedikamenten in den vorangegangenen 12 Monaten
- Keine überlappenden Allergien
- Keine klinisch relevante Anamnese einer überlappenden allergischen Rhinitis in der Gräserpollensaison

Durchführung der Studie

Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multinationale Parallelgruppenstudie zur Untersuchung des Einflusses von GRAZAX® auf das Risiko, Asthma zu entwickeln [6]. GRAZAX® ist ein Präparat zur Durchführung einer sublingualen Spezifischen Immuntherapie (SLIT). Die Studie bestand aus einer Screening-Phase, einer 3-jährigen Behandlungsphase mit täglicher Behandlung und einer 2-jährigen Nachbeobachtungsphase.

Unsere neue Rubrik **„Kritisch hinterfragt und kommentiert“** soll eine Plattform für einen kritischen Diskurs mit und für unsere Mitglieder eröffnen. Für eine der nächsten Ausgaben ist ein weiterer Kommentar zur GAP-Studie geplant.



Um Asthma vor der Randomisierung auszuschließen, fanden zwei Screening-Besuche statt. Der Zweck des ersten Screening-Besuchs bestand darin, anhand aller Einschluss- und Ausschlusskriterien die Eignung der Versuchspersonen zu ermitteln. Beim zweiten Screening-Besuch (in der Gräserpollensaison) wurden alle Versuchspersonen entsprechend der vorgegebenen Asthmadiagnose untersucht. Die Kinder, bei denen ein Verdacht auf Asthma bestand oder Asthma diagnostiziert wurde, waren per Definition Screening-Ausfälle. Nach Ende der Gräserpollensaison 2010 wurden geeignete Versuchspersonen für 3 aufeinanderfolgende Jahre für die Behandlung mit GRAZAX® (n = 398) oder Placebo (n = 414) randomisiert. Die Studie wurde weitere 2 Jahre lang mit doppelblinder Nachbeobachtung fortgeführt. Unabhängig davon, ob während der Studie Asthma diagnostiziert wurde oder nicht, nahmen alle randomisierten Versuchspersonen 5 Jahre lang an der Studie teil. Die Probanden, bei denen während der Studie Asthmasymptome auftraten, wurden angewiesen, den Prüfer anzurufen, um einen außerplanmäßigen Besuch zu vereinbaren.

Ergebnisse

Die beiden Studiengruppen (SLIT-Tablette GRAZAX® versus Placebo) unterschieden sich nicht in der Zeitdauer bis zum Auftreten von Asthma, definiert als reversible Verschlechterung der Lungenfunktion. Der primäre Endpunkt der Studie, die Prävention von Asthma bei Pollenallergie (Zeit, gemessen in Tagen, ab Randomisierung bis zur ersten Asthma-Diagnose entsprechend des Studienprotokolls) wurde somit nicht erreicht. Dies wurde von der Firma ALK in einer Pressemitteilung am 15.01.2016 öffentlich mitgeteilt. Eine wissenschaftliche Publikation der Studie ist in den vergangenen 12 Monaten nicht erfolgt (Stand des Wissens 22.03.2017). Mehrfach wurden aber bereits einzelne Ergebnisse der Studie auf Kongressen präsentiert und kontrovers diskutiert.

Dabei wurde seitens des Herstellers herausgestellt, dass sich die Behandlung mit GRAZAX® bei Kindern positiv auf die Asthmasymptome und den Einsatz von Asthmamedikamenten bei graspollenallergischen Kindern mit erfolgtem „Etagenwechsel" auswirkte. Das Chancenverhältnis (sekundärer Endpunkt) für das Auftreten von Asthmasymptomen (Pfeifatmung, Engegefühl in der Brust, Kurzatmigkeit oder Husten an mehr als 10 aufeinanderfolgenden Tagen) oder den Einsatz von Asthmamedikamenten betrug am Ende des 5-jährigen Beobachtungszeitraums 0,66 ($p < 0,05$) zugunsten der GRAZAX®-Behandlung. Während der Studienzeit und der 2-jährigen Nachbeobachtung verringerte sich zudem der Anteil der Kinder, die häufig Asthmabeschwerden hatten.

Kommentar vom Autor

Was soll man zu diesen Ergebnissen sagen? Hier ist zunächst eine andere Studie zu nennen: In der offenen, randomisierten, kontrollierten Preventive Allergy Treatment (PAT)-Studie [5], die mit subkutanen Gräser- und/oder Birkenpollenextrakten (ALK SQ) durchgeführt wurde, zeigte sich 3, 5 und 10 Jahre nach Studienende ein gleich starker, d. h. anhaltender Effekt im Sinne einer Vermeidung des sogenannten Etagenwechsels vom Heuschnupfen zum Asthma bronchiale. Dieses Ziel hat die GAP-Studie mit GRAZAX® eindeutig verfehlt. Auch wenn die Qualität der beiden Kinderstudien unterschiedlich ist, spricht dies derzeit für eine subkutane Immuntherapie, wenn die Frage der sekundären Prävention („Etagenwechsel") adressiert wird. Auch im realen Leben ist es nun einmal so, dass diejenige Mannschaft das Spiel gewinnt, die das entscheidende Tor (primärer Endpunkt jedes Fußballspiels!) schießt. Dabei zählt nicht, ob man mehr Eckstöße, Ballbesitz oder gelaufene Kilometer hatte!

Die GAP-Studie hat in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der älteren GRAZAX-Kinderstudie [1] gezeigt, dass die Symptome und der Medikamentenbedarf durch das Verum gegenüber Placebo signifikant reduziert werden können. Dies trifft auch auf die Asthmabeschwerden und den Verbrauch an Asthmamedikamenten in der Gräserpollensaison zu. Offen muss die Frage bleiben: Ist dieser Effekt auf die Asthmasymptome auch nach mehreren Jahren noch vorhanden? Die Ergebnisse der Langzeitstudie bei Erwachsenen zeigen zwar einen persistierenden Effekt 2 Jahre nach Ende der 3-jährigen GRAZAX®-Therapie wegen allergischer Rhinokonjunktivitis bei Erwachsenen [3]. Schaut man sich die Unterschiede in der Symptomreduktion zwischen Verum und Placebo an, dann erkennt man eine abnehmende Stärke des Effekts gleich nach Ende der Therapie (Differenz zwischen Placebo und GRAZAX® vom 1. bis 5. Jahr: 32 %, 44 %, 37 % (Ende der SLIT), 31 %, 31 %).

Die aktuellen Metaanalysen [2, 4] zeigen eine Überlegenheit der subkutanen Immuntherapie zur Behandlung der allergischen Rhinitis mit saisonalen Allergenen gegenüber der SLIT. Zudem ist es nun aufgrund der GAP-Studie evidenzbasiert, dass die Verhinderung des sogenannten Etagenwechsels vom Heuschnupfen zum Asthma durch dieses SLIT-Produkt nicht erzielt werden kann. Zur zweiten in Deutschland zugelassenen Gräser-Tablette liegen keine entsprechenden Studien zu dieser Fragestellung vor.

Anders als in ausschließlich hausarztbasierten Gesundheitssystemen (England, Niederlande, u. a.) oder in Ländern mit hoher finanzieller Beteiligung der Patienten (z. B. Frankreich: 45 € pro Besuch beim pädiatrischen Allergologen, d. h. pro Injektion einer SCIT!) haben Patienten in Deutschland die Möglichkeit einer weitgehend flächendeckenden Betreuung durch allergologisch erfahrene oder weitergebildete Fachärzte. Warum sollten sie also die 2. Wahl aus dem Repertoire der therapeutischen Möglichkeiten zur SIT bei saisonaler allergischer Rhinitis akzeptieren?

