

# Anaphylaxie

Priv. Doz. Dr. U. Petra Zieglmayer

Die Anaphylaxie ist eine potenziell lebensbedrohliche schwere allergische Reaktion. Allerdings können klinische Reaktionen von mild und selbstlimitierend bis hin zu tödlich ganz unterschiedlich schwer verlaufen. Die anaphylaktische Reaktion manifestiert sich an verschiedenen Organen, die hintereinander, gleichzeitig oder einzeln betroffen sein können. Gemeinsam ist das akute Auftreten und die schnelle Progredienz innerhalb von Minuten, je nach Kontaktweg und Resorptionsvorgang. Die Reaktion kann auf jeder Stufe spontan zum Stillstand kommen oder im Verlauf rückläufig sein. Die Diagnose einer Anaphylaxie ist aufgrund des breiten Spektrums möglicher Ursachen und klinischer Manifestationen nicht immer leicht zu stellen, was in der Akutsituation Erschwernisse in Diagnostik und adäquater Erstversorgung nach sich ziehen kann.

Zur Beschreibung der Intensität der klinischen Symptomatik hat sich die Schweregradskala nach Ring zur Klassifikation anaphylaktischer Reaktionen bewährt (siehe Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie – Update 2021):

Grad	Haut- und subjektive Allgemeinsymptome	Abdomen	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf
I	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	-	-	-
II	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	Nausea, Krämpfe, Erbrechen	Rhinorrhö Heiserkeit Dyspnoe	Tachykardie (Anstieg > 20/min) Hypotension (Abfall > 20 mmHg systolisch) Arrhythmie
-	-	-	-	-
III	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	Erbrechen Defäkation	Larynxödem Bronchospasmus Zyanose	Schock
IV	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	Erbrechen	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

*\*Die Klassifizierung erfolgt nach den schwersten aufgetretenen Symptomen (kein Symptom ist obligatorisch).*



Eine Anaphylaxie ist sehr wahrscheinlich, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

1. Akutes Einsetzen von Symptomen (Minuten bis mehrere Stunden) mit Beteiligung von Haut, Schleimhaut oder beidem (in 80-90% der Fälle) (z. B. generalisierte Urticaria, Juckreiz oder Flush, Ödeme von Lippen,-Zunge, Uvula)

und mindestens eines der folgenden:

- a) Atemwegsaffektion (z. B. Niesreiz, Rhinorrhoe, Heiserkeit, Glottisödem, Husten, Giemen, Bronchospasmus, Atemstillstand)
- b) Blutdruckabfall oder damit assoziierte Endorgan- Funktionsstörung (z. B. Hypotonie/ Kollaps, Synkope, Inkontinenz)
- c) Symptome des Bauchraumes (Nausea, Krämpfe – auch Uteruskrämpfe bei Schwangeren - Vomitus, Miktion, Defäkation)

2. Akutes Einsetzen von Hypotonie oder Bronchospasmus oder laryngealer Symptome (Stridor, Stimmveränderungen, Odynophagie) nach Exposition gegenüber einem bekannten oder sehr wahrscheinlichen Allergen für diesen Patienten (Minuten bis zu 10 Stunden) auch ohne typische Hautbeteiligung.

Die klinische Manifestation kann unterschiedlich verlaufen und ein Patient kann einmal lediglich mit der Haut reagieren, beim nächsten Mal aber mit schwerer kardiovaskulärer Reaktion (Schock) gegen das gleiche Allergen. Eine primär kardiale Reaktion kann vorkommen, im Verlauf der Anaphylaxie ist auch die Entwicklung eines Myokardinfarktes möglich.

Glücklicherweise sind die meisten anaphylaktischen Reaktionen selbstlimitierend und nicht lebensbedrohlich. Die Unmöglichkeit vorherzusagen, wann eine Reaktion lebensbedrohlich wird, erfordert eine frühzeitige Erkennung und sofortige Behandlung mit Adrenalin, um einen protrahierten Verlauf möglichst hintanzuhalten bzw. zu verhindern.

Patienten sollten jedenfalls nach der Erstversorgung einer Anaphylaxie ein Rezept für einen Adrenalin- Autoinjektor, eine Schulung in Bezug auf das Risiko von biphasischen und zukünftigen Reaktionen sowie eine Überweisung zur Nachsorge bei einem Allergologen erhalten.

Verlauf persistierend, therapierefraktär oder biphasisch?

