

Notfallbehandlung beim allergischen Schock

Arthur Helbling^{a, b}, Michael Fricker^{b, c}, Andreas Bircher^d, Philippe Eigenmann^e, Peter Eng^f, Alice Köhli-Wiesner^g, Gerhard Müllner^h, Werner Pichler^b, Peter Schmid-Grendelmeierⁱ, François Spertini^j

Quintessenz

- Die Anaphylaxie ist eine rasch eintretende, potentiell lebensbedrohliche, systemische Hypersensitivitätsreaktion, die aufgrund des unvorhersehbaren Verlaufs eine rasche therapeutische Intervention erfordert.
- Im Notfall ist Adrenalin das Medikament der Wahl, sofort intramuskulär zu applizieren (Erwachsene 0,3–0,5 mg; Kinder 0,01 mg pro kg Körpergewicht).
- Alle Patienten sollten nach einer allergischen Allgemeinreaktion einen Adrenalin-Autoinjektor und Notfalltabletten (z.B. 2 × 5 mg Levocetirizin und 2 × 50 mg Prednisolon) mit sich führen.
- Die Handhabung des Adrenalin-Autoinjektors ist zu instruieren und zu kontrollieren.
- Nach einer anaphylaktischen Reaktion ist jeder Patient einer allergologischen Beurteilung zuzuweisen.
- Die Behandlung der Anaphylaxie beim Kind beruht auf den gleichen Grundsätzen wie beim Erwachsenen.

Einleitung

Der Begriff «Anaphylaxie» wird nicht einheitlich verwendet. Im Allgemeinen wird darunter eine rasch eintretende, schwere, potentiell lebensbedrohliche, systemische Hypersensitivitätsreaktion verstanden [1]. Vom Beginn der Initialsymptome bis zum Vollbild der Anaphylaxie, welche im Tod enden kann, können wenige Minuten vergehen [2, 3]. Auch wenn die meisten anaphylaktischen Reaktionen innerhalb von 30 Minuten ablaufen, kann sich ein Schockzustand 1–2 Stunden nach dem Primärkontakt manifestieren [2]. Dabei sind meist oral aufgenommene Substanzen kausal. Die häufigsten Auslöser anaphylaktischer Reaktionen sind Hymenopterenstiche, Medikamente und Nahrungsmittel [2–6]. Nicht selten sind Kofaktoren mitbeteiligt (z.B. nahrungsmittelabhängige, anstrengungsinduzierte Anaphylaxie; Alkohol oder nichtsteroidale Antirheumatika [inkl. Aspirin®] zusammen mit Nahrungsmittelproteinen und körperlicher Betätigung, viraler Infekt und Allergenkontakt) [2, 5, 7]. Die Klinik, die den ganzen Organismus erfasst (Tab. 1 ↻), basiert auf einer akuten Mastzell- und Basophilenaktivierung. Der Mechanismus kann IgE- oder nicht IgE-mediiert sein, wobei dies klinisch nicht unterscheidbar ist.

Die Inzidenz lebensbedrohlicher allergischer Schockzustände wird auf rund 10 Personen pro 100 000 Ein-

wohner pro Jahr in der Schweiz geschätzt [3]. Pro Million Einwohner sterben 1–3 Personen nach einer schweren allergischen Reaktion. Die Anaphylaxie ist ein medizinischer Notfall, weshalb der frühzeitigen medizinischen Versorgung eine entscheidende Bedeutung zukommt. Verschiedene retrospektive Analysen haben ergeben, dass die Akutbehandlung schwerer allergischer Reaktion oft von nationalen und internationalen Leitlinien und Empfehlungen abweicht [5, 6, 8–11]. Unbefriedigend ist, dass Adrenalin, welches als wichtigstes Medikament bei der Behandlung schwerer allergischer Reaktionen gilt, zu selten und zu spät eingesetzt wird. Ferner werden nach erfolgter und erfolgreicher Behandlung die Betroffenen bezüglich Selbstbehandlung im Notfall häufig nur ungenügend instruiert und unzureichend auf eine Nachbetreuung mit allergologischer Evaluation hingewiesen [10–12]. Das Erleben einer Anaphylaxie ist ein prägendes Ereignis und kann die Lebensqualität danach massiv beeinträchtigen. Die grosse Mehrheit (~94%) anaphylaktischer Reaktionen kann durch eine fundierte allergologische Beurteilung ursächlich geklärt werden [2, 3]. Es ist wichtig, dass die Betroffenen richtig beraten und darüber informiert werden, wie ein erneutes anaphylaktisches Ereignis vermieden werden kann, um nicht in ständiger Angst leben zu müssen [12].

Diagnose der Anaphylaxie

Zeichen und Symptome einer allergischen Reaktion sind meist charakteristisch, so dass die Diagnose klinisch gestellt wird (Tab. 1) [2]. Symptomorientiert kann die Diagnose dann postuliert werden, wenn eine Haut- und/oder Schleimhautaffektion mit einer anderen Organ dysfunktion wie Atemstörung, Blutdruckabfall oder aussergewöhnlichen Gastrointestinalbeschwerden ein-



Arthur Helbling

P. Eigenmann hat Speaker's honoraria für ALK Abello erhalten. Die anderen Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

^a Allergiestation Zieglerspital, Medizinische Klinik, Spital Netz Bern AG, Bern; ^b Allergologisch-Immunologische Poliklinik, Universitätsklinik für Rheumatologie, Klinische Immunologie und Allergologie, Inselspital Bern; ^c Praxisgemeinschaft Möriegen; ^d Allergiepöliklinik, Dermatologische Universitätsklinik, Basel; ^e Allergologie Pédiatrique, Hôpital des Enfants – HUG, Genève; ^f Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Kinderklinik Aarau und Kinderspital Luzern; ^g Allergologie, Universitätskinderkliniken, Zürich; ^h Allergologie Luzerner Kantonsspital Luzern, Löwenpraxis Luzern; ⁱ Allergiestation, Dermatologische Klinik Universitätsspital, Zürich; ^j Service d'Immunologie et d'Allergie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne

Tabelle 1. Klinische Symptome einer allergischen Reaktion.


