

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
(Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. Norbert Weiler)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Untersuchung zur Anwendung von Propofol bei Kindern mit Ei-, Soja-,
Erdnuss- oder anderer Hülsenfruchtallergie**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Alina Schilling

aus Berlin

Kiel 2020

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Ledowski,
Royal Perth Hospital, UWA Anaesthesiology
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Gunnar Cario,
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I

Tag der mündlichen Prüfung: 03.08.2021

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 20.05.2021

gez.: Priv.-Doz. Dr. med. Axel Fudickar
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund der Studie	1
1.2 Propofol	2
1.2.1 Zusammensetzung und Inhaltsstoffe	2
1.2.2 Anwendungsgebiete und Wirkmechanismus von Propofol	2
1.2.3 Dosierung	2
1.2.4 Nahrungsmittelallergien als Kontraindikationen	2
1.2.5 Vorteile im Vergleich zu Inhalationsnarkotika	3
1.3 Allergische Reaktionen	4
1.3.1 Definition Allergie und Atopie	4
1.3.2 Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen	4
1.3.3 Klassifikation allergischer Reaktionen auf Medikamente	4
1.4 Allergische Reaktionen auf Propofol	7
1.5 Nahrungsmittelallergien	8
1.5.1 Eiallergie	9
1.5.2 Sojaallergie	9
1.5.3 Erdnussallergie	10
1.5.4 Hülsenfruchtallergien	10
1.6 Allergiediagnostik	11
1.6.1 Serologische Testverfahren	11
1.6.2 Kutane Testverfahren	11
1.7 Aktueller Stand der Wissenschaft zu der Problematik Propofol und Allergien.	12
1.8 Ziel dieser Studie	12
2 Methodik	14
2.1 Studienzentrum und Genehmigung der Ethikkommission	14
2.2 Literaturrecherche	14
2.3 Auswahl der Patienten	14
2.4 Erhobene Informationen	14
2.5 Kontrollgruppe	16
2.6 Statistische Auswertung	16
2.7 Allergiediagnostik in der Studienkohorte	17
3 Ergebnisse	19

3.1	Anzahl an Patienten in der Studienpopulation	19
3.2	Demografische Angaben zur Studienpopulation	19
3.3	Allergien in der Studienpopulation	20
3.4	Kontrollgruppe	25
3.5	Fallanalysen	25
3.5.1	Mögliche allergische Reaktionen	26
3.5.2	Fallberichte der Patienten mit Reaktionen eher nicht- allergischer Genese	28
4	Diskussion.....	31
4.1	Fragestellung 1: Reaktionsrate.....	31
4.2	Fragestellung 2: Vergleich der Reaktionshäufigkeiten.....	32
4.3	Eilecithin und Sojaöl in Propofol als mögliche Allergene	34
4.3.1	Fallberichte von Reaktionen auf Propofol in Patienten mit Ei- oder Sojaallergie	34
4.3.2	Das allergene Reaktionspotenzial von Eilecithin und Sojaöl	35
4.4	Limitationen	36
5	Zusammenfassung.....	38
6	Literaturverzeichnis	40
7	Abbildungsverzeichnis	47
8	Tabellenverzeichnis	47
9	Anhang.....	48
10	Danksagung.....	53
11	Publikationen	54

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
DHR	Drug hypersensitivity reaction
DRESS	Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen)
GABA	γ -Aminobuttersäure
ICON	International consensus on drug allergy (internationale Leitlinie für Medikamentenallergien)
IgE	Immunglobulin E (von B Zellen produzierter Antikörper)
slgE	Spezifisches IgE für ein bestimmtes Antigen
IL	Interleukin
MPE	Makulopapulöses Exanthem
NPV	Negative predictive value (negativ prädiktiver Wert)
OFC	Oral food challenge (orale Provokationstestung bei Nahrungsmittelallergien)
PACU	Post Anaesthesia Care Unit (Aufwachraum)
PMH	Princess Margaret Hospital
PONV	Postoperative nausea and vomiting
PPV	positive predictive value (positive prädiktiver Wert)
PRAE	Perioperative respiratory adverse events (perioperative respiratorische Komplikationen)
SCAR	Severe cutaneous adverse reactions
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SPT	Skin Prick Test
TEN	Toxisch-epidermale Nekrolyse
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
TMS	Theatre Management System (Operationsmanagementsystem)
TPN	Total parenteral nutrition (totale parenterale Ernährung)

1 Einleitung

1.1 Hintergrund der Studie

Im Perth Children's Hospital, einem Haus der pädiatrischen Maximalversorgung mit 298 Betten werden jährlich ca. 16 000 Operationen unter Allgemeinanästhesie an Kindern durchgeführt.

Propofol ist eines der am weitesten verbreiteten Narkotika zur intravenösen Einleitung der Anästhesie und wird in der Kinderanästhesie zudem auch oft nach einer inhalativen Einleitung zur Erleichterung der Intubation oder Einführen eines supraglottischen Atemweges verwendet sowie als Teil der Ausleitungsphase zur Reduktion von respiratorischen Komplikationen und Ausleitungsdelir (Heck und Fresenius 2015).

Propofol wird in einer Emulsion vertrieben, die unter anderem Ei und Sojaölkomponenten enthält (Fresenius Kabi Australia Pty Limited 2018; ratiopharm GmbH 2017). Da die Möglichkeit einer allergischen Reaktion in Patienten mit Ei, Soja oder auf Grund von Kreuzreaktionen auch in Patienten mit Erdnussallergie auf diese Bestandteile besteht, stellen die genannten Allergien derzeit eine Kontraindikation für die Verwendung von Propofol dar (Fresenius Kabi Australia Pty Limited 2018).

Die Prävalenz allergischer Erkrankungen hat in den letzten Jahren weltweit stark zugenommen. Besonders in Australien ist die Rate von Nahrungsmittelallergien im internationalen Vergleich sehr hoch. Eines von sechs in der Anästhesie vorstelligen Kinder gibt hier an, an einer Allergie zu leiden (Sommerfield et al. 2019b). Abhängig von der Altersgruppe, sind derzeit tatsächlich 4-11 % der australischen Kinder mit einer Nahrungsmittelallergie diagnostiziert (Peters et al. 2017; Sasaki et al. 2018).

In Deutschland hatten in 2004 rund 4 % der 0-17jährigen Kinder eine Nahrungsmittelallergie (Roehr et al. 2004; Worm M. et al. 2015). Auch wenn derzeit keine aktuelleren Daten verfügbar sind, ist davon auszugehen, dass die Prävalenz in Deutschland ähnlich geblieben oder noch weiter angestiegen ist.

Daraus folgt, dass viele Anästhesisten mit dem Problem einer Propofolgabe bei eigentlicher Kontraindikation auf Grund einer Allergie konfrontiert sind.

1.2 Propofol

1.2.1 Zusammensetzung und Inhaltsstoffe

Propofol selbst ist ein 2,6-disubstituiertes Phenol, welches in einer Öl/Wasseremulsion vorliegt, die der Lösung ein milchiges Aussehen verleiht (Kretz et al. 2016). 1 ml Emulsion enthält 50 mg (ratiopharm GmbH 2017) bis 100 mg raffiniertes Sojaöl, 12 mg Eilecithin (Zeneca Pharmaceuticals) sowie mittelkettige Triglyceride, Glycerol, Natriumoleat, Natriumhydroxid und Wasser (ratiopharm GmbH 2017).

1.2.2 Anwendungsgebiete und Wirkmechanismus von Propofol

Propofol ist als Injektionsnarkotikum zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie, zur Sedierung beatmeter Patienten über 16 Jahren und zur Sedierung bei diagnostischen oder chirurgischen Maßnahmen ab einem Lebensalter von einem Monat zugelassen (Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2018). Verwendet wird es allerdings auf Grund der guten Steuerbarkeit regelmäßig in allen Altersstufen. In unserer Studie betrachten wir Operationen, in denen Propofol während der Anästhesie verabreicht wurde.

Als Wirkmechanismus wird eine verstärkte Wirkung des hemmenden Neurotransmitters γ -Aminobuttersäure (GABA) über den ligandengesteuerten GABA-A-Rezeptor vermutet (Kretz et al. 2016).

1.2.3 Dosierung

Für Kinder sind Dosen von 2,5-4 mg/kg Körpergewicht zur Einleitung erforderlich. Gegebenenfalls ist jedoch abhängig von Alter und Gewicht eine veränderte Dosierung zu wählen (Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2018).

1.2.4 Nahrungsmittelallergien als Kontraindikationen

In Deutschland wird eine Überempfindlichkeit gegen Erdnuss und Soja als Kontraindikation in den Herstellerinformationen genannt (ratiopharm GmbH 2017; Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2018; Baxter Holding B.V 2018; B. Braun Melsungen AG 2017). In der Literatur und zum Teil in der australischen Herstellerinformation findet man außerdem eine Warnung vor dem Gebrauch bei dem Vorliegen einer Eiweißallergie (Kretz et al. 2016; Fresenius Kabi Australia Pty Limited 2018; Kretz et al. 2016).