Viele Patienten mit Anaphylaxie erholen sich spontan oder bereits nach einer einmaligen Adrenalingabe. Einige Patienten haben jedoch über mehr als 4 Stunden anhaltende Symptome, die eine Behandlung mit zusätzlichen Adrenalinosen oder weiteren Notfallmaßnahmen erforderlich machen (z. B. Überdruckbeatmung bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz oder Katecholamingaben im Falle eines Schockes).

Eine refraktäre Anaphylaxie liegt vor, wenn die Symptome trotz adäquater Adrenalinisierung (mind. 3 Boli bzw. i.v.- Gabe) und symptomorientiertem medizinischen Management (z. B. intravenöser Flüssigkeitsbolus bei Hypotonie) persistieren. Als adäquate



Adrenalin- /Epinephrindosierung gilt 0,01 mg/kg intramuskuläres Adrenalin, maximale Einzeldosis 0,5 mg (auch über Autoinjektor).

Ebenso kann es nach einer anfänglichen asymptomatischen Periode und ohne wiederholte Exposition gegenüber dem ursprünglichen Auslöser zu rekurrenten biphasischen bzw. Spätphasen-Reaktionen kommen (z. B. bei Anaphylaxie auf rotes Fleisch durch Sensibilisierung gegen Galaktose-alpha-1-3-Galaktose). Dieser Möglichkeit kann nur eine längere Beobachtung im Rahmen einer Hospitalisierung Rechnung getragen werden.

Am Anfang einer anaphylaktischen Reaktion werden oft innerhalb weniger Minuten Symptome beschrieben wie z. B. Juckreiz oder Brennen an Handinnenflächen, Fußsohlen oder im Anogenitalbereich, metallischer Geschmack, Angstgefühle, Kopfschmerzen oder Desorientierung. Besonders bei schweren Reaktionen (Grad III und Grad IV) sind ausgeprägte Angstgefühle sowie Nahtod-Erlebnisse beschrieben worden. Hautreaktionen können bei sich in wenigen Minuten entwickelnder Maximalreaktion völlig fehlen!

Ursachen fataler Verläufe anaphylaktischer Reaktionen sind

- obere Atemwegsobstruktion durch Laryngospasmus
- tiefe Atemwegsobstruktion durch akutes schweres Asthma
- kardiovaskuläres Versagen durch direkte Wirkung am Herz (kardiogener Schock) oder
- Schock als Folge der Mikrozirkulationsstörung mit Versackung von Volumen im Gewebe.

In der Autopsie findet man selten spezifische Befunde; vereinzelt wird eine Lungenblähung oder ein Lungenödem mit peribronchialen Infiltraten von eosinophilen Leukozyten beobachtet, manchmal eine Leber- oder Milzstauung. Bei unklaren Fällen kann es auch bis zu 24 Stunden post mortem gelingen, mittels erhöhter Plasmakonzentration der Mastzell-Tryptase ( $>40\mu\text{g/l}$ ) eine Mastzell-Beteiligung und damit Anaphylaxie nachzuweisen.



## Inzidenz, Auslöser und Kofaktoren

Die Inzidenz der Anaphylaxie wird für die westliche Welt mit 0.05% bis 2.0% geschätzt.

Die häufigsten Auslöser sind Arzneimittel, Nahrungsmittel und Insektengifte. Laut deutschsprachigem Anaphylaxie-Register dominieren bei Kindern Nahrungsmittel als häufigste Auslöser, während bei Erwachsenen Insektengifte am häufigsten schwere Anaphylaxien auslösen (siehe Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie – Update 2021):

Auslöser	Kinder	Erwachsene
Nahrungsmittel	60 %	16 %
Insektengifte	22 %	52 %
Arzneimittel	7 %	22 %
sonstige	5 %	3 %
unbekannt	7 %	6 %

Als Augmentationsfaktoren bekannt sind u.a. unspezifische äußere Einflüsse wie z. B. körperliche Anstrengung, akute Infekte, psychischer Stress, Einnahme bestimmter Medikamente oder Alkohol.

Auch Summationseffekte können v.a. bei der Abklärung unklarer „idiopathischer“ Anaphylaxien eine Rolle spielen: bei der Weizen-abhängigen Anstrengungs-induzierten Anaphylaxie („Food dependent exercise induced anaphylaxis“ (FDEIA)), die am häufigsten durch Weizen oder Unterarten bei Vorliegen einer Sensibilisierung gegen Omega-5-Gliadin hervorgerufen wird, oder dem Alpha-Gal- Syndrom, einer verzögert auftretenden Fleisch-Allergie, verursacht durch eine Allergie auf das Kohlenhydrat Galaktose-alpha-1-3-Galaktose, tritt erst einige Stunden postexpositionell eine anaphylaktische Reaktion auf, die insbesondere durch Sport oder andere Ko- Faktoren verstärkt oder initiiert wird.