Kutane Symptome	Atemwege	Gastrointestinaltrakt	Kreislaufsystem	Andere Zeichen
Rötung, Urtikaria, Schwellung Juckreiz (palmoplantar, behaarte Körperstellen, generalisiert)	Heftiges Niesen, behinderte Nasennatmung, Rhinorrhoe, Husten, Larynxödem, Stridor, Giemen, Kurzatmigkeit, thorakales Engegefühl, Bronchospasmus, Zyanose, Atemstillstand	Dysphagie, Bauch- krämpfe, Erbrechen, Durchfall	Schwindel, Schwäche, Kraftlosigkeit, Blutdruckabfall, Rhythmusstörung, Palpitationen, Bewusstlosigkeit, Urin-/ Stuhlinkontinenz, Schock, Herzstillstand	Uterine Spasmen, Zwischen- oder vorzeitige Blutungen; Verwirrtheit, Tunnelblick

Tabelle 2. Notfalltherapie und Massnahmen bei Anaphylaxie – Erstversorgung [10, 13, 14].

Medikamentös	Weitere Massnahmen
Adrenalin 0,3–0,5 mg i.m. – Kinder: 0,01 mg/kg KG	Schocklagerung und Sichern der Atemwege Sauerstoffzufuhr via Maske/Brille – Falls nötig Reanimation, Defibrillation
Venöser Zugang – Volumengabe (z.B. NaCl 0,9%, Elektrolytlösung, kolloidale Lösung) – Kinder: 20 ml/kg (so schnell wie möglich)	Kontrolle der Vitalparameter (Blutdruck, Puls, Atmung, Peak-Flow-Messung, Pulsoxymetrie)
Antihistaminika i.v. (langsam) – H1-Rezeptorenblocker: z.B. Clemastin 2 mg – Kinder: 0,025–0,05 mg/kg KG – H2-Rezeptorenblocker: z.B. Ranitidin 150 mg (fakultativ, aber in Kombination mit H1)	
Glukokortikoide i.v. – Methylprednisolon: z.B. 125–500 mg – Kinder: 2 mg/kg KG	Hospitalisation (Überwachung 4 bis 24 Stunden)
Evtl. inhalatives kurzwirksames Beta-2-Mimetikum – Salbutamol Dosieraerosol: 6–12 Hübe	

hergeht, und welche sich kurz nach einem möglichen Allergenkontakt manifestiert. Obschon die Haut in den meisten Fällen involviert ist, und kutane Auffälligkeiten zu den ersten Zeichen einer allergischen Reaktion zählen, genügt das alleinige Auftreten einer Urtikaria nicht, um die Diagnose einer Anaphylaxie zu stellen. Manchmal läuft die Reaktion so fulminant ab, dass Hautmanifestationen übersehen werden oder in den Hintergrund treten (z.B. plötzliche Asystolie während einer Infusion, unerwarteter intraoperativer Schock). Bevor zusätzliche Untersuchungen veranlasst werden, sollen bei Verdacht auf eine akute allergische Reaktion unverzüglich therapeutische Massnahmen eingeleitet werden [13–16]. Zur Verifizierung einer Mastzellaktivierung kann unabhängig von der Therapiephase im Zeitraum von 1–5 Stunden nach Einsetzen der Symptomatologie eine Bestimmung der Tryptase aus dem Serum vorgenommen werden [17]. Zum Vergleich ist eine zweite Tryptasebestimmung frühestens nach 24 Stunden oder zu einem späteren Zeitpunkt durchzuführen [18].

Behandlungsplan der Therapie bei Anaphylaxie

Das Behandlungsprinzip allergischer Reaktionen ist unabhängig vom Alter, Auslöser oder Stadium einer sich rasch entwickelnden akuten Episode uniform (Tab. 2 )

[11, 13–16]. Kontrollierte Studien und Analysen von Behandlungsabläufen schwerer allergischer Reaktionen gibt es allerdings keine. In der Regel richtet sich die Therapie nach dem klinischen Zustandsbild, d.h. grundsätzlich beginnt die Behandlung mit Beurteilung der Vitalparameter (Blutdruck, Puls, Atmung, O₂-Sättigung). Die verdächtige oder Anaphylaxie-auslösende Ursache soll schnellstmöglich beseitigt werden (z.B. Infusion). Wenn vorhanden, sollen Sauerstoff (≥8 l/min) gegeben, eine Infusion gelegt und wenn nötig Wiederbelebungsmaßnahmen durchgeführt werden. Falls ein massives Larynxödem besteht, muss zur Sauerstoffversorgung allenfalls auch eine Konio- oder Tracheotomie erfolgen. Der Ablauf vom Erstsymptom bis zum Stillstand einer allergischen Reaktion ist nicht voraussehbar. Patienten mit Kreislaufsymptomen sollen hingelegt werden (Schocklagerung). In aufrechter oder aufgerichteter Position kann infolge Hypovolämie eine Verstärkung des Blutdruckabfalls mit gefährlichen Herzrhythmusstörungen auftreten, die zum Sekundenherztod führen können [19].