Die genannten Nahrungsmittelallergien wurden als Kontraindikationen aufgenommen, da, wie in Abschnitt 1.2.1 beschrieben, in der Emulsion Sojaöl und Eilecithin enthalten

sind. Es wird befürchtet, dass ein Patient mit Ei- oder Sojaallergie auch auf die entsprechenden Komponenten in Propofol reagieren könnte.

Da die Erdnuss ebenso wie Soja Hülsenfrüchte sind und eine Kreuzreaktivität auftreten kann (Bublin und Breiteneder 2014), besteht auch für die Verwendung von Propofol bei Erdnussallergikern eine Kontraindikation. Hofer et al. (Hofer et al. 2003) beschreiben den Fall eines 14 Monate alten Kindes mit Ei- und Erdnussölallergie, welches nach Propofolgabe mit Hypotonie und Tachykardie (anaphylaktischer Schock) reagierte.

1.2.5 Vorteile im Vergleich zu Inhalationsnarkotika

Als Injektionsnarkotikum tritt die Wirkung bereits nach 30 bis 40 Sekunden ein (B. Braun Melsungen AG 2017) und ist damit sehr viel schneller als bei Inhalationsnarkotika. Propofol ist gut steuerbar und durch die totale intravenöse Anästhesie (TIVA) ist zugleich die Arbeitsplatzeinrichtung einfacher, da nicht die Gefahr einer Kontamination der Raumluft durch Narkosegase besteht (Kretz et al. 2016).

Des Weiteren werden Vorteile für den Patienten wie eine geringere Inzidenz von perioperativen respiratorischen Komplikationen wie z.B. Laryngospasmen (Ramgolam et al. 2018c; Ungern-Sternberg et al. 2010) auf Grund gedämpfter laryngopharyngealer Reflexe (Kretz et al. 2016) und eine antiemetische Wirkung in der postoperativen Phase beschrieben (Sommerfield und Ungern-Sternberg 2019; Gurkan et al. 1999; Hannallah et al. 1994; Ortiz et al. 2014; Ved et al. 1996). Außerdem belegte eine dieser Studien, dass sich die Kinder schneller von der Anästhesie erholten und früher entlassen werden konnten (Hannallah et al. 1994). Studien konnten außerdem eine geringere Inzidenz von Verhaltensauffälligkeiten im Vergleich zu Inhalationsnarkotika belegen (Ortiz et al. 2014; Sommerfield und Ungern-Sternberg 2019). Eine weitere Studie hat gezeigt, dass die intravenöse Einleitung bei asthmatischen Kindern oder vorangegangenen unteren Atemwegsinfekt zu bevorzugen ist (Ungern-Sternberg et al. 2010).

1.3 Allergische Reaktionen

1.3.1 Definition Allergie und Atopie

Bei Allergien sowie bei atopischen Erkrankungen wie allergischem Asthma, dem atopischen Ekzem oder der allergischen Rhinokonjunktivitis reagiert der Körper mit Überempfindlichkeitsreaktionen auf ein körperfremdes, harmloses Antigen, welches normalerweise von anderen Menschen toleriert wird (Rink et al. 2012; Biedermann et al. 2016). Allergische Reaktionen werden auf Grund ihrer unterschiedlichen Pathogenese nach Coombs und Gell in vier Typen (Typ I, Typ II, Typ III und Typ IV Reaktionen) eingeteilt.

1.3.2 Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen

Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen (Drug Hypersensitivity Reactions (DHR)) bezeichnen Reaktionen auf den eigentlichen Wirkstoff oder auf Hilfsstoffe. Dabei ist das Auftreten der Reaktion dosisunabhängig und ähnelt einer allergischen Reaktion. Die Genese kann dabei jedoch sowohl nicht-allergisch als auch allergisch sein (Demoly et al. 2014).

Mehr als 7 % der Allgemeinbevölkerung in Europa sind von Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen betroffen (Demoly et al. 2014). In Australien berichtet fast ein Fünftel der Patienten allein auf ein oder mehrere Antibiotika allergisch zu sein (Knezevic et al. 2016).

Arzneimittel können alle vier Typen allergischer Reaktionen nach Gell und Coombs auslösen, am häufigsten sind jedoch IgE vermittelte Typ I und T-Zell-vermittelte Typ-IV Reaktionen.

1.3.3 Klassifikation allergischer Reaktionen auf Medikamente

(adaptiert nach Coombs und Gell) (vgl. Anhang: Tab. 10)

1.3.3.1 Typ I Reaktionen

Typ I Reaktionen werden auch als Soforttypreaktionen bezeichnet, da die Symptome meist innerhalb von einer Stunde (manchmal bis zu 6 Stunden) nach Antigenkontakt auftreten. Das Allergen oder Antigen bindet an spezifische Immunglobulin (Ig) E Moleküle. Diese wiederum führen über Bindung an den IgE-Rezeptor auf Mastzellen und basophilen Granulozyten zur Degranulation dieser. Innerhalb weniger Minuten

kommt es durch Histamin- und Leukotrienfreisetzung zu einer Entzündungsreaktion. Auf diese Sofortphase folgt eine Spätphase, ausgelöst durch Zytokine aus T-Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten (Ott et al. 2014). Klinisch präsentieren sich diese entweder als milde oder moderate Reaktionen mit Symptomen wie Urtikaria, Angioödem, Konjunktivitis, Rhinitis, gastrointestinales Symptome oder als ernsthafte allergische Reaktionen mit Involvement der Atemwege (z.B. Bronchospasmus) und des Kreislaufs, z.B. anaphylaktischer Schock mit Hypotonie (Demoly et al. 2014). Beispiele für Typ I Reaktionen sind das allergische Asthma, Nahrungsmittelallergien oder Insektengiftallergien (Ott et al. 2014).

1.3.3.2 Immunglobulin E

Aktivierte B-Zellen (Plasmazellen) können fünf verschiedene Antikörperklassen produzieren (IgA, IgD, IgE, IgM, IgG). Das für allergische Reaktionen relevante IgE soll hier näher beschrieben werden.

Der Klassenwechsel zur vermehrten IgE Produktion wird durch von basophilen Granulozyten sezerniertes Interleukin-4 und CD-40-Ligand induziert. Das freigesetzte IgE kann entweder frei im Blut vorkommen oder membrangebunden sein. Für die Membranbindung stehen zwei Rezeptoren zur Verfügung. Zum einen gibt es hochaffine Fc ϵ 1-Rezeptoren auf Mastzellen, eosinophilen und basophilen Granulozyten, zum anderen einen niedrigaffinen Fc ϵ 2-Rezeptor oder auch CD23 genannt, der auf B-Zellen, T-Zellen, dendritischen Zellen, Monozyten, Makrophagen, eosinophilen Granulozyten und Thrombozyten exprimiert wird. CD23 verstärkt *in vitro* die Antigenpräsentation auf B-Zellen gegenüber T-Zellen (Ott et al. 2014).

Die Vernetzung des auf Membranen der basophilen Granulozyten oder Mastzellen an die hochaffinen Rezeptoren gebundenen IgEs führt zur Freisetzung und Neusynthese von Effektorsubstanzen wie Leukotrienen, Histamin, Mastzelltryptase und Zytokinen (Ott et al. 2014). Der niedrigaffine Rezeptor CD23 verstärkt hierbei die Antikörperantwort (Janeway et al. 2001).

1.3.3.3 Sensibilisierungsreaktion für Typ I Reaktionen

Jeder allergischen Reaktion ist eine Sensibilisierung vorausgegangen. Ein bekannter Mechanismus ist die Aufnahme des Antigens über die Haut, Schleimhäute der

Atemwege oder des Gastrointestinaltrakts worüber sie in Kontakt mit Antigenpräsentierenden Zellen kommen. Zu diesen zählen Monozyten, Makrophagen und dendritische Zellen. Entsprechend ihrem Namen präsentieren diese Zellen das Antigen auf ihrer Oberfläche gegenüber naiven T-Lymphozyten. Diese werden somit aktiviert, beginnen zu proliferieren und Zytokine freizusetzen. Je nach Art des Zytokins werden die T-Zellen in unterschiedliche Subtypen eingeteilt. Die für allergische Reaktionen bedeutenden TH-2 Zellen sezernieren Interleukin (IL) 4,5 und 13. Das freigesetzte IL-5 führt zur Migration der eosinophilen Granulozyten aus dem Knochenmark in das Blutsystem. Die in ihnen enthaltenen Proteine lösen zytotoxische Effekte und somit Entzündungsreaktionen aus (Ott et al. 2014).

Andere von TH-2 Zellen freigesetzte Interleukine (IL- 4 und 13) führen zur Differenzierung von IgE produzierenden B-Zellen (Kaufmann 2014). Dies entsteht durch Kontakt zwischen der voraktivierten T-Zelle und des auf der B-Zell-Membran präsentierten Antigens. Aktivierte und somit nun Antikörper produzierende B-Zellen werden Plasmazellen genannt. Ein Teil dieser wird zu B-Gedächtniszellen, die bei erneutem Antigenkontakt zu einer schnelleren Immunantwort führen (Ott et al. 2014). Wie bereits in Abschnitt 1.3.3.2 erwähnt, führt das so entstandene IgE über Quervernetzung auf den Membranen von Mastzellen und basophilen Granulozyten zur Freisetzung der Effektorsubstanzen, u. a. Histamin, Prostaglandinen und Leukotrienen.