Dr. med. Frank Friedrichs

kinderarztpraxis laurensberg
Rathausstraße 10 | 52072 Aachen
frank.friedrichs@t-online.de

Literatur:

1 Bufe A, Eberle P, Frake-Beckmann E, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. J Allergy ClinImmunol 2009; 123: 167-173

2 Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone M, et al. Efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: A meta-analysis–based comparison. J Allergy Clin Immunol 2012; 130: 1097-1107

3 Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: Confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. J Allergy Clin Immunol 2012; 129: 717-725

4 Durham SR, Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? J Allergy Clin Immunol 2016; 137: 339-49

5 Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. Allergy 2007; 62: 943-948

6 Valovirta E, Berstad AKH, de Blic J et al. Design and Recruitment for the GAP Trail, Investigating the Preventive Effect on Asthma Development of an SQ-Standardized Grass Allergy Immunotherapy Tablet in Children with Grass Pollen-Induced Allergic Rhinoconjunctivitis, Clin Ther. 2011; 33(10): 1537-46

GESUNDHEITSPOLITIK

Hilfeleistung bei einer anaphylaktischen Reaktion

Eine Betrachtung der rechtlichen Gegebenheiten aus unfallversicherungsrechtlicher Sicht

Eberhard Ziegler, Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), Berlin

Inklusion ist in aller Munde, ein großes Thema. Inklusion ist die selbstverständliche Zugehörigkeit aller Menschen zur Gesellschaft, ihr Ziel eine Gesellschaft, in der jeder Mensch akzeptiert wird und gleichberechtigt und selbstbestimmt an dieser teilhaben kann. Aber wie sieht es im praktischen Leben damit aus? Da drohen solch hehre Ziele oftmals schon an kleinen Dingen zu scheitern, wie die Beispiele von Kindern mit einer Erdnussallergie zeigen, die einfach nur zusammen mit Gleichaltrigen die Kita besuchen möchten.

Die Realität für Eltern von Kindern mit Allergien

Der Vater der kleinen Lena befürchtet, dass er seine Tochter nicht oder zumindest nicht in die gewünschte Kindertagesstätte geben kann. Ihm wurde gesagt, dass die bei Atemnot oder Bewusstlosigkeit erforderliche Gabe der Notfallspritze nicht möglich sei. Die Erzieherinnen berufen sich auf die DGUV [2], und argumentieren, dass sie die Spritze nicht geben dürfen, da sie nicht versichert wären, falls es zu Komplikationen käme. Dies bedeutet also für Lena: Exklusion statt Inklusion.

Und warum ist das so? Weil über ein kleines Detail Unkenntnis herrscht, woraus wiederum Ängste entstehen, die dann die treffen, die sich nicht wehren können. An dieser Stelle soll der Beitrag helfen, wenigstens dieses kleine Detail gerade zu rücken, damit solche Weigerungen nicht hinter der Frage des Versicherungsschutzes versteckt werden können.

Dazu muss erst mal das Knäuel, das dem Vater zur Antwort gegeben wurde, entwirrt werden:

- Um wessen Versicherungsschutz geht es eigentlich?
- Welche Art von Versicherung ist betroffen?
- Ist das Ganze nicht eine arbeitsrechtliche Frage?
- Ist der Kern der Aussage nicht ein ganz anderer und es geht um Haftungsfragen, falls etwas passieren sollte?

Letztere Frage scheint aus meiner Erfahrung heraus sogar die bestimmende zu sein, wie zahlreiche Telefonate

und Anfragen zu diesem und ähnlichen Fällen belegen (z. B. die Medikamentengabe an zuckerkranke Kinder). Ganz deutlich wird dies in der nachstehenden Schilderung der Eltern eines anderen Kindes, Leon: Bei der Vertragsunterzeichnung für den zugeteilten Kita-Platz wurde das Thema Erdnussallergie und die Gabe des Notfallmedikaments angesprochen. Von Seiten der Kita wurde sofort darauf hingewiesen, dass der Träger jegliche Hilfe im Notfall untersagt, da die Eltern klagen könnten, falls was „schief laufen" würde. Personal der Kita könne nur den Rettungswagen alarmieren. Dass dies für besorgte Eltern keine gangbare Alternative ist, bedarf keiner Erwähnung.

Dieser konkrete Fall zeigte in der Folge auch ein weiteres Phänomen. Auf entsprechende Nachfrage wird die Verantwortung für diese Vorgabe immer an andere Stellen weiter gegeben – nach dem Motto „Wir würden ja gerne, aber …".

Natürlich gibt es auch viele Beispiele, bei denen alles bestens läuft, die Beteiligten gut informiert sind und eine fundierte, am Wohl des Kindes ausgerichtete Entscheidung treffen. Die Beantwortung der oben aufgeworfenen Fragen soll ein kleines Mosaiksteinchen dafür sein, damit es künftig noch mehr positive Beispiele geben kann.

Unfallversicherungsschutz der Erzieherinnen und Erzieher

Erzieherinnen und Erzieher sind als Beschäftigte der jeweiligen Einrichtung versicherte Personen in der gesetzlichen Unfallversicherung. Sich um die Kinder zu kümmern, ist ihre Aufgabe und damit ihre versicherte Tätigkeit. Eine Verletzung der Erzieherinnen und Erzieher bei der Gabe des Notfallmedikaments wäre daher ein Arbeitsunfall für sie. Abgesehen von der geringen Wahrscheinlichkeit eines solchen Unfalls scheint dies auch nicht das maßgebliche Problem zu sein.

Unfallversicherungsschutz der Kinder

Kinder in Kindertagesstätten zählen ebenfalls zu den in der gesetzlichen Unfallversicherung versicherten Personen. Ihre versicherte Tätigkeit besteht darin, in der Kita betreut zu werden. Daher und aufgrund der altersbedingt noch fehlenden Einsichtsfähigkeit in die Konsequenzen des Handelns sind bei Kindern anders als z. B. bei Berufstätigen praktisch keine den Versicherungsschutz ausschließenden (privaten) Tätigkeiten denkbar. Darüber hinaus zählen alle Maßnahmen der Erzieherinnen und Erzieher, die diese im Rahmen der ihnen übertragenen Betreuung erbringen, zum versicherten Bereich. Das gilt damit auch für das Verabreichen eines Medikaments in Abstimmung mit den Sorgeberechtigten.

Merke: Die Erzieherinnen und Erzieher sind aufgrund ihrer Tätigkeit der Kinderbetreuung versicherte Personen in der gesetzlichen Unfallversicherung; die Tätigkeit schließt ggf. eine Medikamentengabe ein. Die Kinder selbst sind durch ihre „Tätigkeit" betreut zu werden ebenfalls versicherte Personen in der gesetzlichen Unfallversicherung.

Aber wie genau kann es in diesem Zusammenhang zu einem Arbeitsunfall der Kinder – Arbeitsunfall ist auch bei diesem Personenkreis der korrekte Terminus –kommen? Es sind zwei Fallgruppen zu unterscheiden:

- Arbeitsunfall durch Aufnahme des Allergens,
- Arbeitsunfall durch Medikamentengabe.

Arbeitsunfall durch Aufnahme des Allergens

Das Vorliegen eines Arbeitsunfalls verlangt eine äußere Einwirkung. Diese besteht in diesen Fällen in der Aufnahme des Allergens. Die äußere Einwirkung muss infolge der versicherten Tätigkeit stattgefunden haben. Hier kommt der Haftpflichtgedanke durch, aber ohne dass es eines Verschuldens bedarf. Dieser Zusammenhang wäre gegeben, wenn Lena oder Leon von einem anderen Kind etwas zu essen bekommen, das das Allergen enthält oder wenn beispielsweise angeliefertes Essen entgegen der Deklaration das bestimmte Allergen enthält. Dieser Zusammenhang läge dagegen nicht vor, wenn das Allergen in einem von zu Hause mitgebrachten Lebensmittel enthalten ist. In dem Fall käme es zur Aufnahme des Allergens unabhängig davon, dass das Kind gerade in der Kita ist. Dies wäre zu Hause genauso passiert.

Liegt ein Arbeitsunfall vor, gehen alle zur Behandlung des Unfalls und dessen Folgen erforderlichen Maßnahmen zu Lasten des zuständigen UV-Trägers. Dies schließt Komplikationen (z. B. bei der Nothilfe, aber auch bei der weiteren ärzt-

lichen Behandlung) ein. Eine Leistungspflicht für eine evtl. erforderliche weitere Behandlung der bereits zuvor bestehenden Grunderkrankung besteht dagegen nicht.

Arbeitsunfall durch Medikamentengabe

Aber selbst wenn die anaphylaktische Reaktion wie im letztgenannten Beispiel keinen Arbeitsunfall darstellt, kommt die Unfallversicherung bei einer Medikamentengabe regelmäßig für dadurch verursachte Gesundheitsschäden auf. Eine erforderliche regelmäßige Gabe (z. B. bei Diabetes mellitus) ist ohne Absprache zwischen Eltern und der Einrichtung nicht denkbar. Sie gehört dann zum Betreuungsauftrag und fällt unter den Versicherungsschutz. Ein Einschreiten im Notfall ist, auch wenn nicht konkret vereinbart, durch den Betreuungsauftrag gedeckt, und bei einem Unfall steht das Kind unter Versicherungsschutz. Solche Unfälle bei der Medikamentengabe können z. B. durch falsche Dosierung, zusätzliche Verletzung des Kindes usw. passieren.