Adrenalin ist das wichtigste Medikament

Adrenalin gilt weltweit als das wichtigste Medikament in der Behandlung allergischer Allgemeinreaktionen [13–16, 20, 21]. Unterschiedliche Ansichten bestehen

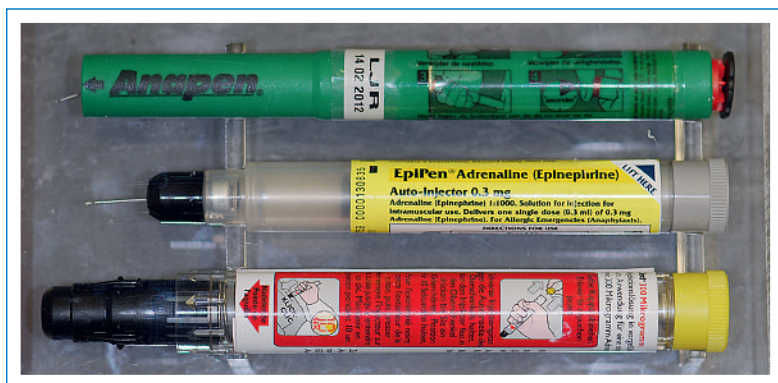


Abbildung 1

Autoadrenalin-Injektoren in der Schweiz nach Nadelaktivierung: Anapen® 0,3 mg, EpiPen® 0,3 mg und Jext® 0,3 mg. Jext® mit Nadelschutz nach erfolgter Aktivierung. Die «Junior»-Präparate à 0,15 mg sind nicht abgebildet.

Tabelle 3. Vergleich der handelsüblichen Autoinjektoren in der Schweiz hinsichtlich Raschheit des injizierten Adrenalins, Nadellänge und -dicke [26].

	EpiPen® und Jext®	Anapen®
In 2,5 Sekunden ausgestossene Dosis (mean mL ± SD)	0,26 ± 0,04 (n = 4)	0,09 ± 0,02 (n = 3)
Nadellänge nach Aktivierung (mean mm ± SD)	13,13 ± 0,208 (n = 15)	8,02 ± 0,769 (n = 15)
Nadeldicke (mm [gauge])	0,394 [22]	0,191 [27]

jedoch hinsichtlich Initialdosierung und Art der Applikation [21]. Im Notfall soll Adrenalin sofort und als erstes Medikament intramuskulär – wenn möglich im anterolateralen Bereich des Oberschenkels (M. vastus lateralis) – in einer Dosis von 0,3–0,5 mg injiziert werden [13–15]. Bei Kindern ist die Dosis 0,01 mg pro kg KG, maximal 0,3–0,5 mg [15, 16]. Falls erfolglos, soll eine gewichtsadaptierte Dosis von 0,1 mg/10 kg KG erneut intramuskulär oder verdünnt 1:9 mit NaCl 0,9% kontrolliert langsam intravenös verabreicht werden. Transiente Adrenalinnebenwirkungen wie Blässe, Zittern, Angstgefühl, Herzklopfen und Schwindelgefühl sind in dieser Situation zu vernachlässigen. Diese Symptome treten häufig bei therapeutischer Dosis auf, unabhängig von der verabreichten Route. Schwere Adrenalinnebenwirkungen wie Lungenödem oder hypertone Krise werden nur nach Überdosierungen von Adrenalin beobachtet und ereignen sich meist nach intravenöser Applikation [14, 20]. Über schwere und fatale Nebenwirkungen wie komplexe Rhythmusstörungen ist vereinzelt nach i.v.-Bolusgaben >2,5 mg Adrenalin berichtet worden.

In den empfohlenen Dosierungen und Anwendungsarten wirkt Adrenalin via alpha-adrenerge Vasokonstriktion der peripheren Vasodilatation entgegen, was die Hypotension abschwächt und Erythem, Angioödem oder Urtikaria zum Abklingen bringt [20]. Andererseits bewirken die betaadrenergen Eigenschaften 1. eine Bronchodilatation, 2. eine verstärkte myokardiale Kontraktilität mit

konsekutiv erhöhtem Auswurf und 3. unterdrücken den Mastzell- und basophilen Mediator-Release.

Bei älteren und betagten Patienten werden manchmal Bedenken geäussert hinsichtlich kardialer Komplikationen wie Auslösen eines Myokardinfarkts nach Adrenalingabe. Diese Komplikationen sind gegen das Risiko einer unbehandelten Anaphylaxie abzuwägen. Adrenalin kann in niedrigen Dosen (0,1 µg/kg) eine Vasodilatation und Hypotonie erzeugen, aber in üblichen Dosen wird der koronare Durchfluss erhöht [20]. Basierend auf Expertenmeinungen gibt es keine absolute Kontraindikation, Adrenalin bei einer schweren allergischen Reaktion einzusetzen.

Warum Adrenalin nicht subkutan applizieren?

Wirksamkeitsstudien von intramuskulär und subkutan verabreichten Adrenalininjektionen bei Patienten mit Anaphylaxie sind keine durchgeführt worden. Die Absorption von Adrenalin ist bei intramuskulärer Verabreichung aber rascher, so dass in kürzerer Zeit höhere Plasmaspiegel erreicht werden als bei der subkutanen Injektion. Dies ist bei gesunden Probanden gezeigt worden [22, 23]. Subkutan ist die Resorption verzögert. Falls Adrenalin bei Therapieresistenz wiederholt subkutan appliziert wurde und sich durch die ungenügende Resorption im Gewebe ansammelt, kann sich nach der Kreislaufstabilisierung ein Adrenalinflux mit entsprechenden Nebenwirkungen einstellen. Damit die Injektion am Oberschenkel möglichst durch das Fettgewebe in die Muskulatur gelangt, sollte beim Erwachsenen die Nadellänge >1,5 cm betragen [24, 25].