1.3.3.4 Typ II Reaktionen

Diese Art allergischer Reaktionen wird auch als zytotoxische Reaktionen bezeichnet. Die Interaktion von zellgebundenem Antigen und zirkulierenden IgG oder IgM Antikörpern führt zu einer Schädigung der Zellmembran. Dies resultiert in einer Aktivierung der Komplementkaskade mit anschließender Zytolyse der Zelle. Transfusionsreaktionen fallen in diese Klasse (Ott et al. 2014).

1.3.3.5 Typ III Reaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen vom Typ III werden auch Immunkomplexreaktionen oder Arthus-Reaktionen genannt. Dabei kommt es zu einer Komplexbildung zwischen zirkulierendem Antigen und Antikörpern, zu meist IgG. Dies führt zu einer Aktivierung der Komplementkaskade mit nachfolgender Infiltration neutrophiler Granulozyten.

Immunkomplexvaskulitiden, beispielsweise assoziiert mit Systemischem Lupus Erythematoses, sind typische Beispiele für eine Arthus Reaktion (Ott et al. 2014).

1.3.3.6 Typ IV Reaktionen

Zelluläre Immunreaktionen vom Typ IV treten verzögert, das heißt mit einem Mindestabstand von einer Stunde, meist aber erst nach mehreren Behandlungstagen auf (Demoly et al. 2014). Fand bereits eine Sensibilisierung statt, bei der es zu der Bildung von T-Gedächtniszellen mit Antigen-spezifischen Rezeptoren auf ihrer Oberfläche kam, persistieren diese in Milz und Lymphknoten. Bei erneutem Kontakt mit dem Antigen kommt es nun zur klonalen Expansion der T-Lymphozyten und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine. Beim Kontakt zwischen der zytotoxischen T-Zelle und der Zielzelle führt dies zur Lyse letzterer (Ott et al. 2014). Klinisch äußert sich diese vielfältig, häufig als verschiedene Exantheme mit Juckreiz bis zu schweren lebensbedrohlichen Reaktion mit Organinvolvierung oder schweren Hautreaktionen, z.B. Stevens-Johnson-Syndrome oder Toxisch Epidermalen Nekrolyse (Demoly et al. 2014).

1.4 Allergische Reaktionen auf Propofol

Die Inzidenz allergischer Sofortreaktionen während einer Anästhesie wird auf 100,6 pro einer Millionen Operationen geschätzt (Mertes et al. 2012; Harper et al. 2018). Auffällig ist dabei, dass deutlich mehr Frauen betroffen zu sein scheinen (Mertes et al. 2012). Das Vorliegen einer atopischen Erkrankung könnte ein Risikofaktor für nicht-allergische Reaktionen sein, da basophile Granulozyten atopischer Patienten eher Histamin freisetzen (Mertes et al. 2007) und Propofol zudem *in vitro* eine allergieunabhängige Histaminfreisetzung bewirken kann (Stellato et al. 1991). In einer Studie mit nur 20 Patienten mit einer positiven Anamnese für Allergien oder Atopie erhöhte sich nach Propofolgabe in drei Patienten (15 %) der Histaminplasmaspiegel um mehr als 50 %, klinische Symptome einer Histaminfreisetzung wie beispielsweise Hautreaktionen zeigte jedoch keiner der Patienten. Das häufigste Symptom war ein Abfall des Blutdrucks (Kimura et al. 1999), eine bekannte Nebenwirkung nach Propofolgabe (ratiopharm GmbH 2017). Es ist daher unwahrscheinlich, dass eine durch Propofol ausgelöste Histaminfreisetzung ohne allergische Genese zu einer

vermeintlichen Allergiesymptomatik führen könnte, zumal Propofol auch keine falsch positiven, unspezifischen Reaktion im Skin Prick Test auslöst. Die Inzidenz anaphylaktischer Reaktionen auf Propofol beträgt 1 zu 60 000 und macht damit 1,2 % der perioperativen und sogar 2,1 % der intraoperativen Anaphylaxien in Frankreich aus (Hepner und Castells 2003). Neben der Soja- oder Eikomponente kommen die beiden Isopropylgruppen oder die Phenolgruppe als Antigen in Betracht. Isopropylgruppen kommen in vielen kosmetischen Produkten vor, sodass hier bereits eine Sensibilisierung stattgefunden haben könnte, die zu einer Reaktion bei Erstexposition mit Propofol führen kann. Die Phenolgruppe könnte bei mehrfacher Propofolanwendungen zu einer Sensibilisierung führen und ist daher eher für allergische Reaktionen bei wiederholter Exposition ursächlich (Hepner und Castells 2003).

Bisher beschriebene Reaktionen auf Propofol waren klinisch als Histamin-vermittelte Typ I Reaktionen zu werten (Fontaine et al. 2011; Hofer et al. 2003; Richard et al. 2016; Tashkandi 2010; You et al. 2012; Briggs et al. 1982; Ducart et al. 2000; Hattori et al. 2003; Inal et al. 2008; Koul et al. 2011; Laxenaire et al. 1988; Laxenaire et al. 1992; Leon-Casasola et al. 1992; McHale und Konieczko 1992; Tai et al. 2003; Tsai et al. 2001; Asserhøj et al. 2015; Mehta et al. 2017; Molina-Infante et al. 2014; Murphy et al. 2011; Wiskin et al. 2015). Klinisch kann dabei nicht zwischen allergischen und nicht-allergischen Reaktionen unterschieden werden. Letztlich führen beide Wege zu einer Degranulation von Mastzellen und basophilen Granulozyten und somit zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren (Norred 2012).

1.5 Nahrungsmittelallergien

Weltweit ist seit einigen Jahren eine Zunahme der Prävalenz an Nahrungsmittelallergien zu beobachten (Pawankar et al. 2013). Erklärt wird dies zum einen mit Genmodulationen durch Umweltfaktoren und mit der Hygienehypothese. Diese beschreibt, dass Kinder, die in jungen Jahren regelmäßig Kontakt zu Farmtieren hatten, seltener an Atopie und Allergien erkranken als Kinder, bei denen das Immunsystem keine Möglichkeit hatte sich in dieser Form zu adaptieren (Riedler et al. 2000).

In Australien sind im internationalen Vergleich Allergien übermäßig häufig. Derzeit sind dort 11 % der einjährigen, 3,8 % der vierjährigen (Peters et al. 2017) sowie rund 4 %

der 10-14 jährigen Kinder (Sasaki et al. 2018) mit einer Allergie auf Nahrungsmittel diagnostiziert.

In Deutschland liegt die Rate an berichteten Nahrungsmittelallergien bei 16% in jungen Erwachsenen und 3 % der Eltern gaben an ihr Kind leide an einer Nahrungsmittelallergie (Schäfer 2008). In einer großen deutschen Studie lag die Rate an durch eine orale Provokationstestung (Oral Food Challenge (OFC)) bestätigten Nahrungsmittelallergie in der Altersgruppe der 0 bis 17 Jährigen dagegen bei 4,2 % mit höheren Raten in jüngeren Kindern (Roehr et al. 2004).

1.5.1 Eiallergie

Die Rate an Ei-Sensibilisierungen in Kindern unter einem Jahr beträgt in Australien 16,5 % (Osborne et al. 2011), für Vierjährige 1,2 % (Peters et al. 2017) und nur noch 0,5 % in Kindern zwischen 10-14 Jahren (Sasaki et al. 2018). Durch orale Provokation wurde ca. die Hälfte der Sensibilisierungen für rohes Ei in einjährigen australischen Kindern bestätigt (Osborne et al. 2011).

5 % der deutschen Kinder zwischen dem dritten und 17. Lebensjahr haben eine nachgewiesene Sensibilisierung gegen Ei (Schmitz et al. 2013). Bei nur 0,2 % konnte diese durch eine OFC bestätigt werden (Worm M. et al. 2015).

Als Allergene wurden Ovomuroid (Gal d 1), Ovoalbumin (Gal d 2), Ovotransferrin (Gal d 3) und Lysozym (Gal d 4) bestätigt (Worm M. et al. 2015).

1.5.2 Sojaallergie

Das Vorkommen einer Sojaallergie ist deutlich seltener. Zwar zeigen 2-3 % der jüngeren australischen (Allergy&Anaphylaxis Australia 2017) und 6,3 % der deutschen Kinder (Schmitz et al. 2013) positive Testreaktionen, Symptome bei Exposition haben von diesen jedoch nur maximal 10 % (Allergy&Anaphylaxis Australia 2017; Worm M. et al. 2015). Viele Kinder tolerieren mit zunehmendem Lebensalter die Aufnahme von Soja, sodass mit sieben Jahren fast die Hälfte der Kinder ihre Sojaallergie ausgewachsen haben (Savage et al. 2010).

Als auslösende Allergene kommen Gly m 1,3 4,5 und 6 in Betracht (Worm M. et al. 2015). Gly m 4-6 haben strukturelle Ähnlichkeit mit Erdnussallergenen und könnten die Kreuzreaktivität zwischen Soja und Erdnuss erklären (Cabanillas et al. 2018)

und somit auch warum ein Großteil der Kinder zugleich an einer Erdnussallergie leidet (Savage et al. 2010).