In aller Regel steht somit die gesetzliche Unfallversicherung für Gesundheitsschäden ein, die bei einer Medikamentengabe in diesem Rahmen eintreten.

Nun bleibt noch das Problem, dass erhebliche Ängste bestehen, in eine Haftung genommen zu werden, wenn etwas „schief" geht. Diese Ängste bestehen nicht nur bei den in diesen Fällen zum Handeln aufgerufenen Erzieherinnen und Erziehern, sondern auch oder vor allem bei den Trägern der Einrichtungen.

Ein Wort zur Haftung

„Im Rahmen einer Erste-Hilfe-Leistung kann die Erste Hilfe leistende Person grundsätzlich nicht zum Schadensersatz herangezogen werden, es sei denn, sie handelt grob fahrlässig oder vorsätzlich durch unsachgemäßes Vorgehen, was zum Tode oder zu einer Verschlimmerung der Schädigung führt." [1]. Dies gilt nicht nur für Ersthelfer, sondern für alle Nothelfer. Gerade bei den hier in Rede stehenden Fällen einer anaphylaktischen Reaktion, bei denen ein Einschreiten geboten ist, sind die oben genannten Ängste also unbegründet. Aufgrund der Haftungsbeschränkung, die bei Verursachung eines Arbeitsunfalls durch die versicherte Tätigkeit gilt (§ 104 ff SGB VII), gilt Entsprechendes auch bei einer „normalen" Medikamentengabe.

Merke: Aus rechtlicher Sicht besteht daher kein Anlass, die Gabe der Notfallmedikamente bei einer anaphylaktischen Reaktion nicht zu übernehmen. Ähnliches gilt für andere Medikamentengaben wie die schon angesprochene Insulingabe.

Selbstverständlich besteht die Problematik nicht nur in rechtlichen Fragen. Aber es ist doch schon einmal beruhigend zu wissen, dass man sich, von den unwahrscheinlichen Fällen der vorsätzlichen oder grob fahrlässigen Handlung abgesehen, keine Sorgen bezüglich Schadenersatzzahlungen zu machen braucht. Dass man sich hingegen, sollte tatsächlich einmal etwas „schief" gehen, damit auseinandersetzen muss, sich möglicherweise selbst Vorwürfe macht und sich vielleicht auch entsprechenden Vorwürfen ausgesetzt sieht, ist nicht leichtfertig abzutun. Mit diesem „Risiko" leben Erzieherinnen und Erzieher aber auch bei jedem Spielplatzbesuch, Ausflug usw.

Vorbeugen ist besser …

Dieses Risiko kann man minimieren, und zwar in Bezug auf die Medikamentengabe sogar sehr weitgehend dadurch, dass man sich gut informiert oder informieren lässt. Das gilt für die Notfallmedikation bei anaphylaktischer Reaktion ebenso wie für die „normale" Medikamentengabe. Dabei kann z. B. der behandelnde Kinderarzt über die Risiken der Grunderkrankung und der Medikamentengabe aufklären. Diese Risiken werden erfahrungsgemäß von den Akteuren – und hier beziehe ich nicht nur die Erzieherinnen und Erzieher, sondern ausdrücklich auch die Eltern und die Entscheidungsträger für die Einrichtungen mit ein – zumeist zu hoch eingeschätzt. Der Arzt kann auch erläutern, anhand welcher Symptome man erkennen kann, dass man und wie man frühzeitig eingreifen und damit vielleicht eine Intervention mit Medikamenten vermeiden kann. Damit hat man, ganz im Sinne des Präventionsauftrags der gesetzlichen Unfallversicherung, alles Mögliche getan, Schaden vom Kind abzuwehren. Und letztlich ist das Wohl des Kindes doch der Maßstab, der allen beteiligten Akteuren wichtig ist.

Weitergehende Hinweise finden sich in der DGUV-Information zur Medikamentengabe in Kindertageseinrichtungen [3].

Haben Verbote Einfluss auf den Versicherungsschutz?

Immer wieder wird mir die Frage gestellt, ob die Verantwortlichen einer Einrichtung den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die Medikamentengabe verbieten können oder, von Trägerseite, verbieten sollten. Fragt man nach den Gründen, werden die Antworten seltsam nebulös. Deshalb kann ich nur vermuten, dass es diffuse Ängste sind, in die Schlagzeilen zu geraten oder gar haften zu müssen. Dagegen kann nur eine bessere Information helfen. Dieser Artikel soll seinen Beitrag dazu leisten in Bezug auf die rechtlichen Fragen, die aber eher einen Randaspekt darstellen. Insbesondere sind Informationen rund um die Erkrankung, über die Vorsichtsmaßnahmen und die Interventionsmöglichkeiten von Bedeutung.

Die konkrete arbeitsrechtliche Frage fällt nicht in unsere Zuständigkeit. Aber allgemein bekannt ist, dass der Arbeitgeber ein Direktionsrecht hat. Zur Auswirkung auf den Versicherungsschutz ist anzumerken, dass der Gesetzgeber in § 7 Abs. 2 SGB VII ausdrücklich festlegt, dass selbst verbotswidriges Handeln das Vorliegen eines Arbeitsunfalls nicht ausschließt. Das bedeutet konkret: Ist das Handeln auf betriebliche Belange, auf die Erfüllung des Betreuungsauftrags gerichtet, wäre trotz eines Verbots einer Medikamentengabe die Erzieherin/der Erzieher dabei versichert. Auf den Versicherungsschutz des Kindes hätte ein solches Verbot bzw. dessen Umgehung ohnehin keinen Einfluss.

Unterlassene Hilfeleistung

Ich bin fest davon überzeugt, dass bei ausreichender Information aller Beteiligten eine gemeinsame und gute Lösung in den oben beispielhaft genannten Fällen zu finden ist. Es liegt mir fern, dies mit einem drohenden Zeigefinger forcieren zu wollen. Aber man muss darauf hinweisen, dass unterlassene Hilfeleistung ein Straftatbestand ist. Wer im Notfall *„… nicht Hilfe leistet, obwohl dies erforderlich und ihm den Umständen nach zuzumuten ist“* (§ 323c StGB), muss eine Strafe fürchten. Bei Allem, was ich von den Ärzten über die Interventionsmöglichkeiten bei einer anaphylaktischen Reaktion gehört habe, scheint diese Hilfeleistung allemal zumutbar zu sein. Aber unabhängig von einem strafrechtlichen Verfahren und der Frage, ob ein Verbot ausgesprochen wurde oder nicht, sollten sich Träger ebenso wie Erzieherinnen und Erzieher Negativschlagzeilen wie „Kind geschädigt, weil Erzieher bei anaphylaktischem Schock Hilfe verweigern“ ersparen.

Fazit

Es liegt in der Natur des Menschen, dass die Fälle an uns herangetragen werden, in denen es zu Problemen kommt. Dabei muss ich betonen, dass ich noch mit keinem Fall konfrontiert wurde, in dem einem Kind bei der Nothilfe oder einer regelmäßigen Medikamentengabe tatsächlich etwas passiert ist. Vielmehr geht es immer um fiktive Szenarien – ebenfalls ein Indiz dafür, dass eine bessere Information der Beteiligten vielen der befürchteten Probleme die Spitze nehmen kann. Sehr schnell wird bei der Diskussion auch vergessen, dass es sehr wohl viele positive Beispiele gibt, in denen diese Aspekte unaufgeregt besprochen und geregelt werden und einer am Wohl des Kindes ausgerichteten Lösung zugeführt werden.

Eberhard Ziegler

Referatsleiter Grundlagen des Leistungsrechts
Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV)
Glinkastraße 40 | 10117 Berlin
Telefon 030/288763855
eberhard.ziegler@dguv.de

Literatur

1 Broschüre der DGUV „Rechtsfragen bei Erster-Hilfe-Leistung durch Ersthelferinnen und Ersthelfer“ zu beziehen mit Hilfe des nachfolgenden Links: ↗ http://publikationen.dguv.de/dguv/udt_dguv_main.aspx?FDOCUID=25840

2 Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung – Spitzenverband der Berufsgenossenschaften und der Unfallversicherungsträger der öffentlichen Hand

3 ↗ http://publikationen.dguv.de/dguv/udt_dguv_main.aspx?FDOCUID=26311

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (21)

STAT3-Defekte: Unterschiedliche Folgen von GOF- oder LOF-Mutationen

Volker Wahn, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Traditionell verbinden wir den Gedanken, dass in einem Gen eine pathogene Mutation vorliegt, immer mit der Vorstellung an eine zu geringe oder sogar fehlende Funktion des Genprodukts. Seit ein paar Jahren aber zeigt sich bei der Analyse verschiedener Immundefekte immer wieder, dass neben Defekten, die mit einem Funktionsverlust einhergehen (loss of function, LOF), auch solche existieren, die zu einer Überfunktion des Genprodukts beitragen (gain of function, GOF). Ein Beispiel dafür soll hier dargestellt werden.