Adrenalin-Autoinjektoren

Zur Selbstmedikation bei Patienten mit durchgemachter Anaphylaxie (z.B. Insektengift- oder Nahrungsmittelallergie) eignen sich Autoinjektoren mit 0,15 oder 0,3 mg Adrenalin [13–15, 26]. Auf dem Schweizer Markt finden sich bald drei verschiedene Präparate, die in der Handhabung etwas unterschiedlich sind (Abb. 1). Diese Autoinjektoren sind grundsätzlich einfach zu betätigen und können im Notfall durch die Kleidung verabreicht werden. In einigen Ländern wird die Verordnung von zwei Injektoren empfohlen, da bis zu einem Drittel der Patienten wegen eines ungenügenden therapeutischen Effekts eine zweite Injektion benötigen [26]. Oft liegt der Grund in einer relativen Underdosierung bei hohem Körpergewicht. In Grossbritannien ist daher ein Präparat à 0,5 mg Adrenalin erhältlich (Anapen® 0,5 mg). Gewiss ist ein wesentlicher Anteil der Bevölkerung übergewichtig, was die intramuskuläre Verabreichung erschwert, weil die subkutane Fettgewebisdicke die Nadellängen der Adrenalin-Autoinjektoren überschreitet (Tab. 3). Aber die Distanz von Haut zur Oberschenkelmuskulatur kann selbst bei normgewichtigen Personen, speziell bei Frauen, grösser sein als die Nadellänge des EpiPen® (~1,4 cm) [24, 25, 27]. Mit Ultraschall und CT wurde gezeigt, dass der EpiPen®

(längere Nadel als Anapen®) nur bei etwa drei Viertel der zufällig untersuchten Probanden die Muskulatur im lateralen Oberschenkel erreicht! Dies unterstreicht, dass beim Erwachsenen längere Nadeln ($\geq 1,8$ cm) erforderlich sind, wenngleich in ballistischen Gels die injizierte Adrenalinlösung tiefer deponiert wurde als die effektive Nadellänge des Autoinjektors war [27]. Auch im Falle einer Applikation durch Kleider kann sich der Nadelstichkanal um einige Millimeter reduzieren. Es ist aber grundlegend, dass der Träger oder die Trägerin eines Autoinjektors in der Anwendung praktisch instruiert und regelmässig kontrolliert wird. Empfohlen wird die Injektion im mittleren Bereich des Oberschenkels lateral (M. vastus lateralis) – und vorzugsweise direkt auf der Haut angesetzt [14, 25].

Ab September 2011 wird Jext® auch in der Schweiz erhältlich sein (Abb. 1). Nebst klarer Kennzeichnung des Nadelendes und längerer Haltbarkeit senkt sich nach der Anwendung ein Schutz über die Nadel, was akzidentellen Nadelverletzungen vorbeugen sollte [26].

Inhalierbares Adrenalin

Seit dem Rückruf des Medihaler-Epi® (3M Health Care, Ltd. 1997) verfügen wir in Europa über kein analoges inhalatives Adrenalinpräparat. Via internationale Apotheke kann Primatene® Mist (Armstrong Pharmaceuticals, Inc. West Roxbury, MA), ein inhalierbares Aerosol aus den USA angefordert werden (0,22 mg Adrenalin/Hub). Allerdings ist eine Änderung dieses Produktes zu erwarten, da ab 2012 auch in den USA nur noch FCKW-freie Präparate vertrieben werden dürfen. Mit Medihaler Epi® wurde gezeigt, dass ein Erwachsener wenigstens 20 Hübe korrekt inhalieren muss, damit eine ausreichende Serumkonzentration erreicht wird [13, 14, 27]. Der unangenehme Geschmack wie auch gastrointestinale Nebenwirkungen können hinderlich sein, dass die zur Behandlung einer allergischen Reaktion erforderliche Dosis inhaliert wird. Zur Behandlung eines akuten Larynxödems oder Asthmas kann die Dosierung erfahrungsgemäss niedriger sein (2–3 Hübe, repetitiv). Die Krankenkassen sind nicht verpflichtet, dieses Adrenalin-Dosieraerosol zu bezahlen (Publikumspreis Fr. 60.–).

Auch wenn keine Studien vorliegen, werden in einigen Zentren unabhängig des Alters und Gewichts bei einer schweren allergischen Reaktion – analog zur Behandlung eines schweren Pseudokrups (Laryngitis subglottica) – 5 Ampullen Adrenalin 1:1000 unverdünnt zur Inhalation verabreicht. In den Guidelines für Innere wie auch Notfallmedizin wird vorgeschlagen, Adrenalin in NaCl 0,9% verdünnt via Vernebler inhalieren zu lassen (3 Ampullen 1:1000 in 5 ml NaCl) [29]. Jegliches inhalierbares Adrenalin soll aber nur in Anwesenheit eines Arztes – allenfalls unter Rhythmusmonitoring – angewendet werden [29].

Volumensupport

Patienten mit einer Kreislaufsymptomatik sollen in eine liegende Position, wenn möglich in die Trendelenburg-

Lage, gebracht werden [13, 15, 19]. Bei Erbrechen ist eine Seitenlagerung angezeigt. Da während einer schweren allergischen Reaktion grosse Flüssigkeitsvolumen das zentrale Gefässkompartiment verlassen, müssen diese möglichst rasch ersetzt werden. Die Volumenzufuhr soll unter Berücksichtigung der Herzfrequenz, des Blutdrucks und auch des Urinabgangs monitorisiert werden. Die Verlagerung der intravaskulären Flüssigkeit ins Gewebe kann innerhalb von 10 Minuten 35% betragen [30]. Ob Kristalloide oder Kolloide (z.B. HES) Elektrolytlösungen (z.B. 0,9% NaCl) beim allergischen Schock vorzuziehen sind, ist nicht geklärt. Volumenersatz mittels Hydroxyethylstärke (HES) hat den Vorteil, länger intravasal zu verweilen als Elektrolytlösungen [13].

Sekundäre Medikamente

Antihistaminika

Die meisten Leitlinien empfehlen die Gabe eines H1-Rezeptorenblockers (Antihistaminikum) wie auch eines Kortikosteroids [13, 15, 21]. Allerdings differieren verfügbare Präparate und empfohlene Dosierungen nach Land und Zentrum. Intravenös applizierte Antihistaminika (z.B. Diphenhydramin oder Clemastin) werden häufig eingesetzt, wenn Hauterscheinungen wie Erythem, Urtikaria, oder Angioödem oder ein generalisierter oder heftiger Juckreiz auftreten. Durch ein Antihistaminikum kann aber weder ein Bronchospasmus gelöst noch eine Normalisierung des Blutdrucks erreicht resp. ein anaphylaktischer Schock behoben werden [31]. Nach oraler Einnahme kann ein Effekt des Antihistaminikums frühestens nach 30 Minuten erwartet werden; meistens tritt die Wirkung aber mit grösserer Latenz ein [32]. Eine rasche Regredienz der Symptome nach oraler Einnahme ist meist Folge einer Spontanremission. Clemastin sollte langsam intravenös verabreicht werden, da bei rascher Bolusgabe praktisch obligat ein Blutdruckabfall auftritt [13, 14]. Dabei handelt es sich um einen pharmakologischen Effekt und nicht um eine Allergie z.B. auf Inhaltsstoffe. Dieser (erneute) Blutdruckabfall ist auch nicht Folge der allergischen Reaktion.