1.5.3 Erdnussallergie

Erdnüsse gehören zu den häufigsten Auslösern tödlicher anaphylaktischer Reaktionen (Mullins et al. 2016). In einer Studie mit australischen Kindern von 2011 zeigte sich, dass 3 % der Kinder jünger als ein Jahr eine durch orale Provokationstestung bestätigte Erdnussallergie haben. 8,9 % waren vorher durch einen positiven SPT aufgefallen (Osborne et al. 2011). In älteren Altersgruppen lag die Prävalenz bei 1,9-2,7 % (Peters et al. 2017; Sasaki et al. 2018).

In Deutschland beträgt die Prävalenz einer durch Nahrungsmittelprovokation bestätigten Erdnussallergie im Kindesalter 0,2 % (Worm M. et al. 2015). Positive Testergebnisse zeigen jedoch 10,6 % der deutschen Kinder (Schmitz et al. 2013).

Im Unterschied zu vielen anderen Nahrungsmittelallergien toleriert lediglich ungefähr ein Fünftel der Kinder mit Erdnussallergie Erdnüsse mit zunehmendem Alter (Skolnick et al. 2001).

Für die Erdnuss sind 17 verschiedene Allergene bekannt (Ara h 1-17) (WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee). Dem Protein Ara h 2 wird dabei die höchste Sensitivität zugesprochen, sodass dieses in Australien auch zur Allergietestung genutzt wird (Lin et al. 2012).

1.5.4 Hülsenfruchtallergien

Neben Erdnüssen und Soja, gehören auch Erbsen, Bohnen und Linsen zu den Hülsenfrüchten. Die Prävalenzen der verschiedenen Hülsenfruchtallergien scheint stark von ihrer Verbreitung in der jeweiligen Ernährung abhängig zu sein (Abrams und Gerstner 2015). So scheint eine erhöhte und schon in der Kindheit begonnene Exposition zu Hülsenfrüchten die Wahrscheinlichkeit einer Hülsenfruchtallergie zu erhöhen. In Spanien und anderen Ländern, in denen Hülsenfrüchte ein elementarer Bestandteil der Ernährung sind, stellen Hülsenfrüchte die fünfthäufigste Allergieursache dar. Ein weiteres Beispiel ist die Allergie auf Lupinen. Die Allergieprävalenz für Lupinallergie liegt bei 4,1 % in mediterranen Ländern und bei nur

1,6 % in anderen europäischen Ländern (Abrams und Gerstner 2015). Orale Provokationstestungen von einer historischen Studie haben gezeigt, dass klinisch relevante Kreuzreaktivität zwischen Hülsenfrüchten sehr selten ist (Bernhisel-Broadbent und Sampson 1989).

1.6 Allergiediagnostik

In der Diagnostik allergischer Erkrankungen stehen serologische Tests (IgE Bestimmung) und die Hauttestung zur Verfügung. Im Folgenden sollen die einzelnen Verfahren näher erläutert werden.

1.6.1 Serologische Testverfahren

Zum einen kann ganz allgemein das Gesamt-IgE im Serum bestimmt werden. Ist dieses niedrig, ist eine allergische Erkrankung eher unwahrscheinlich; ist es hoch sollten weitere Tests erfolgen, da ein erhöhter IgE Spiegel auch bei entsprechender genetischer Disposition, bei nicht-atopischen Grunderkrankungen wie Helminthosen (Ott et al. 2014) sowie bei Infektionen mit beispielsweise Humanem Immundefizienz Virus , Epstein-Barr-Virus, Mycobacterium tuberculosis; bei Immunschwäche z.B. auf Grund eines Wiskott-Aldrich-Syndroms, oder bei hämatologischen Erkrankungen wie Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen auftreten kann (Lucas et al. 2016). Um diese Differentialdiagnosen auszuschließen sollte auf allergenspezifische IgE-Antikörper (sIgE) getestet werden.

1.6.2 Kutane Testverfahren

Kutane Testverfahren wie Skin Prick Tests (SPT) sind auf Grund ihrer Schnelligkeit und guten Verfügbarkeit sehr weit verbreitet. Sie beruhen auf dem Nachweis von an Mastzellen gebundenen IgEs in der Haut. Dabei werden die zu testenden Allergenmoleküle in die obere Dermis eingebracht. Ist der Patient sensibilisiert, führt dies nun zu einer Quervernetzung der IgE Moleküle auf Mastzellen und anschließender Mediatorenfreisetzung (ASCIA 2006). Diese bewirken u. a. eine Vasodilatation und somit eine lokalisierte allergische Soforttypreaktion, welche als

Urtikaria klinisch sichtbar wird (Ott et al. 2014). Die Beurteilung erfolgt durch Ablesen des Quaddeldurchmessers.

1.7 Aktueller Stand der Wissenschaft zu der Problematik Propofol und Allergien

Es sind fünf Fallberichte bekannt, die Reaktionen nach Propofolgabe in Patienten mit Nahrungsmittelallergien beschreiben; davon drei Fälle in Kindern.

Bisher gibt es fünf kleinere Studien als diese (Peters et al. 2017; Wiskin et al. 2015; Asserhøj et al. 2015; Mehta et al. 2017; Molina-Infante et al. 2014; Murphy et al. 2011), die retrospektiv die Rate von Reaktionen auf Propofol in Patienten mit Nahrungsmittelallergien analysiert haben, davon drei Arbeiten zu Kindern mit Ei oder Sojaallergie. Keine dieser Studien wurde in Australien, wo die Rate der Nahrungsmittelallergien vergleichsweise hoch ist, durchgeführt.

1.8 Ziel dieser Studie

Da trotz sehr schwacher Datenlage noch immer die Verwendung von Propofol bei Kindern mit Ei, Soja oder Erdnussallergie als Kontraindikation in den Fachinformationen gelistet ist, sollte in dieser Studie die Fallzahl im Vergleich zu bisherigen Studien erhöht werden und neben Ei- und Sojaallergie auch Daten zu Allergien auf Erdnuss und andere Hülsenfrüchte erhoben werden.

Ziel war es herauszufinden, ob

1. Reaktionen bei der Verwendung von Propofol in Kindern mit genannten Allergien auftreten, sowie
2. die Rate an Reaktionen mit einer Vergleichspopulation von Kindern ohne allergische Erkrankungen zu vergleichen.

Die Aufarbeitung dieses Themas ist gerade in der Kinderanästhesie vor dem Hintergrund einer erhöhten Rate von perioperativen respiratorischen Komplikationen (PRAEs) (Drake-Brockman et al. 2017; Peters et al. 2017; Sommerfield und Ungern-Sternberg 2019; Ungern-Sternberg et al. 2010) und postoperativer Übelkeit (Kovac 2007) wichtig, da Propofol nachweislich einen antiemetischen Effekt hat (Gurkan et al.

1999; Hannallah et al. 1994) und auch bei der Vermeidung von PRAEs Inhalationsnarkotika überlegen ist (Ungern-Sternberg et al. 2010).

2 Methodik

2.1 Studienzentrum und Genehmigung der Ethikkommission

Diese retrospektive Beobachtungsstudie wurde im Princess Margaret Hospital for Children (PMH) in Perth, Australien durchgeführt. Dieses wurde nach Abschluss der Datenerhebung 2018 in Perth Children's Hospital (PCH) umbenannt. Es ist das einzige Kinderkrankenhaus der Tertiärversorgung in Westaustralien.

Genehmigung für die Studie erfolgte durch die lokale Ethikkommission, GEKO 12586. Eine Einverständniserklärung durch Patienten bzw. Eltern war nicht erforderlich.

2.2 Literaturrecherche

Zur Literaturrecherche wurde die Datenbank PubMed verwendet. Es wurden alle Artikel gesichtet, die bei der Suche nach „allergy“ AND „propofol“ in Kombination mit ‚egg‘ und/oder ‚soy‘ und/oder ‚peanut‘ gelistet wurden sowie Referenzquellen fünf ähnlicher Studien.

2.3 Auswahl der Patienten

Eine 2005 begonnene klinische Datenbank mit Informationen über mehr als 5000 Patienten der immunologischen Abteilung ermöglicht es hinsichtlich verschiedener Allergien zu filtern und Patienten so in entsprechende Gruppen einzuteilen. Bei der Suche nach Patienten mit vermuteter oder bestätigter Ei-, Soja-, Erdnuss oder einer anderen Hülsenfruchtallergie wurden 2608 Patienten identifiziert.

Mit Hilfe der Operationslisten (Theatre Management System (TMS)) wurden dann jene Patienten ausgewählt, bei denen im PMH eine Operation unter Allgemeinanästhesie durchgeführt wurde und die zum Zeitpunkt dieser unter 18 Jahre alt waren. Dies reduzierte die Patientenzahl auf 383.