Eine neue STAT3-Mutation

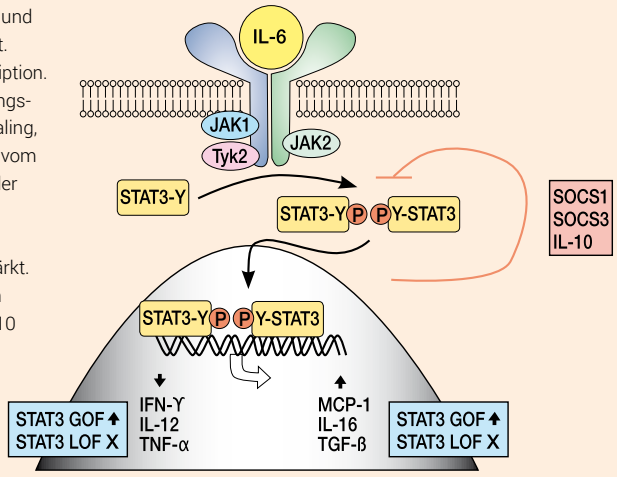
Über das autosomal-dominante Hyper-IgE-Syndrom, verursacht durch eine heterozygote LOF-Mutation im Gen für STAT3 (signal transducer and activator of transcription), ist im Rahmen dieser Serie bereits berichtet worden [1]. 2014 wurde dann aber von Flanagan et al. ein Defekt in demselben Gen beschrieben, der zu einem völlig anderen Krankheitsbild führte [2]. Bei den insgesamt 5 Patienten zeigten sich folgende klinische Manifestationen (Angabe der jeweils vom Symptom betroffenen Patienten aus der Gruppe von 5):

- Normales IgE und normale Eosinophile (alle)
- Kleinwuchs (alle)
- Sehr früh manifester Diabetes mellitus Typ 1 (4 von 5)
- Ekzem / Dermatitis (4 von 5)
- Enteropathie im Sinne einer Zöliakie / Autoimmunenteropathie (3 von 5)
- Infektanfälligkeit und IgG-Substitution (2 von 5)
- Desquamative interstitielle Pneumonitis (1 von 5)
- Asthma, Infekte der oberen Luftwege (1 von 5)
- Primäre Autoimmunhypothyreose, juvenile Arthritis, Makulaödem mit Visusverlust, Kawasaki-ähnliche Erkrankung (je 1 von 5)
- T-Zell LGL (large granular lymphocyte) Leukämie, Lymphoproliferation (je 1 von 5)

Die Autoren analysierten zunächst bekannte Gene, deren Defekte mit Autoimmunpolyendokrinopathien einhergehen können (*AIRE, FOXP3, IL2RA, ITCH*). Entsprechende Mutationen wurden nicht gefunden. Schließlich wurden de-novo-

Abbildung 1. Signale über STAT3

Nach Andocken von IL-6 (gilt ähnlich für IL-10, -17, -21, -22, -23) werden JAK1, JAK2 und Tyk2 aktiviert, was die Dimerisierung und Phosphorylierung von STAT3 zur Folge hat. Dimeres STAT3 kann in den Zellkern translociert werden und aktiviert dort Gentranskription. STAT3-LOF-Mutationen führen zu reduzierter STAT3-Dimerisierung oder DNA-Bindungsaktivität. STAT3-GOF-Mutationen führen dagegen zu einem verstärkten STAT3-Signaling, sogar in Gegenwart von nur geringen Mengen der aktivierenden Zytokine. Abhängig vom Zytokin (hier IL-6) kann die Transkription anderer Zytokine gehemmt (unten links) oder gesteigert werden (unten rechts); dieser Einfluss auf die Transkription wird durch LOF-Mutation abgeschwächt, durch GOF-Mutation verstärkt:
Entsprechend werden dann die Zytokineffekte insgesamt abgeschwächt oder verstärkt. Hier hat z.B. IL-6 pro-, IL-10 dagegen anti-inflammatorische Effekte. Schließlich kann das Signal noch dadurch modifiziert werden, dass z. B. SOCS1 und -3, aber auch IL-10 einen hemmenden Rückkopplungseffekt auf die STAT3-Phosphorylierung ausüben (roter Block) (JAK = Januskinase; Tyk = Tyrosinkinase; X = LOF-Mutation, Defekt; h = GOF-Mutation; Y = Tyrosin-Phosphorylierungsstelle; SOCS = suppressor of cytokine signaling; MCP = monocyte chemoattractant protein; TGF = transforming growth factor). STAT3-Y=Tyrosinreste für Phosphorylierung).



modifiziert nach [5]

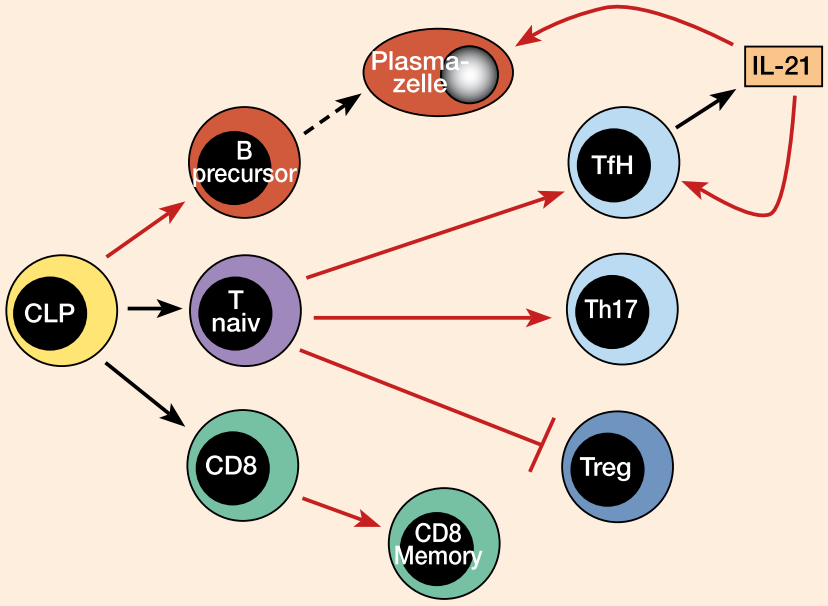
Mutationen im Bereich der SH2-, Transaktivierungs- oder DNA-Bindungsdomäne von STAT3 identifiziert. Funktionelle Studien zeigten, dass die basale Funktion von STAT3 erhöht war. Dies resultierte bei Stimulation der Zellen in einer erhöhten Produktion bestimmter Zytokine wie IFN-γ und TNF, sodass bei der T-Zell-Aktivierung eine Th1-Antwort dominierte. Zudem waren die regulatorischen T-Zellen z. T. vermindert, Th17-Zellen dagegen erhöht.

2015 fanden Haapaniemi EM et al., dass das Manifestationsspektrum der *STAT3*-GOF-Mutation erweitert werden muss [3]. Sie beschrieben 3 Patienten, bei denen neben den oben genannten Befunden auch eine spät manifeste Mykobakteriose (M.-avium-Lymphadenitis) auftrat. Immunologisch zeigten diese Patienten eine Hypogammaglobulinämie mit Störung der terminalen B-Zell Reifung, Defekt der dendritischen Zellen, Vermehrung der CD4-/CD8- doppelt-negativen T-Zellen, und verminderten NK-, Th17- und Treg-Zellen.

Folgen von LOF- und GOF-Mutationen

Warum nun führen Mutationen in demselben Gen bei LOF-Mutation zum dominant vererbten Hyper-IgE-Syndrom und bei GOF-Mutation zu Immundefizienz mit früh manifester Autoimmunität? Die Erklärung könnte sein, dass die verstärkte Aktivität von STAT3 zur Hemmung regulatorischer T-Zellen führt und so das Risiko einer Autoimmunitätsreaktion erhöht. Auch die verstärkte Produktion von Th17-Zellen, welche Autoimmunität begünstigen, könnte zu diesem Effekt beitragen. Dieser Hypothese stehen die Beobachtungen von Haapaniemi allerdings entgegen, da es in ihren Untersuchungen zu einer Verminderung der Th17-Zellen kommt. Insgesamt bleiben die unterschiedlichen klinischen Konsequenzen der LOF- und GOF-Mutationen nur unzureichend verstanden. Lorenzini et al. (2017) versuchen den aktuellen Kenntnisstand zusammenzufassen [5]. Lorenzini folgend werden in Abbildung 1 die Effekte der STAT3-Mutationen auf pro- und antiinflammatorische Zytokine, in Abbildung 2 deren Effekte auf die adaptive Immunität grafisch dargestellt.