Kortikosteroide

Kortikosteroide sind keine First-line-Medikamente, da sie auf die akute Symptomatologie keinen unmittelbaren Effekt haben [13, 15]. Nach intravenöser Applikation setzt die volle Wirkung frühestens nach 1 Stunde, und nach oraler Gabe nach 4 Stunden ein. Durch den Einsatz von Kortikosteroiden wird versucht, verzögerten oder Spätreaktionen infolge massiver Aktivierung der Mastzellen entgegenzuwirken. Ob Kortikosteroide vor einem biphasischen oder protrahierten Anaphylaxieverlauf wirklich schützen, ist nicht hinreichend untersucht worden. Kortikosteroide sind vor allem effektiv in der Therapie von Bronchospasmen. Dosisempfehlungen und -repetitionen variieren, pro Gabe sollten 1–2 mg/kg KG aber ausreichend sein.

H2-Antihistaminika

H2-Rezeptorenblocker wie Ranitidin sollen nur in Kombination mit einem (H1-)Antihistaminikum verabreicht werden. Untersuchungen, die einen Effekt einer alleinigen Gabe eines H2-Rezeptorenblockers bei Anaphylaxie belegen, fehlen. Es ist nicht ausgeschlossen, dass durch die alleinige Gabe Bradykardien oder Dyspnoe auftreten können [13].


Beta-2-Mimetika

Salbutamol, vernebelt oder via Vorschaltkammer appliziert, kann bei Bronchospasmus, Husten oder Kurzatmigkeit gegeben werden. Wichtig ist eine genügend hohe Dosis (Tab. 2) [13, 16]. Im weiteren ist zu beachten, dass selektive Beta-2-Mimetika keinen alpha-1-agonisierenden Effekt und somit keine Wirkung auf das kardiovaskuläre System haben.

Vorgehen nach der Akutbehandlung

Je nach Schweregrad, Verlauf der allergischen Reaktion und Ansprechen auf die Behandlung ist der Patient nach der Akuttherapie zu hospitalisieren und zu überwachen [13, 16, 17]. Dabei spielen Komorbiditäten (z.B. COPD, Asthma, Herz-Kreislauf-Krankheiten) eine mitentscheidende Rolle [33]. Protrahierte oder biphasische Abläufe werden bei Erwachsenen bei rund einem Fünftel berichtet und sind bei Kindern seltener [34]. Sie sind teilweise auch Folge einer ungenügenden Primärbehandlung. Patienten mit einer Betablockertherapie können sich, bedingt durch die Betarezeptorenblockade, mit ungenügendem Ansprechen auf endogenes oder exogen zugeführtes Adrenalin verzögert erholen [13, 33]. Wenn auch nicht jeder Patient ein 24-Stunden-Monitoring nach einer allergischen Allgemeinreaktion benötigt, sollte mindestens eine vierstündige Überwachung sichergestellt werden [13, 16].

Patientenmanagement nach einer Anaphylaxie

Jeder Patient mit einer Allgemeinreaktion sollte – unabhängig vom Schweregrad (Tab. 4 ) – nach der Akutbehandlung über Notfallmedikamente verfügen, die in einem Wiederholungsfall sofort eingenommen werden können [17, 20]. Das Notfallset setzt sich aus einem Antihistaminikum (z.B. 2 Tabl. Levocetiricin, Cetirizin, Fexofenadin) kombiniert mit einem Kortikosteroidpräparat (z.B. Prednisolon 2 Tabl. 50 mg) zusammen [13–15, 27]. Anstelle der Tabletten können bei Kleinkindern Antihistaminika als Tropfen (z.B. Cetirizin-Tropfen 0,25 mg/kg) oder als Sirup (z.B. Desloratidine 1,25–2,5 mg) sowie wasserlösliche Tabletten (z.B. Betnesol 0,2–0,5 mg/kg) verordnet werden [13, 15]. Je nach klinischem Schweregrad, vorbestehenden Krankheiten (z.B. Asthma) oder auch Allergen (versteckte Nahrungsmittelproteine) muss zusätzlich ein Adrenalinpräparat nach Instruktion rezeptiert werden.

Jeder Patient muss nach einer vermuteten allergischen Allgemeinreaktion einer detaillierten allergologischen

Beurteilung zugewiesen werden, damit – nebst Ursachenfindung – der Betroffene über wesentliche Verhaltensregeln instruiert werden kann (z.B. bei Medikamentenallergie: Kenntnis von Alternativmedikamenten [12, 15–17, 20]). In einigen Fällen (z.B. Hymenopteren-giftallergie) kann mittels einer spezifischen Immuntherapie ein hoher Sicherheitsschutz bei erneuter Reexposition erreicht werden [35]. Je nach Ursache (z.B. Medikamente, Latex, spezifische Nahrungsmittel) wird der Patient einen Notfallausweis erhalten, den er bei Bedarf vorlegen kann. Basierend auf unserer Erfahrung wird rund ein Viertel der Patienten mit dem gleichen oder einem ähnlichen Auslösefaktor im Laufe einiger Monate/Jahre konfrontiert [2]. Je nach Patientenschulung werden im Wiederholungsfall die Notfallmedikamente eingesetzt, wobei zwei Drittel auch das Adrenalinpräparat verwenden.