2.4 Erhobene Informationen

Sämtliche Patientenakten dieser 383 Patienten wurden zur Durchsicht angefordert. Dabei wurden sowohl Informationen hinsichtlich der immunologischen Vorgeschichte,

als auch über die Operationen unter Verwendung von Propofol gesammelt. Das Datum der Erstvorstellung in der immunologischen Abteilung im PMH und das Datum der Diagnose mit einer der für diese Studie relevanten Allergien wurden aus den Akten und dem elektronischen Patientenmanagement entnommen. Des Weiteren wurden die Symptome bei Exposition mit dem Allergen dokumentiert und in folgende Kategorien eingeordnet: respiratorische Symptome, kardiovaskuläre Symptome, Pruritus, Schwellung inkl. Angioödem, kutane Reaktionen wie Urtikaria oder Erythem, gastrointestinale Symptome und Anaphylaxie. Außerdem wurden die Ergebnisse der in diesem Krankenhaus durchgeführten Skin Prick Tests und gemessenen IgE Level vermerkt. Bei einem Skin Prick Test Ergebnis über 3 mm bzw. einem IgE Level oberhalb 0,35 kU/l wurde eine Sensibilisierung angenommen. Zusätzlich wurde vermerkt, ob das Kind seine Allergie ausgewachsen hat. Andere atopische Erkrankungen (atopische Dermatitis, Asthma, Rhinokonjunktivitis) wurden ebenfalls dokumentiert.

Für die Operationen wurden der Anästhesiebericht, Aufwachraum-Bericht und der Medikationsplan gesichtet. Dabei wurden Datum der Operation, das Einleitungs-, und Aufrechterhaltungsverfahren der Anästhesie (intravenös bzw. inhalativ), jede Propofoldosis mit Uhrzeit sowie gegebenenfalls die Verabreichung von Steroiden und Antihistaminen intraoperativ und in einem Zeitraum von drei Stunden perioperativ notiert. Außerdem wurde die Dauer der Anästhesie und die Dauer des Aufenthalts im Aufwachraum (Post Anaesthesia Care Unit (PACU)) vermerkt. Des Weiteren wurde dokumentiert, ob eine allergische Reaktion festgestellt wurde.

Allergische Reaktionen wurden in Betracht gezogen, wenn eines der oben genannten Symptome auftrat und auf einem der Dokumente vermerkt war oder bei dem gleichzeitigen Vorliegen von Symptomen und der Verabreichung von Antihistaminen, Adrenalin (Epinephrine) mit oder ohne Steroiden innerhalb von drei Stunden postoperativ. Entsprechend der internationalen Leitlinie (International Consensus on Drug Allergy (ICON)) zu DHRs wurden zusätzliche Informationen wie alle weiteren verabreichten Medikamente dokumentiert. Bei einer möglichen allergischen Reaktion wurde eine Bewertung durch zwei Anästhesisten und eine Immunologin durchgeführt. Nach der Durchsicht und Dokumentation aller benötigten Informationen wurden diese manuell in eine speziell für diese Studie angelegte Onlinedatenbank eingegeben. Mit Hilfe eines Exports dieser Datenbank in Microsoft Excel Dokumente konnten anschließend die Informationen innerhalb eines Patienten bzw. zwischen Patienten

verknüpft und ausgewertet werden.

2.5 Kontrollgruppe

Um zwischen der Reaktionsrate in Patienten mit Allergie und einer Patientengruppe ohne allergische Erkrankungen vergleichen zu können, wurden 892 Patienten ohne bekannte Allergie als Kontrollgruppe aufgenommen.

Dabei wurden Patienten, die bereits in andere am PMH durchgeführte Studien eingeschlossen waren, verwendet ((Ramgolam et al. 2017; Drake-Brockman et al. 2017; Ramgolam et al. 2018a); The Obstructive Sleep Apnoea Study: making Tonsillectomies Safer (OSATS), EP/2015140; Obesity: The mechanics of lung function impairment and risks related to Perioperative Respiratory Adverse Events (OPRAE), EP2013110; New evidence based ventilation guidelines for children, EP 2014064; (Salman et al. 2018); (Ungern-Sternberg et al. 2019)).

Alle Patienten mit Vermerk über eine Allergie wurden ausgeschlossen, ebenso Prozeduren in denen kein Propofol verwendet wurde. Da unter Einschluss aller Patienten dieser Studien der Altersmedian deutlich von dem unserer Studienpopulation mit Allergien abwich, wurde eine Alterskorrektur in der Kontrollgruppe vorgenommen. Es wurden Kinder älter als 10 Jahre (Ramgolam et al. 2017) (233 Kinder) bzw. 5 Jahre (Ungern-Sternberg et al. 2019) (169 Kinder) aus den beiden genannten Studien ausgeschlossen. Somit ergab sich eine Kontrollgruppe mit 892 Patienten mit je einer Operation unter Verwendung von Propofol. Für alle Patienten der Kontrollgruppe wurden genau dieselben Informationen hinsichtlich der Anästhesie und des perioperativen Zeitraums vermerkt wie in der Studiengruppe.

2.6 Statistische Auswertung

Zur Auswertung der Daten wurde das Statistikprogramm The R Project for Statistical Computing, Version 3.3.0, verwendet.

2.7 Allergiediagnostik in der Studienkohorte

Für die Bestimmung spezifischer IgE Level wurde den Patienten von geschultem Personal im PMH Blut abgenommen, welches in der klinischen Immunpathologie (Pathwest) mittels ImmunoCAP (Thermofisher) analysiert wurde. Hierbei wurden 0,04 ml Patientenserum sowie das Allergen (für Ei: f245; Eiweiß: f1;Eigelb: f75; Soja: f14; Erdnuss: f13) zusammengegeben. Im Patientenserum enthaltenes IgE reagierte nun mit dem Allergen, unspezifisches IgE wurde entfernt und Enzym-markierte Antikörper gegen sIgE dazugegeben (Thermo Fisher Scientific Inc. 2012). Dies ermöglichte mit Hilfe von Fluoreszenz die quantitative Messung des sIgEs (1 IU/ml=2,44 ng/ml) (Ott et al. 2014).

slgE in kU/l	Bewertung
<0.35	Negativ
0.36- 0.7	Niedrig positiv
0.71- 3.5	Moderat positiv
3.51- 17.5	Hoch positiv
>17.5 (17.5-50; 50.1-100; >100)	Sehr hoch positiv (mit 3 Subklassen)

Tab. 1 Bewertung der IgE Werte

Eine Korrelation zwischen gemessenem Serumspiegel und dem Ausmaß einer klinischen Reaktion ist allerdings nicht möglich (Ott et al. 2014), jedoch kann die Reaktionswahrscheinlichkeit bestimmt werden (Sampson 2001).

Allergen	cut-off Wert(kU/L)	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Ei	6	64	90	96	39
Soja	65	24	99	86	78
Erdnuss	15	57	100	100	36

Tab. 2 Vorhersage einer 95 %igen Reaktionswahrscheinlichkeit (modifiziert nach (Sampson 2001)) (PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value)

Skin Prick Tests wurden entsprechend den ASCIA Guidelines (ASCIA 2006) von geschultem medizinischen Personal in der immunologischen Ambulanz durchgeführt. Als Testlösungen wurden für die Negativ- und Positivkontrollen 0,9 %-ige Kochsalzlösung bzw. Histamin (10 mg/mL) und folgende Lösungen für die Allergene verwendet: Ei (Eiweiß und Eigelb), Erdnuss, Soja und Hülsenfrüchte (ALK Hørsholm Denmark) und auf die Haut der Patienten getropft. Zum Einbringen der Lösungen wurde die Haut mit 1 mm Lanzetten (Stallergenes, Paris, France) angestochen. Das Ergebnis wurde 15 Minuten später abgelesen und der Quaddeldurchmesser in Millimetern abgelesen und dokumentiert. Ab einem Durchmesser von 3 mm wurde das Ergebnis als positiv gewertet, das heißt, dass davon auszugehen ist, dass spezifische IgE-Antikörper für das getestete Antigen vorhanden sind, nicht jedoch, dass eine klinische Reaktivität besteht (ASCIA 2006).

Allergen	Sensitivität bei SPT Ergebnis >3 mm
Eiweiß	92,4 %
Soja	55 %
Erdnuss	94,7 %

Tab. 3 Sensitivität bei einem Cut-off Wert von 3 mm (Muraro und Roberts 2014)

3 Ergebnisse

3.1 Anzahl an Patienten in der Studienpopulation

Von den ursprünglich 2608 Ei-, Erdnuss-, Soja- oder anderen Hülsenfruchtallergischen Patienten aus der immunologischen Datenbank (1091 Ei, 1354 Erdnuss, 40 Soja, 123 andere Hülsenfrüchte), blieben nach dem Abgleich mit dem TMS System noch 383 Patienten, bei denen eine Operation mit Allgemeinanästhesie am PMH vorgenommen wurde.

Die Durchsicht dieser Akten ergab, dass 79 Patienten nie Propofol erhalten hatten, sondern ein anderes Narkotikum verwendet wurde. Somit verblieben 304 Patienten für die weitere Analyse.

3.2 Demografische Angaben zur Studienpopulation

Die Studienkohorte bestand aus 211 männlichen Patienten (69,4 %) und 93 weiblichen Patienten (30,6 %). In diesen 304 Patienten wurden 648 Anästhesien mit Propofol vorgenommen. Die meisten Prozeduren wurden im Fachbereich der allgemeinen Kinderchirurgie und Gastroenterologie vorgenommen. Insgesamt wurden Operationen 20 verschiedener Fachgebiete betrachtet (s. Anhang, Tab.11).