Abbildung 2. STAT3 und adaptive Immunität



Adaptive Immunität: STAT3-Wirkungen auf B- und T-Zellen. Aus den common lymphoid progenitors (CLP) entwickeln sich B-Zell-Vorstufen und, nach einigen Zwischenschritten, Immunglobulin (Ig)-sezernierende Plasmazellen. Daneben entstehen sowohl naïve CD4- wie auch CD8-T-Zellen. CD4+-T-Zellen differenzieren sich weiter zu follikulären Helferzellen (TfH), Th17-Zellen sowie regulatorischen T-Zellen (Treg). TfH sezernieren IL-21, welches sowohl an der Ig-Synthese beteiligt ist als auch autokrine Signale an TfH selbst sendet. Die Verminderung der regulatorischen T-Zellen mag die Autoimmunität bei STAT3-GOF-Mutationen begünstigen. Entwicklungsschritte sind mit schwarzen Pfeilen gekennzeichnet, aktivierende STAT3-abhängige Schritte mit roten Pfeilen, STAT3-abhängige Hemmung mit einem roten Block.

modifiziert nach [4]

Prof. Dr. med. Volker Wahn

Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt
Pneumologie und Immunologie
Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin
volker.wahn@charite.de

Literatur

1 Albert MH, Kohl LJ, Rieber N, Schimke LF, Notheis G, Renner ED. Erhöhtes Serum-IgE und Ekzem – eine allergische Erkrankung oder ein angeborener Immundefekt? Pädiatrische Allergologie 2010; 13, 32-37

2 Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA et al. Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease. Nat Genet 2014;46(8): 812-4

3 Haapaniemi EM, Kaustio M, Rajala HL et al. Autoimmunity, hypogammaglobulinemia, lymphoproliferation, and mycobacterial disease in patients with activating mutations in STAT3.Blood. 2015; 125(4): 639-48

4 Hillmer EJ, Zhang H, Li HS, Watowich SS.STAT3 signaling in immunity.Cytokine Growth Factor Rev. 2016; 31:1-15

5 Lorenzini T, Dotta L, Giacomelli M, Vairo D, Badolato R. STAT mutations as program switchers: turning primary immunodeficiencies into autoimmune diseases. J Leukoc Biol. 2017; 101(1):29-38

UMWELTMEDIZIN

Umwelt- und Klimaschutz in der Landwirtschaft

Besprechung der Broschüre „Umweltschutz in der Landwirtschaft", herausgegeben durch das Umweltbundesamt Januar 2017

Thomas Lob-Corzilius, Christliches Kinderhospital Osnabrück

In der gerade erschienenen, mehr als 90-seitigen Broschüre setzt sich das Umweltbundesamt (UBA) in 11 Kapiteln mit den aktuellen Problemen und Herausforderungen auseinander, die eine klimabewusste und an ökologischen Prinzipien orientierte Landwirtschaft in Deutschland beinhaltet. In die Medien hat es davon allein die Forderung geschafft, auf Fleischprodukte den vollen Mehrwertsteuersatz von 19% zu entrichten anstelle der ansonsten bei Lebensmitteln üblichen 7%. Entsprechend fielen auch die teils höhnischen, meistens aber ablehnenden Kommentare aus.

In dieser Besprechung wird es vornehmlich um die klimarelevanten UBA-Aussagen zur Landwirtschaft gehen (Zitate aus Umweltschutz in der Landwirtschaft, UBA). Wer sich mehr für die notwendige Stickstoffminderung in der Düngung, der Sicherung der Artenvielfalt in der Landwirtschaft, der Problematik von Tierarzneimitteln, der Klärschlammverwendung oder dem lückenhaften Umweltrecht in der Landwirtschaft befassen möchte, findet dies alles in der pdf-Version unter ↗ **https://www.umweltbundesamt.de/publikationen**.

In ihrem Vorwort benennt Maria Krautzberger als Präsidentin des UBA dezidiert die Klimafolgen der deutschen Landwirtschaft. Diese emittiert mehr als 7% der deutschen Treibhausgasemissionen. Zählt man die zu landwirtschaftlichen Zwecken entwässerten Moore hinzu, sind es mehr als 10%. Dabei spielen die Hauptrolle Klimagase wie Lachgas und Methan, die v.a. in der Tierhaltung entstehen. Ohne Veränderungen unserer Essgewohnheiten, d.h. v.a. einen deutlich geringeren Fleischkonsum, werden die in Deutschland lebenden Menschen die im Pariser Abkommen formulierten Klimaschutzziele bis 2050 nicht erreichen. Aber: Die Landwirtschaft ist nicht nur Verursacherin von Umweltschäden, sie ist auch Opfer – weniger fruchtbare Böden, weniger Bestäuber wie Bienen und Schmetterlinge und der Klimawandel bedrohen langfristig die landwirtschaftliche Produktion ganz grundlegend. Zudem legt Krautzberger zu Recht die Finger in die Wunde, dass Lebensmittel in Deutschland reichlich produziert, aber schlecht genutzt werden:

„Rein rechnerisch stehen heutzutage jedem Menschen weltweit 2800 Kcal pro Tag zur Verfügung, Mitte der 1960er Jahre waren es noch 2360 Kcal. In den Industrieländern verfügen wir über Nahrungsmittel im Überfluss – und werfen jedes Jahr mehr als 220 Mio. Tonnen Nahrungsmittel weg. Dies entspricht der Menge an Nahrungsmitteln, die im gleichen Zeitraum im Afrika südlich der Sahara insgesamt erzeugt wird!"

In Deutschland werden auf 60% der Ackerfläche Futtermittel für Nutztiere angepflanzt anstatt direkt Nahrungsmittel für den menschlichen Bedarf angebaut. Für die Fleischproduktion gehen 80% der im Futter vorhandenen Kohlenhydrate verloren. Fleisch ist damit das Lebensmittel, das die meisten Ressourcen verschlingt.

Die klimarelevanten landwirtschaftlichen Emissionen

Für Deutschland sieht der Emissionstrend auf den flüchtigen Blick nicht schlecht aus: Die Klimagasemissionen aus der Landwirtschaft sind seit 1990 von rund 78 auf 66 Mio. Tonnen CO_2-Äquivalente (CO_2Äq) gesunken (Stand: 2014). Grund sind v.a. deutlich kleinere Tierbestände und damit weniger Gülle und Mist in Folge des Zusammenbruchs der DDR-Landwirtschaft. Außerdem wurde weniger Stickstoffmineraldünger auf den Feldern ausgebracht. Nach diesem einmaligen Effekt sind seit 1991 die Emissionen dann aber kaum weiter gesunken. Heute erreicht die Landwirtschaft Werte wie in den frühen und mittleren 1990er Jahren.

Seit 2007 verzeichnen die landwirtschaftlichen Treibhausgasemissionen

(THG-Emissionen) sogar einen Anstieg um 4,6 Mio. Tonnen CO_2Äq. Damit löst der Sektor Landwirtschaft die Industrie als zweitstärksten Emittenten von Treibhausgasen hinter dem Energiesektor in Deutschland ab (energiebedingte Emissionen: 762 Mio Tonnen CO_2Äq, Landwirtschaft: 66 Mio Tonnen CO_2Äq und Industrie: 61 Mio Tonnen CO_2Äq in 2014).