Zeitpunkt der allergologischen Testung

Bedingt durch eine massive Mastzellaktivierung kann ein Grossteil der Mastzellen degranuliert sein, so dass bei einer kurz nach der Reaktion durchgeführter Testung, z.B. 3–4 Tage danach, die Ergebnisse falsch negativ ausfallen können. Der optimale Zeitpunkt für eine Hauttestung oder auch Bestimmung allergenspezifischer IgE ist bisher nicht untersucht worden. Empfohlen wird eine Abklärung frühestens 3–4 Wochen nach einem akuten Ereignis, aber wenn möglich innerhalb von 6 Monaten [16, 17].

Bei welchen Medikamenten ist Vorsicht nach einer Anaphylaxie geboten?

Unter einer Betablockerbehandlung sind wiederholt schwer verlaufende oder auch schwierig zu behandelnde allergische Reaktionen beschrieben worden [13, 33]. Bedingt durch die Betarezeptorenblockierung ist im Notfall oft eine höhere Adrenalinosis erforderlich. In diesen Situationen kann sich Glukagon (z.B. 1 mg intravenös) als günstig erweisen [13]. Der Einsatz von Betarezeptorenblockern bei Patienten mit rezidivierender Anaphylaxie (z.B. idiopathisch) oder vor der Einleitung einer spezifischen Immuntherapie (z.B. Hymenopteregiftallergie [35]) ist sorgfältig abzuwägen. Ähnliche Beobachtungen wurden bei Verwendung von ACE-Hemmern mitgeteilt [13, 33]. ACE-Inhibitoren vermindern den Abbau des Gewebebradykinins, was zu einer prolongierten Wirkung mit Gefässdilatation führt und konsekutiv auch einen Blutdruckabfall nach sich ziehen kann. Obschon die Abläufe pathophysiologisch einleuchten, fehlen systematische Untersuchungen, die zeigen, dass ACE-Hemmer einen Risikofaktor bei der Anaphylaxie darstellen.

Mastzellkrankheit

Patienten mit Mastozytose haben im Vergleich zu Personen mit normaler Mastzellzahl ein erhöhtes Risiko

für anaphylaktische Reaktionen [36]. Kinder sind weniger gefährdet als Erwachsene, weil bei ihnen lokalisierte oder rein kutane Formen (Mastozytome) überwiegen. Während bei Erwachsenen verschiedene Erscheinungsbilder der Mastozytose vermehrt mit ei-

Tabelle 4. Stadieneinteilung und Symptomatik schwerer allergischer Reaktion nach H.L. Mueller, modifiziert nach U. R. Müller [34].

Grad	Beurteilung	Symptome
I	Leichte Allgemeinreaktion	Generalisierter Pruritus, Urtikaria, Rhinitis, Konjunktivitis, Übelkeit, Unruhe
II	Mässige Allgemeinreaktion	Beliebige Symptome von I plus Gesichtsangioödem, Engegefühl, Erbrechen, Stuhldrang, Schwindel
III	Schwere Allgemeinreaktion	Beliebige Symptome von I und II plus Atemnot, Stridor, Dysphagie, Dysarthrie, Heiserkeit, Schwächegefühl, Benommenheit, Angst
IV	Lebensbedrohliche Allgemeinreaktion	Beliebige Symptome von I bis III plus Blutdruckabfall, Kollaps, Bewusstlosigkeit, Urin- und Stuhlabgang, Zyanose



Abbildung 2

Die Urtikaria pigmentosa ist durch das Auftreten von multiplen kleinen, rötlich-braunen juckenden Makuläen und Papeln gekennzeichnet. Die Hautveränderungen sind auf eine vermehrte Anzahl von Mastzellen zurückzuführen und finden sich am häufigsten am Rumpf und an den Extremitäten (Foto: Th. Schären, Allergologisch-Immunologische Poliklinik Bern).

ner Anaphylaxie einhergehen, scheint bei Kindern entsprechend das Risiko dann erhöht, wenn sie schwere Krankheitserscheinungen wie ausgeprägte Hautveränderungen aufweisen. Gelegentlich kann die Anaphylaxie Erstmanifestation einer Mastozytose sein. Eine Hautinspektion und Überprüfung des Darier-Zeichens (Reiben der pigmentierten Läsion löst eine Quaddel aus) ist bei allen Patienten mit Verdacht auf eine (unklare) Anaphylaxie angezeigt (Abb. 2 [34]). Weder schliesst eine normale Konzentration der basalen Serumtryptase eine Mastozytose aus, noch ist ein erhöhter Wert für eine Mastozytose beweisend [17, 18]. Je nach Klinik und Leidensdruck sind entsprechende weiterführende Untersuchungen (z.B. Knochenmarksaspirat/-biopsie, Osteodensitometrie) in Betracht zu ziehen. Auslöser für eine unspezifische Mastzellaktivierung können Arzneimittel wie Opiode, Kontrastmittel, Muskelrelaxantien, Azetylsalicylsäure, nicht-steroidale Antiphlogistika, Codein, Antibiotika und gelegentlich auch Lokalanästhetika sein [36].

Omalizumab?

In einer akuten Notfallsituation besteht keine Indikation, Omalizumab (Xolair®) einzusetzen. Dieser rekombinante humanisierte monoklonale Antikörper bindet freies IgE unabhängig der Spezifität und führt nach wiederholten Gaben zu einer verminderten IgE-Beladung von Mastzellen und basophilen Leukozyten. Auch die membranständigen Immunglobulinrezeptoren (FcεRI) werden herunterreguliert. Dieses «Biologicum» könnte bei rezidivierenden idiopathischen Anaphylaxien oder schweren Formen von Nahrungsmittelallergien zur Diskussion stehen (→ off-label-use [37]). Auch wenn sehr selten über anaphylaktische Ereignisse nach Omalizumab-Anwendung berichtet wurde, hat diese Substanz ein geringes Potential, eine Anaphylaxie zu verursachen [38].