Dabei erhielt der Großteil (186 Kinder, 61,2 %) nur einmal, 95 Kinder (31,3 %) zwei bis fünfmal und 23 Kinder (7,6 %) sechsmal oder häufiger Propofol. Zumeist wurde Propofol zur Einleitung verwendet, seltener als alleiniges Narkotikum zur Aufrechterhaltung der Anästhesie.

In 168 Anästhesien wurden zusätzlich ein Antihistaminikum und bzw. oder ein Steroid verabreicht.

	Studienkohorte n=304			Kontrollgruppe n=892		
	Median	IQA (x ₂₅ ; x ₇₅)	Intervall (min- max)	Median	IQA (x ₂₅ ; x ₇₅)	Intervall (min- max)
Alter (Jahre)	5,0	2,7; 8,8	0,0- 18,0	6,0	3,9; 9,6	0,0- 17,0
Gewicht (kg)	18,6	13,6; 28,3	3,1- 88,7	22,5	16,5; 36,3	2,3- 121,0
Gesamt- propofoldosis (mg)	80	40; 140	4 -1442	50	30; 140	4- 2250
Propofoldosis pro kg Körpergewicht (mg/kg)	4,0	2,4; 5,4	0,4- 40,0	2,4	1,3; 4,3	0,2- 29,9
Anästhesie- dauer (min)	39	24; 64	8-322	47	33; 68	6- 1424
Aufwachraum- aufenthalts- dauer (min)	35	28; 45	11-166	40	31; 52	11- 1408

Tab. 4 Demografische Kennzeichen der Studien- und Kontrollgruppe (modifiziert nach (Sommerfield et al. 2019a))
IQA (Interquartilenabstand)

3.3 Allergien in der Studienpopulation

Für 268 Patienten waren auf dem Anästhesiebericht oder Medikationsplan insgesamt 1109 Allergien vermerkt. Neben den für diese Studie relevanten Allergien waren 32 andere Allergene vermerkt, darunter besonders häufig Allergien auf andere Nüsse oder auf Medikamente.

467 für diese Studie relevante Allergien sind durch einen positiven Test von immunologischer Seite bestätigt worden. In diesem Kontext sind Patienten klinisch allergisch, wenn sie ein SPT Testergebnis von >3 mm oder >0,35 kU/l IgE haben und

Symptome bei Kontakt mit dem entsprechenden Allergen entwickelt haben.

	insgesamt n= 467	IgE	SPT	klinische Symptome
Ei oder Soja oder Erdnuss oder andere Hülsenfrüchte, n	467	277	401	352
Ei, n (%)	201 (66,1)	108 (35,5)	178 (58,6)	169 (55,6)
Eiweiß	192 (63,2)	108 (35,5)	175 (57,6)	161 (53,0)
Eigelb	160 (52,6)	23 (7,6)	139 (45,7)	135 (44,4)
Nicht spezifiziert	9 (3,0)	1 (0,3)	3 (1,0)	7 (2,3)
Soja, n (%)	28 (9,2)	17 (5,6)	14 (4,6)	13 (4,3)
Erdnuss, n (%)	226 (74,3)	145 (47,7)	202 (66,4)	160 (52,6)
andere Hülsenfrüchte, n (%)	12 (3,9)	7 (2,3)	7 (2,3)	10 (3,3)

Tab. 5 Allergiehäufigkeit und positive Testergebnisse (modifiziert nach (Sommerfeld et al. 2019a))

Erhöht man den Grenzwert für IgE Level verschiedener Allergene, steigt der positiv prädiktive Wert, welcher die Vorhersagbarkeit einer Reaktion in der oralen Provokation voraussagt (Sampson 2001) (vgl. Tab 2, Abschnitt 2.7). Dies traf auf 21 Patienten mit 26 Propofolexpositionen zu (12 Patienten mit Eiallergie, 2 Patienten mit Sojaallergie und 16 Patienten mit Erdnussallergie).

In 5,9 % (28/467 Allergien) lag nur eine Sensibilisierung vor, d. h. sie hatten ein SPT Testergebnis von >3 mm oder >0,35 kU/l IgE, hatten aber niemals Kontakt mit dem

Allergen. In diesen Fällen ist auch von einer potenziellen Allergie auszugehen. Tatsächlich wurden mehr Allergien auf einem der Anästhesie-zugehörigen Dokumente vermerkt als immunologisch bestätigt wurden.

	Allergie (bestätigt)	Allergievermerk auf Anästhesiebericht
insgesamt, n	467	498
Ei	201	228
Soja	28	27
Erdnuss	226	243
andere Hülsenfrüchte	12	0

Tab. 6 Allergiedokumentation

Die meisten Kinder hatten mehr als eine Allergie. 111 Kinder hatten eine einzelne Allergie, 82 zwei und 94 Kinder drei Allergien. 17 Kinder hatten mehr als 3 Allergien (max. 11 Allergien).

	Ei	Erdnuss	Soja	andere Hülsenfrüchte
Ei	-	126 (41,4 %)	20 (6,5 %)	8,2 (2,6 %)
Erdnuss	126 (41,4 %)	-	24 (7,9 %)	9 (3,0 %)
Soja	20 (6,5 %)	24 (7,9 %)	-	7 (2,3 %)
andere Hülsenfrüchte	8,2 (2,6 %)	9 (3,0 %)	7 (2,3 %)	-

Tab. 7 Häufigkeit multipler Allergien (modifiziert nach (Sommerfield et al. 2019a))

Zum Zeitpunkt der Propofolgabe war bei 113 (57,9 %) der Prozeduren bei Ei-allergischen Kinder die Allergie bereits diagnostiziert, bzw. in 9 von 38 (23,7 %) der Anästhesien bei Soja-allergischen Kindern, bei 104 von 215 (48,4 %) der Erdnuss-allergischen Patienten und sieben von zehn (70,0 %) der Kinder mit Allergien auf andere Hülsenfrüchte.

191 (29,6 %) Prozeduren wurden innerhalb eines Jahres nach einem positiven Testergebnis in entweder einem SPT oder IgE Test durchgeführt, davon 102 von 402 (25,4 %) Anästhesien in Ei-allergischen Kindern, 16 von 92 Prozeduren (17,4 %) in

Soja-allergischen Kindern, 139 von 500 (27,8 %) in Erdnuss-allergischen Kindern und 5 der 28 (17,9 %) Prozeduren in Kindern mit Allergie auf andere Hülsenfrüchte.

Wie bereits in Abschnitt 1.5 erwähnt, besteht grundsätzlich die Möglichkeit die klinische Reaktivität auf ein bestimmtes Allergen zu verlieren. 42 Patienten mit Eiallergie hatten 68 Propofolpositionen, zeitlich nachdem ein Auswachsen dokumentiert wurde. Dasselbe trifft auf 15 Erdnuss-allergische Kinder bei 22 Prozeduren und eine Anästhesie in einem Kind mit Sojaallergie zu.

Die Prävalenz atopischer Erkrankungen lag in unserer Studienpopulation bei 79,9 % (383 atopische Erkrankungen bei 243 der 304 Kindern). 211 Kinder waren mit Asthma, 144 mit Rhinokonjunktivitis und 147 mit atopischer Dermatitis diagnostiziert.