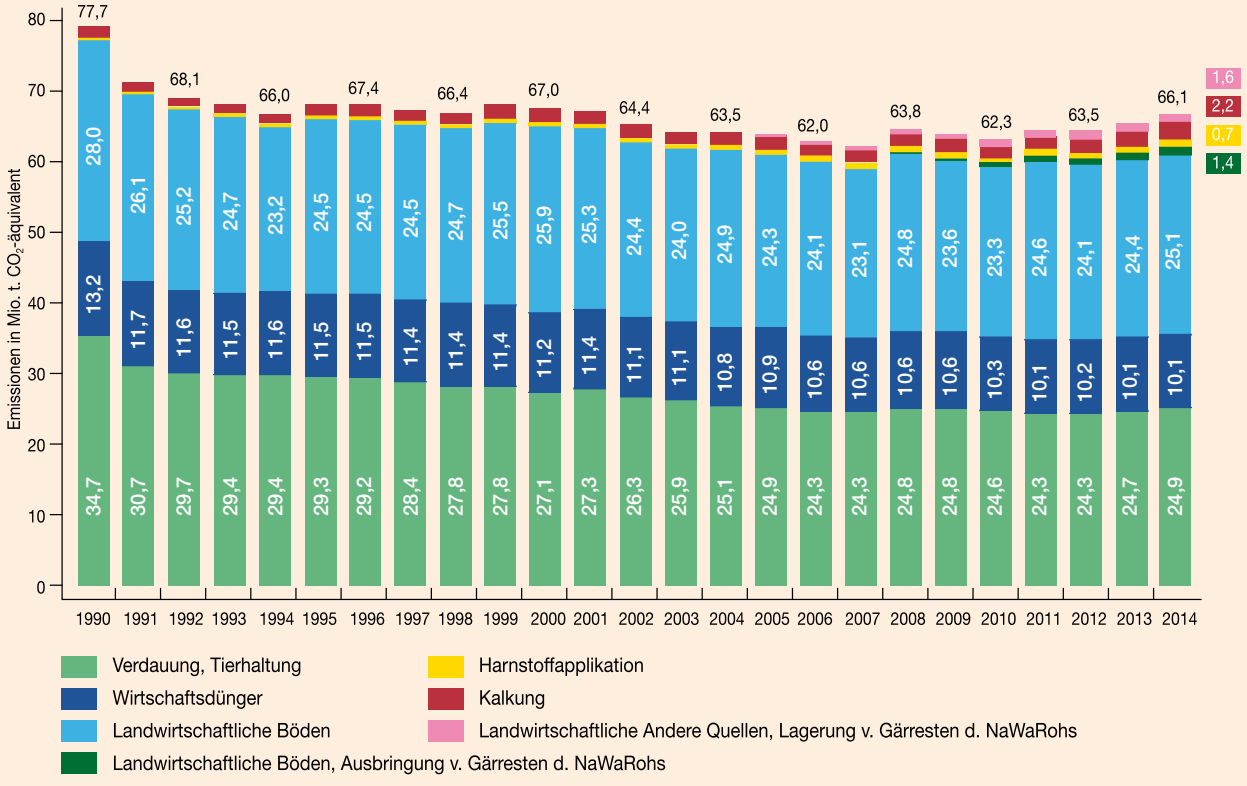
Um das im Pariser Abkommen von 2015 völkerrechtsverbindliche Klimaschutzziel 2050 zu erreichen, die CO_2-Gesamtemissionen um 80–95% zu mindern, besteht auch im Landwirtschaftssektor dringender Handlungsbedarf.

„Der größte Anteil stammt dabei aus der Nutzung landwirtschaftlicher Böden mit 40%. Die Fermentation bei Verdauung ist mit 38% der zweitstärkste Emittent im Bereich Landwirtschaft. Die Behandlung von Wirtschaftsdünger, die Kalkdüngung und die Anwendung von Harnstoff tragen zu 15% bzw. 3% bzw. 1% zu den THG-Emissionen des Sektors bei (Abb. 1). Die bedeutendsten Treibhausgase der Landwirtschaft sind Lachgas N_2O, das rund 300-mal klimaschädlicher ist als CO_2, und Methan CH_4, welches rund 25-mal klimaschädlicher ist als CO_2."

„Neben ihrer besonderen Bedeutung für die Artenvielfalt fördern Moore den saisonalen Wasserrückhalt in der Landschaft, regulieren den Nährstoffhaushalt, puffern das regionale Klima, dienen dem Menschen als Erholungsraum und spielen als Kohlenstoffsenker und -speicher eine wichtige Rolle für den Klimaschutz. In den deutschen Mooren ist genau so viel Kohlenstoff gespeichert wie in den Wäldern, obwohl Moore nur ca. 5% der Landfläche ausmachen und Wälder etwa 30%. Entwässerte Moore werden so zur Quelle von Treibhausgasen und tragen erheblich zum Klimawandel bei. Nach dem nationalen Treibhausgasinventar 2016 für Deutschland emittierten die landwirtschaftlich genutzten Moorböden etwa 38 Mio Tonnen CO_2-Äquivalente im Jahr 2014, das waren etwa 4% der deutschen Treibhausgasemissionen und etwa ein Drittel der insgesamt durch die Landwirtschaft verursachten Emissionen."

Emissionen aus landwirtschaftlich verursachter Landnutzungsänderung, wie der Entwässerung von Moorböden oder dem Umbruch von Grünland, werden aber bisher nicht der Landwirtschaft, sondern der Landnutzung, Landnutzungsänderung und Forstwirtschaft (LULUCF) gemäß der Klimaberichterstattung zugerechnet. Dieser Bereich stellt insofern

Abbildung 1. Treibhausgasemissionen der Landwirtschaft in Deutschland nach Kategorien



aus: Deutsches Treibhausgas-Inventar 1990–2014; UBA

eine Besonderheit dar, da hier sowohl Emissionen (z. B. durch Humusabbau) als auch Kohlenstoffspeicherung (z. B. durch die Wälder) verbucht werden.

Nutzung von Moorböden in Deutschland

Weideland	53 %
Ackerland	19,5 %
Wald	18,4 %
Sonstige	6,1 %
Feuchtgebiete	2 %
Torfabbau	1 %

Quelle: Johann Heinrich von Thünen-Institut, Braunschweig

Was ist zukünftig zu tun?

Aus Sicht des UBA gilt: „Beim Lachgas, kann durch effizientere Stickstoffdüngung bzw. die Reduzierung der N-Überschüsse, eine Emissionsminderung erreicht werden. Hierzu sollten insbesondere in Regionen, wo es einen Stickstoffüberschuss gibt, also beispielsweise in den großen Tierhaltungsregionen Nordwestdeutschlands, die Tierbestandsdichten reduziert werden.

Beim Methan, das v. a. Rinder direkt ausscheiden, ist die bedeutendste Stellschraube schlicht die Verkleinerung der Rinderbestände. Hier sind in Deutschland wie weltweit die Verbraucher gefragt: Essen sie weniger Rindfleisch oder Milchprodukte und werden dementsprechend die Rinderbestände abgebaut, sinken auch die Methanemissionen. Als ein Steuerungselement kann hierzu die Anhebung der Mehrwertsteuer auf die auch sonst üblichen 19 % dienen. Die damit verbundenen Mehreinnahmen könnten u. a. für die unten beschriebenen Renaturierungsmaßnahmen von Mooren bzw. die Reduktion von Nitrat im Trinkwasser genutzt werden. Der Tierbestandsabbau kann darüber hinaus indirekte positive Klimaeffekte nach sich ziehen, wie beispielsweise die Verringerung des Futtermittelbedarfs, der häufig mit Emissionen aus Transport, dem Umbruch von Grünland oder der Regenwaldabholzung für Tierfutter verbunden ist.

CO_2-Emissionen direkt aus Böden lassen sich auf zwei Wegen reduzieren: erstens muss Grünland erhalten werden und zweitens muss vermieden werden, Moore für die landwirtschaftliche Nutzung zu entwässern. Moorböden werden zu etwa 70 % landwirtschaftlich genutzt. Diese Flächen machen nur 5 % der landwirtschaftlichen Nutzfläche aus, emittieren aber 4 % der gesamten deutschen Treibhausgase. Problematisch ist hier insbesondere der Ackerbau, der auf rund 20 % der deutschen Moorböden stattfindet. Vor allem die mit dem Ackerbau verbundene intensive Bodenbearbeitung wie Pflügen und Grubbern und tiefe Entwässerung führen hier zu besonders hohen Treibhausgas-Emissionen pro Hektar und resultieren langfristig in einer Degradation der Standorte. Entwässerte Moore müssen konsequent renaturiert werden. Ist eine vollständige Renaturierung nicht möglich, sollten Moorstandorte auf Acker in Grünland umgewandelt und Grünlandstandorte in Zusammenhang mit der Anhebung des Wasserstandes extensiviert werden. Industrieller Torfabbau sollte eingestellt werden. Bislang wird leider diese schädliche Landnutzungsform noch mit etwa 280 €/Hektar durch Direktzahlungen der europäischen Agrarpolitik staatlich gefördert. Eigentlich sind Direktzahlungen daran gekoppelt, dass Flächen im guten landwirtschaftlichen und ökologischen Zustand erhalten bleiben. Beides ist aber nicht der Fall, wenn Moore als Äcker genutzt werden. Ackerbau auf Mooren sollte daher von Direktzahlungen ausgeschlossen werden."