Besonderheiten bei Kindern

Die Behandlung der Anaphylaxie beim Kind beruht auf den gleichen Grundsätzen wie beim Erwachsenen [13, 15, 16]. Allerdings ist die Dosis der im Notfall zu verwendenden Medikamente dem Körpergewicht anzupassen [15, 16]. Der Adrenalin-Autoinjektor (Junior) ist für Kinder bis 25 kg mit 0,15 mg niedriger dosiert. Ab 25 kg Körpergewicht sollen auch die Heranwachsenden mit der Erwachsenenendosis von 0,3 mg Adrenalin ausgerüstet werden [15]. Nach einem anaphylaktischen Vorfall sind auch die Betreuer von Krippe, Sportvereinen oder Lehrkräfte zu orientieren und in der Handhabung der Notfallmedikation zu instruieren [12, 16]. Die Schularztendienste können für eine optimale Patientenversorgung in den Bildungsstätten hilfreich sein. Während bei den Erwachsenen – nebst Hymenopterenstichen – vor allem Medikamente häufige Auslöser einer Anaphylaxie sind, dominieren bei Kindern Nahrungsmittel wie Erdnuss und andere Nüsse, Fisch, Kuhmilch, Hühnerei und Weizenmehl. Diese Nahrungs-

mittel können bereits ab dem Säuglingsalter schwere allergische Reaktionen auslösen [39].

Zusammenfassung

Anaphylaxie wird im Allgemeinen als eine rasch eintretende, potentiell lebensbedrohliche, generalisierte bzw. systemische Hypersensitivitätsreaktion definiert, der sowohl eine allergische (IgE-vermittelte) wie auch nicht allergische (nicht IgE-vermittelte) Pathogenese zugrunde liegen kann. Wegen der Akuität und des nicht vorhersehbaren Verlaufs ist eine unverzügliche Behandlung wichtig. Nach den grundlegenden Massnahmen wie Schocklagerung, Sichern der Atemwege, Sauerstoffzufuhr, oder falls nötig Reanimation/Defibrillation, soll Adrenalin sofort und als erstes Medikament intramuskulär in den anterolateralen Bereich des Oberschenkel in einer Dosis von 0,3–0,5 mg injiziert werden. Bei Kindern gelten dieselben Grundsätze, nur ist die Dosis dem Körpergewicht anzupassen. Patienten mit einer Kreislaufsymptomatik soll möglichst rasch, aber kontrolliert, Volumen zugeführt werden, gefolgt von Antihistaminika und Kortikosteroiden. Nach situationsgerechter Behandlung und Überwachung sollte jeder Patient über Notfallmedikamente verfügen (z.B. 2 Tabl. Levocetirizin und orale Kortikosteroide 2 × 50 mg). Falls eine schwere Systemreaktion vorgelegen hat, ist nach Instruktion der Handhabung zusätzlich ein Adrenalin-Autoinjektor zu rezeptieren. Jeder Patient mit der Verdachtsdiagnose einer allergischen Allgemeinreaktion ist einer allergologischen Abklärung zuzuführen. In den allermeisten Fällen kann die Ursache festgestellt und der Betroffene über Verhaltensregeln instruiert werden, um Wiederholungsfälle möglichst zu vermeiden. Es wäre zweckmässig, wenn in Zukunft für

Erwachsene Adrenalin-Autoinjektoren mit längeren Nadeln sowie einer Dosis von 0,5 mg zur Verfügung stünden.

Korrespondenz:

Prof. Arthur Helbling
Leitender Arzt Allergologisch-Immunologische Poliklinik
Universitätsklinik für Rheumatologie,
klinische Immunologie und Allergologie,
Inselspital, Bern
Leiter Allergiestation Zieglerspital,
Medizinische Klinik, Spital Netz Bern
CH-3010 Bern
arthur.helbling@insel.ch
arthur.helbling@spitalnetzbern.ch

Empfohlene Literatur

- Helbling A, Hurni Th, Mueller UR, Pichler WJ. Incidence of Anaphylaxis with circulatory symptoms. A Study over a 3-year Period comprising 940,000 Inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:285–90.
- Ring J, Brockow K, Duda D, Eschenhagen T, Fuchs T, Huttegger I, et al. Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärztverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) und der Deutschen Akademie für Allergologie und Umweltmedizin (DAAU). *Allergo J*. 2007;16:420–34.
- Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al., EAACI Task Force on Anaphylaxis in children. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the EAACI. *Allergy*. 2007;62:857–71.
- Simons FER, Frew AJ, Ansotegui IJ, Bochner BS, Golden DBK, Finkelmann FD, et al. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:S2–24.
- Kemp SF, Lockey RD, Simons FER, et al. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy*. 2008;63:1061–70.

Die Literaturliste finden Sie online (www.medicalforum.ch) als Anhang an den Artikel.

Notfallbehandlung beim allergischen Schock /

Traitement d'urgence du choc anaphylactique

Literatur (Online-Version) / Références (online version)