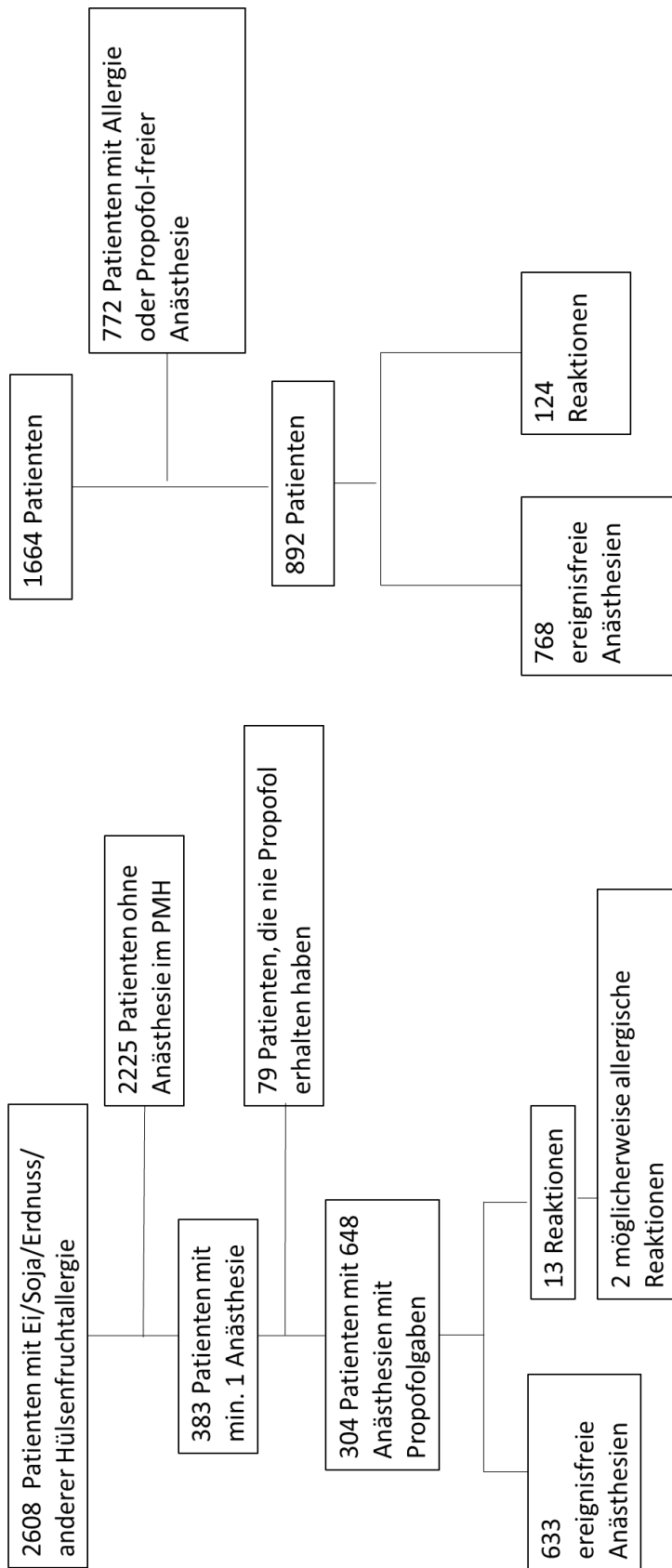


Abb. 1 Flussdiagramm zur Studien- und Kontrollgruppe (modifiziert nach (Sommerfield et al. 2019a))

3.4 Kontrollgruppe

Eine Kontrollgruppe wurde erstellt, um eine Vergleichspopulation von Kindern ohne Allergie zu erhalten und die Rate an Reaktionen nach Propofolgabe gegenüberstellen zu können.

In diese Kontrollgruppe wurden 892 Kinder mit jeweils einer Anästhesie mit Propofol aufgenommen (vgl. Abb. 1, Seite 29). Im Vergleich zu der überwiegend männlichen Studiengruppe, wurden in die Kontrollkohorte fast ebenso viele weibliche wie männliche (56,6 %) Patienten eingeschlossen.

Der Altersmedian zum Zeitpunkt der Operation war vergleichbar zu dem der Studienkohorte (vgl. Abschnitt 3.2, Tab. 4).

Steroide wurden intraoperativ häufiger (62,4 % der Anästhesien) in der Kontrollgruppe gegeben.

In der Kontrollgruppe wurden in 124 von 892 Fällen (13,9 %) eines der Symptome für eine mögliche Reaktion beschrieben. Am häufigsten wurden respiratorische Symptome berichtet (105). Des Weiteren wurden kardiovaskuläre (9x), kutane (6x) und neurologische (3x) Symptome sowie Fieber (1x) dokumentiert. Eine Therapie war in 36 Fällen notwendig, davon einmal mit Steroiden. Die Gabe eines Antihistaminikums war in einem Patienten postoperativ im Aufwachraum bei Juckreiz erforderlich, nachdem er bereits intraoperativ ein Giemen und eine Schwellung des Augenlids entwickelt hatte. Keine der Reaktionen ließ eine allergische Genese vermuten.

3.5 Fallanalysen

In 13 der 648 Operationen traten Reaktionen auf, in denen eines unserer Kriterien für eine mögliche allergische Reaktion erfüllt wurde und die deshalb genauer betrachtet wurden. In keinem Patienten traten akut lebensbedrohliche kardiovaskuläre Reaktionen oder schwerwiegende kutane Reaktionen (severe cutaneous reactions (SCAR)) bzw. anderweitige Manifestationen einer Typ IV Reaktion auf.

Im Folgenden sollen die Fallberichte dieser Patienten beschrieben und bewertet werden.

3.5.1 Mögliche allergische Reaktionen

In zwei Patienten ist eine allergische Reaktion nicht auszuschließen. Im Folgenden sollen ihre Krankengeschichten näher erläutert werden.

Patient 1

Der 2010 geborene Patient hat eine komplexe Vorgeschichte. Als in der 29. Schwangerschaftswoche geborenes Frühgeborenes mit Gastroschisis, sekundärem Kurzdarmsyndrom und ausgeprägten Nahrungsmittelaversionen ist er auf eine parenterale Ernährung angewiesen. Im Juni 2014 wurde eine totale parenterale Ernährung (TPN) begonnen, die unter anderem Ei im Intralipidanteil enthält. Er reagierte mit Gesichtsschwellungen auf die TPN und die Intralipidkomponente wurde ausgelassen. Es traten anschließend keine Schwellungen nach TPN Gabe mehr auf. Vier Monate später entwickelte er Urtikaria und Gesichtsschwellung, nachdem er ein Ei berührte.

Im Februar 2015 entwickelte der Patient zwei Stunden nach Gabe von 20 mg Propofol (Körpergewicht 14,5 kg) erneut periorale und periorbitale Schwellungen ohne Beeinträchtigung der Atemwege. Intraoperativ hatte er außerdem Flucloxacillin, Gentamicin, Atracurium, Fentanyl und Dexamethason erhalten. Zur Behandlung der Schwellung wurden 60 mg Hydrocortison und 3 mg Promethazine eingesetzt und innerhalb eines Tages ging die Schwellung komplett zurück. Interessanterweise hatte der Patient neun vorherige Operationen mit Propofolgabe ohne eine Reaktion überstanden. Seit der Reaktion auf die TPN im Juni 2014, war dies jedoch die erste Propofolgabe. In nachfolgenden Anästhesien wurde auf eine Propofolgabe verzichtet. Einen Monat nach dieser Reaktion stellte sich der Patient zum ersten Mal in der immunologischen Klinik des PMH vor. Ein Skin Prick Test für Ei und Intralipid wurde durchgeführt. Im IgE Test zeigte sich ein moderates Ergebnis für Eiweiß (0,93 kU/l).

Datum	Eiweiß	Eigelb	Intralipid	Propofol
10.03.2015	5 mmx4 mm	3 mmx3 mm	Negativ	-

Tab. 8 SPT Ergebnisse Patient 1

Da Intralipid kein Standardallergen für einen SPT darstellt, schließt das negative Testergebnis eine Reaktion nicht aus.

Zwei Nächte vor der die Reaktion auslösenden Propofolgabe hatte der Patient erneut eine TPN mit Intralipid erhalten und auch hierauf erneut mit periorbitalen Schwellungen reagiert, sodass die Infusion gestoppt werden musste. Da der Patient kurz darauf Propofol erhielt und ähnliche Symptome entwickelte, ist eine allergische Genese nicht auszuschließen.

Durch die intraoperative Gabe von Steroiden zur Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen, wurden die Symptome eventuell verzögert und traten deshalb erst zwei Stunden später auf. Nach der für DHRs modifizierten Einteilung ist dies am ehesten einer milden Typ I Sofortreaktion zuzuordnen.

Patient 2

Der zweite Patient mit einer möglichen allergischen Reaktion war zum Zeitpunkt der Operation (Februar 2008) acht Jahre alt und bereits in immunologischer Betreuung. Neben einer Ei- und Erdnussallergie, waren außerdem eine Fisch- und Gräserallergie bekannt.

Intraoperativ wurden 200 mg Propofol (41,8 kg Körpergewicht), Dexamethason, Fentanyl, Atracurium und Paracoxib verabreicht. Im Aufwachraum sank die Sauerstoffsättigung auf 90 % und der Patient entwickelte ein pfeifendes Atemgeräusch. Es wurden 2,5 mg Salbutamol inhalativ verabreicht. Eine zweite Salbutamol Dosis war notwendig, da vorerst keine Besserung auftrat.

Der Patient leidet nicht nur an diversen Nahrungsmittelallergien, sondern außerdem auch an Asthma, atopischer Dermatitis und Rhinokonjunktivitis. Bei vorherigen Expositionen mit Ei oder Erdnuss, hatte er mit einem Angioödem reagiert.

Datum SPT	Eiweiß	Eigelb	Erdnuss
06.08.2008	11 mm x10 mm	-	11 mm x7 mm

Tab. 9 SPT Ergebnisse Patient 2

Dieser Patient ist mit seinen multiplen Allergien und atopischen Erkrankungen ein hochgradiger Risikopatient für Komplikationen und allergische Reaktionen. Als Ursache der aufgetretenen Beschwerden kommen sowohl eine Reizung der Atemwege durch die Intubation als auch eine allergische Genese in Frage, welche

dann auf Grund der respiratorischen Beeinträchtigung als schwerwiegende Typ I Sofortreaktion gewertet werden müsste.

3.5.2 Fallberichte der Patienten mit Reaktionen eher nicht- allergischer Genese (vgl. auch Anhang, Tab. 12)

Patient 3

Ein zum Zeitpunkt der Operation fünf Jahre altes Mädchen mit bekannter Eiallergie und vier vorherigen, ereignisfreien Anästhesien mit Propofol reagierte nach einer Propofoldosis von 30 mg bei 23 kg Körpergewicht im Aufwachraum mit Tachykardie (154 bpm). Schmerzen wurden verneint, sie wirkte „aufgewühlt“. Außerdem war bei ihr zu diesem Zeitpunkt eine Sepsis bekannt. Beides, Aufregung und die Sepsis sind eher als Ursache der Tachykardie anzusehen als eine allergische Reaktion.