Alles in Allem stellen die hier auszugsweise zitierten UBA-Positionen ebenso wie die gesamte Broschüre eine sehr gut leserliche Informationsbasis und gut gegliederte Argumentationsgrundlage dar, die allen am Thema Interessierten nur wärmstens zur Lektüre empfohlen werden kann.

Dr. med. Thomas Corzilius

Christliches Kinderhospital Osnabrück
Kinderpneumologie und Allergologie, Umweltmedizin
Johannisfreiheit 1 | 49074 Osnabrück
thlob@uminfo.de

ELTERNRATGEBER

Arzneimittelallergie

Peter J. Fischer, Schwäbisch Gmünd

Liebe Eltern,

bei etwa 1,5% der ambulant behandelten Kinder ist mit unerwünschten Arzneimittelreaktionen zu rechnen, davon sind ca. 15% nicht vorhersehbare Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe unten). Bei Kindern und Jugendlichen rufen Hautausschläge im Zusammenhang mit der Einnahme eines Antibiotikums am häufigsten den Verdacht auf eine Medikamentenallergie hervor. Dieser Ratgeber möchte Ihnen Informationen zu den verschiedenen Symptomen, den Ursachen und der Behandlung einer Arzneimittelallergie geben.

Arzneimittelunverträglichkeit

Der Begriff Arzneimittelunverträglichkeit umfasst sämtliche unerwünschten Reaktionen auf Arzneimittel allergischer und nichtallergischer Natur. Dahinter verbirgt sich eine Vielzahl verschiedener Symptome und Ursachen, welche unterschiedliche diagnostische Schritte und Behandlungen erfordern. Als erste praktische Einteilung hat sich die Unterscheidung vorhersehbarer von unvorhersehbaren Reaktionen bewährt.

Vorhersehbare Reaktionen

Vorhersehbare Reaktionen auf Arzneimittel treten bei ansonsten gesunden Patienten auf. Sie sind von der Dosis des Medikaments abhängig und durch bekannte Arzneimittelwirkungen zu erklären. Medikamente haben ein sog. therapeutisches Fenster: Eine zu niedrige Dosis hat keine Wirkung, eine zu hohe Dosis kann neben erwünschten Wirkungen auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen. Etwa 85% der unerwünschten Arzneimittelreaktionen gehören zu den vorhersehbaren Reaktionen.

Dazu zählen:

- Überdosierungen: z. B. Magenschmerzen nach der Einnahme von Schmerzmitteln wie Acetylsalicylsäure (ASS, z. B. Aspirin®).
- Nebenwirkungen: z. B. Zittern (Tremor) nach der Inhalation von bronchialerweiternden Medikamenten wie Salbutamol (harmlos!).
- Wechselwirkungen (= Interaktionen): Durch die gleichzeitige Gabe zweier Medikamente können sich die Blutspiegel der einzelnen Medikamente verändern und sich Wirkungen verstärken oder abschwächen (z. B. bei der Einnahme verschiedener Antiepileptika).

Diese und andere unerwünschte Wirkungen sind ausführlich mit den zu erwartenden Häufigkeiten auf dem Beipackzettel angegeben.

Unvorhersehbare Reaktionen (= Überempfindlichkeitsreaktionen)

Unvorhersehbare Überempfindlichkeitsreaktionen treten nur bei dazu veranlagten Personen auf. Sie sind von der Dosis unabhängig und nicht durch die normale pharmakologische Wirkung des Medikaments zu erklären. Sie machen etwa 15% der unerwünschten Arzneimittelreaktionen aus. Man unterscheidet Soforttyp-Reaktionen, welche innerhalb von 1 – 2 Stunden nach Medikamentengabe auftreten, von Spättyp-Reaktionen, welche sich erst mehrere Stunden bis Tage später zeigen.

Dazu zählen:

- Allergien: Eine Medikamentenallergie wird durch eine überschießende Abwehrreaktion des Immunsystems auf das Medikament selbst oder ein im Körper entstandenes Stoffwechselprodukt des Medikaments verursacht. An dieser Reaktion sind bei Soforttyp-Reaktionen Allergie-Antikörper gegen das Arzneimittel oder bei Spättyp-Reaktionen spezialisierte weiße Blutkörperchen (Lymphozyten) beteiligt. Am häufigsten kommen allergische Reaktionen auf Antibiotika, Antiepileptika und Narkosemittel vor, z. B. die Penicilllin-Allergie vom Soforttyp mit Hautausschlag, Atemnot und Kreislaufschock (= Anaphylaxie). Eine solche anaphylaktische Reaktion kann lebensbedrohlich werden, ist bei Kindern aber zum Glück selten.
- Intoleranzen / Pseudoallergien: Die Symptome können einer allergischen Reaktion ähneln, es lässt sich jedoch keine überschießende Abwehrreaktion des Immunsystems feststellen. Ein Beispiel ist die pseudoallergische Reaktion auf Röntgenkontrastmittel oder das Auftreten von Asthmaanfällen nach der Einnahme von ASS und verwandten Schmerzmitteln in normaler Dosierung (= Analgetika-Intoleranz). Asthmapatienten sollten daher möglichst kein ASS verwenden.

Symptome bei Überempfindlichkeitsreaktionen

Eine Medikamentenüberempfindlichkeit kann sich unabhängig vom auslösenden Mechanismus prinzipiell an allen Organen abspielen. Besonders häufig betroffen ist die Haut in Form von Hautausschlägen

unterschiedlichster Form und Ausdehnung. Eine Beteiligung der Schleimhäute (z. B. Blasen an der Mundschleimhaut) ist immer ein Alarmsignal. Bei schweren Allgemeinreaktionen zeigen sich Atemnot und Kreislaufkollaps. Selten kommt es zu einem Abbau von roten Blutkörperchen bzw. Blutplättchen oder zu anhaltendem Fieber, das erst verschwindet, wenn das Medikament abgesetzt wird (Medikamentenfieber). Daneben können spezielle Überempfindlichkeitsreaktionen an Lunge, Leber und Niere ablaufen.

Arzneimittelbedingte Hautausschläge

Amoxicillinausschlag

Der Amoxicillinausschlag ist einer der häufigsten medikamentenbedingten Hautausschläge im Kindesalter. Bei Patienten mit Pfeiffer'schem Drüsenfieber (= infektiöse Mononukleose), die Amoxicillin bekommen, tritt er besonders häufig auf. Er äußert sich mit roten Flecken und kleinen roten Knötchen, die in der Regel erst gegen Ende der ersten Behandlungswoche oder später auftreten und sich auf den gesamten Körper ausdehnen können. Der Amoxicillinausschlag kann eindrucksvoll aussehen und jucken. Er ist meistens aber, wenn kein Nesselausschlag oder andere Warnsymptome (siehe unten) dazukommen, nicht gefährlich. Infektionserreger führen offenbar zu einer gesteigerten Reaktionsbereitschaft des Immunsystems mit einer Hautreaktion.

Welche Arzneimittelausschläge sind gefährlich?

Auch bei anderen Antibiotika treten immer wieder Hautausschläge auf, sodass entschieden werden muss, welche Ursache vorliegt. Möglich sind

- eine echte Allergie,
- eine gleichzeitig bestehende Virusinfektion oder
- das Zusammenwirken von Virusinfektion und Antibiotikum.

Hautausschläge durch Medikamente gegen Krampfanfälle (Antiepileptika) sind meist ernster Natur. Immer wenn neben Hauterscheinungen auch Symptome an anderen Organen wie Atemnot oder Kreislaufschwäche oder eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes auftauchen, sollten Sie rasch ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen. Das Gleiche gilt, wenn sich an der Haut oder den Schleimhäuten Blasen bilden.

Abklärung

Eine gründliche Abklärung ist aus zwei Gründen wichtig. Zum einen muss bei einer nachgewiesenen Arzneimittelallergie das entsprechende Medikament unbedingt gemieden werden. Zum anderen stellt sich bei vielen Testungen heraus, dass das angeschuldigte Medikament doch vertragen wird und weiterhin gegeben werden kann. Letzteres ist häufig bei der Verdachtsdiagnose „Penicillin-Allergie" der Fall.

Die Diagnosestellung erfolgt in folgenden Schritten:

Anamnese und körperliche Untersuchung. Der erste und wichtigste Schritt ist eine gründliche Anamnese, welche die allgemeine Vorgeschichte, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Reaktion angewandten Arzneimittel (Wirkstoff und Handelsname), die Art, den Verlauf und die Therapie der Reaktion, Begleitfaktoren wie eine Infektion und weitere erhobene Befunde umfasst. Es folgt eine gründliche Untersuchung des ganzen Körpers.