## Risikofaktoren und Differentialdiagnosen

Als Risikofaktoren für einen schweren Reaktionsverlauf gelten, unabhängig vom Auslöser, hohes Lebensalter, schwere Herz-Kreislaufkrankungen, bestehendes und insbesondere schlecht eingestelltes Asthma, die Einnahme von Medikamenten, die eine Mastzellaktivierung beziehungsweise Leukotrienbildung fördern (NSAR), sowie eine Mastozytose und die Einnahme von Betablockern.

Obwohl das klinische Bild der anaphylaktischen Reaktion beim alerten Patienten klar auf eine Anaphylaxie hindeutet und insbesondere die Haut- und Schleimhautsymptome (Urtikaria, Angioödem, Rhinitis) dabei wegweisend sind, gibt es differentialdiagnostisch u.a. zu bedenken:

- Kardiovaskuläre Erkrankungen:

- Vasovagale Synkope
- kardiogener Schock
- Herzrhythmusstörungen
- Hypertone Krise
- Lungenembolie
- Herzinfarkt
- hämorrhagischer Schock
- Aortendissektion
- Spannungspneumothorax

- Endokrinologische Erkrankungen:

- Karzinoid-Syndrom
- Phäochromozytom
- Thyreotoxische Krise
- Hypoglykämie

- Neuropsychiatrische Erkrankungen:

- Hyperventilationssyndrom
- Angst- und Panikstörungen
- Dissoziative Störungen und Konversion (z.B. Globus hystericus)
- Psychosen



- Artefakte (Münchhausen-Syndrom)
- Somatoforme Störungen (z.B. psychogene Atemnot, "vocal cord dysfunction")
- Epilepsie
- Koma, z.B. metabolisch, traumatisch
  
- Atemwegserkrankungen:
  - Status asthmaticus (ohne Beteiligung weiterer Organe)
  - Akute stenosierende Laryngo-Tracheitis (Krupp-Anfall)
  - Tracheale/bronchiale Obstruktion (z.B. Fremdkörper)
  
- Hauterkrankungen:
  - Urtikariaerkrankungen und hereditäres/erworbenes angioneurotisches Ödem

Bei physikalischen Urtikariaformen kann intensive Einwirkung des jeweiligen Auslösers allerdings zu Anaphylaxie führen.
  
- Pharmakologisch / toxische Reaktionen:
  - Ethanol
  - Histaminose z.B. bei Fischvergiftung (Scombroid)
  - Opiate (Morphin)
  - Hoigné-Syndrom



## Evaluation und Management des anaphylaktischen Notfalls

In der Akutsituation werden eine klinische Einschätzung entsprechend dem „Pyramidenprozess“ des DBRD vorgenommen und Symptom-orientierte Maßnahmen eingeleitet. Allgemein wird vordringlich auf Unterbrechung der Allergenexposition (so bekannt), Immobilisierung, adäquate Patientenlagerung (z.B. aufrecht bei Asthma, stabile Seitenlage bei Bewußtlosigkeit..), zeitnahe Anlage eines venösen Zugangs und maximale Sauerstoffgabe geachtet und die Pharmakotherapie schnell und angepasst verabreicht.

In der Pharmakotherapie steht das schnell wirksame Adrenalin im Zentrum. Es wird initial intramuskulär verabreicht und antagonisiert funktionell die wichtigsten Pathomechanismen der Anaphylaxie durch Vasokonstriktion, Erniedrigung der Gefäßpermeabilität und Bronchodilatation sowie Ödemreduktion und positive Inotropie am Herzen.

Die sofortige Gabe von 0,15 - 0,6 mg Adrenalin in die Außenseite des Oberschenkelmuskels ist die medikamentöse Therapie der ersten Wahl. Gegenüber der intravenösen Applikation hat sie ein wesentlich geringeres Risiko schwerer kardialer Nebenwirkungen. Bei fehlender Wirkung und in Abhängigkeit unerwünschter Wirkungen kann die Injektion je nach klinischer Symptomatik in 10-minütigem Abstand wiederholt werden.