- 1 Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:832–6.
- 2 Rohrer C, Pichler WJ, Helbling A. Anaphylaxie: Klinik, Ätiologie und Verlauf bei 118 Patienten. *Schweiz Med Wschr.* 1998;128:53–63.
- 3 Helbling A, Hurni Th, Mueller UR, Pichler WJ. Incidence of Anaphylaxis with circulatory symptoms. A Study over a 3-year Period comprising 940000 Inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:285–90.
- 4 Liebermann P, Camargo Jr. CA, Bohlke K, Jick H, Miller RL, Sheikh A, Simons FER. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:596–602.
- 5 Hompes S, Kirschbaum J, Scherer K, Treudler R, Przybilla B, Henzgen M, Worm M. Erste Daten der Pilotphase des Anaphylaxie-Registers im deutsch-sprachigen Raum. *Allergo J.* 2008;17:550–5.
- 6 Hompes S, Beyer K, Köhli A, Nemat K, Scherer K, Lange L, Rietschel E, Reese T, Worm M. Anaphylaxie im Kindes- und Jugendalter. *Kinder- und Jugendmedizin.* 2009;7:393–9.
- 7 Wölbling F, Fischer J, Biedermann T. Kofaktoren der Anaphylaxie. *Allergo J.* 2008;17:563–8.
- 8 Clark S, Bock SA, Gaeta TJ, Brenner BE, Cydulka RK, Camargo CA. Multicenter study of emergency department visits for food allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:347–52.
- 9 Clark S, Long AA, Gaeta TJ, Camargo CA. Multicenter study of emergency department visits for insect sting allergies. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:643–9.
- 10 Helbling A, Müller U, Hausmann O. Anaphylaxie – Realität in der Akuttherapie und präventiven Massnahmen. Analyse von 54 Patienten eines spezialisierten Stadtsitals. *Allergologie;* 2009;32:358–64.
- 11 Eigenmann PA, Dayer Pastore F, Zamora SA. An Internet-based survey of anaphylactic reactions to foods. *Allergy.* 2001;56:540–3.
- 12 Kastner M, Harada L, Wasserman S. Gaps in anaphylaxis management at the level of physicians, patients, and the community: a systematic review of the literature. *Allergy.* 2009.
- 13 Ring J, Brockow K, Duda D, Eschenhagen T, Fuchs T, Huttegger I, et al. Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) und der Deutschen Akademie für Allergologie und Umweltmedizin (DAAU). *Allergo J.* 2007;16:420–34.
- 14 Fricker M, Helbling A. Der allergische Notfall: Die Therapie – Adrenalin für Arzt und Patient. *Therapeutische Umschau.* 2005;62(6):345–9.
- 15 Muraro A, G. Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, Moneret-Vautrin A, Niggemann B, Rancé F, EAACI Task Force on Anaphylaxis in children. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the EAACI. *Allergy.* 2007;62:857–71.
- 16 Eigenmann P, Köhli A, Wassenberg J, Regamey A. Praktische Aspekte der Diagnose und Behandlung der Anaphylaxie beim Kind. *Paediatrica.* 2009;20(2):14–6.
- 17 Simons FER, Frew AJ, Ansotegui IJ, Bochner BS, Golden DBK, Finkelman FD, et al. Risk assessment in anaphylaxis: current and future approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120;S2–24.
- 18 Borer-Reinhold M, Haeberli G, Bitzenhofer M, Jandus P, Hausmann O, Fricker M, et al. A relative increase of serum tryptase below 11.4 ng/ml, compared the baseline value also indicates a mast-cell mediated hypersensitivity reaction in hymenoptera allergic patients. *Clin Exp Allergy* (submitted).

- 19 Pumphrey RSH. Fatal posture in anaphylactic shock (Letter). *J Allergy Clin Immunol*. 2003;12:451–2.
- 20 Kemp SF, Lockey RD, Simons FER, et al. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy*. 2008;63:1061–70.
- 21 Alrasbi M, Sheikh A. Comparison of international guidelines for the emergency medical management of anaphylaxis. *Allergy*. 2007;62:838–41.
- 22 Simons FE, et al. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:871–3.
- 23 Simons FE, et al. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:33–7.
- 24 Song TT, Nelson MR, Chang JH, Engler RJM, Chowdhury BA. Adequacy of the epinephrine autoinjector needle length in delivering epinephrine to the intramuscular tissues. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94:539–42.
- 25 Loizides A, Kofler L, Rettenbacher Th, Kofler H. Länge der Nadel: Wie lang ist lang genug? *Allergologie*. 2009;32;(3):100–4.
- 26 Bircher AJ, Eigenmann Ph, Helbling A. Allergologie und Immunologie: Adrenalin-Autoinjektoren «To sting or how to sting – that’s the question». *Schlaglichter. Schweiz Med Forum*. 2009;9(51–2):925–6.
- 27 Schwirtz A, Seeger H. Are adrenaline autoinjectors fit for purpose? A pilot study of the mechanical and injection performance characteristics of a cartridge- versus a syringe-based autoinjector. *J Asthma and Allergy*. 2010;3:159–67.
- 28 Müller U, Mosbech H, Aberer W, Dreborg S, Ewand P, Kunkel G et al. Adrenaline for emergency kits. EAACI position paper. *Allergy*. 1995;50:783–7.
- 29 Furger P, Suter TM. Guidelines Surf med. Guidelines Medizin der Schweiz. Update. Editions D&F, GmbH, Schweiz, 2010.
- 30 Fisher MM; Clinical observations on the pathophysiology and treatment of anaphylactic cardiovascular collapse. *Anaesth Intensive Care*. 1986;14:17–21.
- 31 Andrae DA, Andrae MH. Should antihistamines be used to treat anaphylaxis? *BMJ*. 2009;339:290–1.
- 32 Simons FER. Advances in H1-antihistamines. *NEJM*. 2004;351:2203–17.
- 33 Mueller UR. Cardiovascular disease and anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7:337–34.
- 34 Ellis AK, Day JH. Incidence and characteristics of biphasic anaphylaxis: a prospective evaluation of 103 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98:64–9.
- 35 Hausmann O, Jandus P, Haeberli G, Müller UR, Helbling A. Insektengiftallergie – wichtigste Auslöser sind Wespen- und Bienenstiche. Übersicht der Klinik, Diagnostik, Therapie und Prognose. *Schweiz Med Forum*. 2010;10(41):698–704.
- 36 Brockow K, Ring J, Przybilla B, Rueff F; Klinik und Therapie der Anaphylaxie bei Mastozytose; *Allergo J*. 2008;17:556–65.
- 37 Jones JD, Marney SR, Fahrenholz JM. Idiopathic anaphylaxis successfully treated with omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol*. (Letter) 2008;101:550–1.
- 38 Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:788–97.
- 39 Ferrari GG, Eng PA. IgE-mediated food allergies in Swiss infants and children Paediatrics (submitted).