Haut- und Bluttests. Zuverlässige Haut- und Bluttests zur Abklärung allergischer Reaktionen gibt es nur für einige wenige Medikamente wie Penicillin. Ein Problem ist, dass nur bei echten allergischen Sofortreaktionen Allergieantikörper vom IgE-Typ gebildet werden. Eine zweite Schwierigkeit ist, dass oft nicht die Ursprungssubstanz für die Unverträglichkeitsreaktion verantwortlich ist, sondern Ab- und Umbauprodukte des Medikaments, die erst im Körper entstehen. Bei ganz speziellen Fragestellungen können auch weiße Blutkörperchen im Labor mit dem Medikament in Kontakt gebracht werden. Es wird dann die Aktivierung dieser Zellen oder die Freisetzung von Histamin und anderer Mittlersubstanzen der allergischen Reaktion

untersucht (Lymphozyten-Transformationstest, Basophilen-Aktivierungstest).

Provokationstests. In vielen Fällen bleibt zur Klärung nur ein Provokationstest mit dem angeschuldigten Medikament. Hierbei erhält der Patient unter sorgfältiger ambulanter oder stationärer Überwachung das verdächtigte Medikament in ansteigender Dosierung. Insbesondere Intoleranzreaktionen können nur durch einen Provokationstest abgeklärt werden, da bei dieser Reaktionsform mit den üblichen Untersuchungsmethoden (Hauttests, Labordiagnostik) keine Überempfindlichkeit des Immunsystems gegenüber den angeschuldigten Arzneimitteln nachgewiesen werden kann. Der Einsatz von Provokationstests ist allerdings v. a. bei schweren Reaktionen in der Vorgeschichte gut zu überlegen und darf dann nur unter optimaler Überwachung und Behandlungsmöglichkeit durchgeführt werden.

Therapie

Auslöser meiden. Das auslösende Arzneimittel sowie chemisch verwandte Substanzen müssen streng gemieden werden.

Allergiepass mitführen. Der Betroffene erhält einen Allergiepass, den er bei jeder Behandlung, vor allem bei einem fremden Arzt, unbedingt vorlegen muss.

Medikamente. Bei einem Medikamentenausschlag kann in leichten Fällen ein Antihistaminikum (z. B. Cetirizin) gegeben werden, in schwereren Fällen ist eine Kortisongabe notwendig. Bei bedrohlichen Allgemeinreaktionen wie Asthmaanfall oder Kreislaufschock (Anaphylaxie) ist eine Notfalltherapie mit bronchialerweiternden und den Kreislauf stabilisierenden Medikamenten (Adrenalin) erforderlich.

Abbildung 1. Allergierisiko je nach Verabreichung

Das Risiko für eine Arzneimittelallergie ist abhängig von der Form der Verabreichung (grün – orale Gabe: niedriges Risiko bis zu rot – örtliche Anwendung: hohes Risiko).

Desensibilisierung. Bei manchen Medikamenten (z. B. ASS, Insulin) kann eine Desensibilisierung versucht werden. Hier wird das Medikament über einen längeren Zeitraum mehrmals vorsichtig in langsam ansteigender Dosis verabreicht, um eine Toleranz zu erzeugen.

Vorbeugung

Wichtige Medikamente nehmen, unnötige vermeiden. Man sollte sich immer fragen, ob bei leichteren Störungen unbedingt ein Medikament eingesetzt werden muss, z. B. bei Fieber, welches das Kind nicht oder nur wenig beeinträchtigt. Auf der anderen Seite darf durch eine übertriebene Ablehnung von Medikamenten eine notwendige Behandlung nicht versäumt werden, beispielsweise die Behandlung einer Lungenentzündung oder einer Epilepsie. Der kompromisslose Verweis auf Naturheilmittel hilft auch nicht unbedingt weiter: Auch Naturheilmittel wie bestimmte Kamillearten können Allergien auslösen.

Richtige Art der Verabreichung wählen. Das Allergierisiko ist in Abhängigkeit von der Verabreichungsform eines Medikaments unterschiedlich hoch. Das geringste Risiko besteht bei der Einnahme als Tablette, Saft oder Tropfen (oral). Insgesamt steigt das Risiko für Allergien je nach Verabreichung wie in der Übersicht gezeigt von oraler Gabe bis zu lokaler Anwendung stetig an.

Bei der örtlichen Anwendung muss daher besonders kritisch darauf geachtet werden, ob ein Medikament ein hohes Allergierisiko beinhaltet; bestimmte Penicilline und Sulfonamide sollten beispielsweise aus diesem Grund nicht örtlich eingesetzt werden. Man weicht daher bei Hautinfektionen entweder auf andere desinfizierende oder keimabtötende Substanzen aus oder führt eine orale Behandlung durch.

Dr. med. Peter J. Fischer

Praxis für Kinder- und Jugendmedizin
Allergologie – Kinderpneumologie – Umweltmedizin
Mühlbergle 11 | 73525 Schwäbisch Gmünd

TAGUNGEN UND TERMINE

Kompaktkurs „Pädiatrische Pneumologie" der Norddeutschen Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e.V. (nappa)
5. / 6. Mai 2017, Bad Zwischenahn
Leitung: Prof. Dr. med. Jürgen Seidenberg, Oldenburg
Information: DI-Text, Frank Digel, digel.f@t-online.de, ↗ www.di-text.de

Kompaktkurs „Pädiatrische Allergologie" der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Allergologie und Pneumologie Süd e.V. (AGPAS)
19. / 20. Mai 2017, Rosenheim
Leitung: Otto Laub
Information: RG Gesellschaft für Information Organisation mbH, Frau Förster, service@rg-web.de, ↗ www.rg-web.de

Praktische Neurodermitis-Therapie im Kindesalter
9. / 10. Juni, Dresden
Leitung: Dr. med. Katja Nemat, Dresden; Dr. med. Susanne Abraham, Dresden
Information: DI-Text, Frank Digel, digel.f@t-online.de, ↗ www.di-text.de

Praktischer Allergologie- und Hyposensiblisierungskurs der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e.V (APPA)
8. / 9. September 2017, Wörlitz
Leitung: PD Dr. med. Sebastian Schmidt, Greifswald
Information: Intercom Dresden GmbH, Silke Wolf, swolf@intercom.de

Seminar „Indikation und Durchführung der Hyposensibilisierung" der Norddeutschen Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e.V. (nappa)
15. / 16. September 2017, Lübeck
Leitung: Prof. Dr. med. Matthias Kopp, Lübeck
Information: DI-Text, Frank Digel, digel.f@t-online.de, ↗ www.di-text.de

11. Kompaktkurs Pädiatrische Allergologie der Westdeutschen Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e.V. (WAPPA)
30.9./1.10. 2017, Bonn
Leitung: Dr. Lars Lange
Information: DI-Text, Frank Digel, digel.f@t-online.de, ↗ www.di-text.de

31. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Allergologie und Pneumologie Süd e.V. (AGPAS)
13. / 14. Oktober 2017, Heidelberg
Kongresspräsidenten: Dr. med. Renate Vöhringer, PD Dr. med. Olaf Sommerburg, Prof. Dr. med. Joachim Kühr
Information: RG Gesellschaft für Information Organisation mbH, Frau Förster, service@rg-web.de, ↗ www.rg-web.de

24. Jahrestagung der Westdeutschen Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e.V. (WAPPA)
27. / 28. Oktober 2017, St. Ingbert
Leitung: Dr. med. Roland Klein, Saarbrücken; Bernd Mischo, Neunkirchen
Information: DI-Text, Frank Digel, digel.f@t-online.de, ↗ www.di-text.de

35. Allergiesymposium der Norddeutschen Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e.V. (nappa)
10. / 11. November 2017, Hamburg
Leitung: Dr. med. Frank Ahrens, Hamburg
Information: DI-Text, Frank Digel, digel.f@t-online.de, ↗ www.di-text.de

38. Seminar „Indikation und Durchführung der Hyposensibilisierung" der Westdeutschen Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie e.V. (WAPPA)
1. / 2. Dezember 2017, Köln
Leitung: Dr. med. Frank Friedrichs, Aachen; Prof. Dr. med. Bodo Niggemann, Berlin
Information: DI-Text, Frank Digel, digel.f@t-online.de, ↗ www.di-text.de

SAVE THE DATE

12. Deutscher Allergiekongress
5. – 7. Oktober, Wiesbaden

Schwerpunktthema der nächsten Ausgabe

Schulung und Rehabilitation

Die Ausgabe 03 / 2017 erscheint am 3. Juli 2017.