Die Dosierung ist alters- und gewichtsabhängig:

5 < 6 Jahre (<30kg): 0,15 mg i.m.

6 Jahre – 12 Jahre (30-50kg): 0,3 mg i.m.

> 12 Jahre (>50kg): 0,5 mg i.m.

Eine i.v. Gabe von Adrenalin bleibt dem Stadium IV im Rahmen der Reanimation vorbehalten. Sollte man sich bei fehlender Stabilisierung der Symptomatik zu einer intravenösen Adrenalininjektion entschließen, empfiehlt sich hier eine Verdünnung von 1 mg Adrenalin in 100 ml NaCl 0,9 %, das heißt, eine Lösung von 10 µg/ml wird unter kontinuierlicher Kontrolle der Kreislaufparameter verabreicht. Bei Patienten unter Therapie mit  $\beta$ -Blockern hat sich die Gabe von Glukagon bewährt, da es positiv inotrop wirkt und eine Hochregulierung von  $\beta$ -Adrenozeptoren bewirkt.

Die ergänzende inhalative Applikation über einen Vernebler bei Larynxödem bzw. Bronchospasmus erfolgt mit 2-3mg Adrenalin und 4-6l Sauerstoff.

Nach Volumengabe (Voll-elektrolytlösung) und Betamimetika- Inhalation werden Antihistaminika und hochdosiertes Glukokortikoid nachgeordnet verabreicht, da sie in der Akutsituation durch ihren verzögerten Wirkeintritt und ihr limitiertes Wirkspektrum nur bedingt hilfreich sind. Gegen die Gabe von hochdosierten Kortikoiden besteht keine Kontraindikation.

Die i.v. Dosierung (Prednisolonäquivalent) wird alters- und gewichtsabhängig gewählt:

< 6 Jahre (<30kg): 50-100 mg Prednisolonäquivalent

6 Jahre – 12 Jahre (30-50kg): 100-250mg Prednisolonäquivalent

> 12 Jahre (>50kg): 500-1000mg Prednisolonäquivalent

Die rektale Gabe kommt bei Kindern (100mg) als Alternative infrage.



## Entlassungsmanagement

Bei schweren anaphylaktischen Reaktionen ist eine Aufklärung des Patienten sowie die Gabe von Medikamenten zur Selbstmedikation („Notfallset zur Soforthilfe“) vordringlich. Ein solches Notfallset enthält einen Adrenalin-Autoinjektor, ein H1-Antihistaminikum und ein Glukokortikoid (am besten in löslicher Form zur schnellen Einnahme). Dieses ist stets mitzuführen, der Gebrauch des Autoinjektors muss wiederholt geschult und geübt werden.

Die Abklärung des Anaphylaxieauslösers erfolgt nach Entlassung durch eine spezialisierte Allergiediagnostik und beeinflusst wesentlich die Alltagsgestaltung in der Zukunft des Patienten im Sinne einer Expositionskeuz und eines pragmatischen Notfallmanagements.





## Literatur

Ring J, Beyer K, Biedermann T et al. Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie - Update 2021: S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbands Deutscher Allergologen (AeDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Deutschen Akademie für Allergologie und Umweltmedizin (DAAU), des Berufsverbands der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ), der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI), der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI), der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der Patientenorganisation Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB) und der Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie - Training und Edukation (AGATE). *Allergo J* 2021;30(1):20-49.

Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J* 2020;13(10):1004722.

Dribin TE, Sampson HA, Camargo CA Jr, et al. Persistent, refractory, and biphasic anaphylaxis: a multidisciplinary Delphi study. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(5):1089–96.

Lieberman P, Camargo CA Jr, Bohlke K, et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97(5): 596–602.

[https://www.bv-aelrd.de/pluginfile.php/40/mod\\_resource/content/0/Pyramide-II-AG-10-Anaphylaxie.pdf](https://www.bv-aelrd.de/pluginfile.php/40/mod_resource/content/0/Pyramide-II-AG-10-Anaphylaxie.pdf).



Anaphylaxie- Leitlinien:

EAACI:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34343358>

Global atlas of allergy:

<https://medialibrary.eaaci.org/mediatheque/media.aspx?mediaId=60228&channel=8518#!>

ASCIA:

<https://allergy.org.au/hp/papers/acute-management-of-anaphylaxis-guidelines>

WAO:

[https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551\(20\)30375-6/fulltext](https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551(20)30375-6/fulltext)

DGAKI:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33527068>