Patient 4

In einem anderen erdnuss- und ei-allergischen Patienten trat direkt nach der Extubation Stridor auf. Laut Anästhesiebericht war dies aber bereits nach jeder vorherigen Extubation aufgetreten und wahrscheinlich eine Folge der mechanischen Reizung auf Grund des Tubus und keine allergische Reaktion. Gestützt wird diese Einschätzung von der Tatsache, dass drei vorherige und eine spätere Anästhesie mit Propofol ereignislos verlaufen waren. Bei dieser Operation hatte der Patient insgesamt 20 mg Propofol zur Aufrechterhaltung der Anästhesie bei einem Körpergewicht von 9 kg erhalten.

Patient 5

Ein weiterer Patient entwickelte nach der Extubation Schwierigkeiten mit der Atmung, jedoch ohne einen begleitenden Abfall in der Sauerstoffsättigung. Wichtig ist in diesem Fall außerdem, dass der Patient ein bekanntes Asthma hatte und aktuell unter einem respiratorischen Infekt litt. Eine Propofoldosis von 90 mg bei 13,6 kg Körpergewicht wurde intraoperativ verabreicht. Auch bei dieser Reaktion scheint es unwahrscheinlich, dass es sich um eine allergische Reaktion handelt, da erneute Propofolgaben ereignisfrei verliefen und somit der Atemwegsinfekt am ehesten ursächlich gewesen zu sein scheint.

Patient 6

Dieser Patient mit Eiallergie entwickelte zwei komplett unterschiedliche Symptome in zwei verschiedenen Anästhesien. Die erste Reaktion ereignete sich nach zwei vorausgegangenen, ereignisfreien Operationen mit Propofolgaben. Nach der Anästhesie mit 70 mg Propofol (Körpergewicht 14,5 kg) entwickelte der Patient ein generalisiertes Erythem, welches mit Promethazine behandelt wurde. Zuvor hatte der Patient eine Thrombozyteninfusion erhalten. Eine Reaktion auf diese scheint wahrscheinlicher, zumal er im folgenden Jahr vier weitere Prozeduren mit Propofol problemlos vertragen konnte.

Lediglich nachfolgend einer späteren Anästhesie trat ein trockener Husten auf, der jedoch zu keinem Einfluss auf die Sauerstoffsättigung führte und nicht behandlungsbedürftig wurde. Auch hier ist eine allergische Reaktion unwahrscheinlich, da sonst mit Reaktionen bei jeder weiteren Exposition zu rechnen wären.

Patient 7

Nach drei CT/Bronchoskopien trat in diesem Erdnuss-allergischen Patienten jeweils Husten auf. Da bei dieser Prozedur sterile Kochsalzlösung für die Bronchoalveoläre Lavage (BAL) verwendet wird, ist anschließendes reflektorisches Husten sehr wahrscheinlich. Die Propofoldosen lagen bei 4 mg/kg, 5,3 mg/kg und 10 mg/kg Körpergewicht. Der Patient hatte außerdem weitere 17 Anästhesien, davon 9 spätere unter Verwendung von Propofol ohne eine Reaktion zu zeigen. Eine Propofolallergie ist somit nicht wahrscheinlich.

Patient 8

In einem Patienten mit vermutlich bereits ausgewachsener Eiallergie trat ebenfalls Husten auf. Während der Adenotonsillektomie waren 100 mg Propofol (20 kg Körpergewicht), sowie anschließend Dexamethason verabreicht worden, um eine Schwellung des Operationsgebiets zu vermeiden. Loratidine wurde als Anti-Histaminikum wahrscheinlich vorsorglich verabreicht. Der Husten ist vermutlich auf zwei Endotrachealintubationsversuche zurückzuführen, die eine mechanische Irritation nach sich zogen. Die Tatsache, dass der Patient zwei spätere Anästhesien mit Propofol ereignisfrei überstand, spricht außerdem gegen eine allergische Reaktion.

Patient 9

Ein Patient mit Ei- und Erdnussallergie entwickelte ein lokales Erythem im Bereich des Operationsgebiets, in dem mit Betadine® (Povidone-iodine) desinfiziert worden war. Dies und die Tatsache, dass fünf weitere Propofolgaben für andere Prozeduren keine Reaktion hervorriefen, lässt eher eine Reaktion auf das Antiseptikum vermuten als eine allergische Reaktion auf die verabreichte Propofolmenge von 20 mg (10,7 kg Körpergewicht).

Patient 10

In einem Kind mit Eiallergie und Schlafapnoe zeigten sich Sauerstoffentsättigungen bis zu 85 % während es im Aufwachraum schlief. Auch hier ist die genannte Grunderkrankung als Ursache wahrscheinlicher als die intraoperative Gabe von 45 mg Propofol (12,95 kg Körpergewicht). Dies wird des Weiteren gestützt durch die reaktionsfreie Propofolgabe in fünf folgenden Anästhesien.

4 Diskussion

4.1 Fragestellung 1: Reaktionsrate

Die erste Fragestellung, die mit dieser Arbeit geklärt werden sollte, lautete ob in der Studienpopulation Ei-, Soja-, Erdnuss- oder anderer Hülsenfrucht-allergischer Kinder allergische Reaktionen auf Propofol auftreten.

In 13 von 648 (2,0 %) Anästhesien traten Reaktionen auf in denen ein allergischer Mechanismus nicht ausgeschlossen werden konnte. Für 11 dieser Reaktionen scheinen andere Erklärungen jedoch wahrscheinlicher als eine allergische Reaktion. Lediglich bei zwei Patienten ist eine allergische Komponente eher denkbar, wobei nicht endgültig davon ausgegangen werden kann, dass die Ei- bzw. Sojakomponente tatsächlich ursächlich für die Reaktion war. Auf Grund dieser geringen Reaktionsrate lassen sich keine Risikofaktoren für eine mögliche Reaktion ableiten.

Diese Ergebnisse sind konkordant zu den eingangs erwähnten kleineren Studien. Auch hier traten Reaktionen auf, die jedoch zumeist nicht als allergische Reaktionen auf Propofol bewertet wurden (s. Anhang, Tab. 13).

In einer Studie mit 28 Ei-allergischen Kindern, die 43mal Propofol erhalten hatten, reagierte ein Kind (2,3 %) mit Urtikaria und generalisiertem Erythem. Obwohl dies nicht als anaphylaktische Reaktion zu werten ist, wurde trotzdem Adrenalin verabreicht. Im SPT zeigte sich eine positive Reaktion (3 mm) auf Propofol. Aus der Vorgeschichte waren eine anaphylaktische Reaktion auf Ei sowie positive SPT Ergebnisse für Erdnuss und Soja bekannt. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Propofolgabe in Kindern mit Eiallergie ohne Anaphylaxie in der Vorgeschichte sicher sei (Murphy et al. 2011).

Eine andere Arbeit zu 64 Anästhesien, in denen Propofol in Kindern mit Ei- oder Sojaallergie verwendet wurde, zeigte eine Komplikationsrate von 3,1 %. Zwei Kinder reagierten mit Übelkeit und Erbrechen bzw. respiratorischen Schwierigkeiten (Mehta et al. 2017).

In der bis dahin größten Studie wurden die Patientenakten von 131 Kindern mit 149 Operationen ausgewertet. In den 76 Prozeduren in 55 Kindern, bei denen die Krankenakten vollständig vorlagen, traten 13 Reaktionen auf, von denen keine als allergische Reaktion auf Propofol in Betracht gezogen wurde. Folglich scheint die Verwendung von Propofol in Kindern mit Ei- und/oder Sojaallergie sicher zu sein

(Wiskin et al. 2015).

Zwei Arbeiten zur Sicherheit der Propofolgabe in Erwachsenen mit Ei, Soja oder Erdnussallergie zeigten, dass auch in diesem Patientenkollektiv kein erhöhtes Risiko für Reaktionen zu bestehen scheint. In einem von 52 Patienten mit 404 Propofolexpositionen trat ein Bronchospasmus auf. Im SPT reagierte der Patient jedoch nicht auf Propofol (Molina-Infante et al. 2014).

In einer größeren dänischen Studie an 99 Patienten wurde keine relevante Reaktion auf Propofol berichtet bzw. keiner der Patienten mit Reaktionen auf Propofol berichtete eine Allergie auf Soja, Ei oder Erdnuss (Asserhøj et al. 2015).

Mit unserer im Vergleich zu den bisherigen Studien sehr viel größeren Fallzahl und als erste pädiatrische Studie zu der Reaktionshäufigkeit von Kindern mit Erdnussallergie, können wir zusammenfassend schlussfolgern, dass die Verwendung von Propofol in Kindern mit Ei-, Soja oder Erdnussallergie in den meisten Fällen sicher zu sein scheint. Unter Berücksichtigung der nur sehr geringen Fallzahl anderer Hülsenfruchtallergien, soll an dieser Stelle nochmals erwähnt werden, dass keiner dieser Patienten eine Reaktion auf Propofol zeigte.

4.2 Fragestellung 2: Vergleich der Reaktionshäufigkeiten

Außerdem sollte untersucht werden, ob die Reaktionsrate während einer Anästhesie mit Propofol in der Studienpopulation von Kindern mit Allergien höher ist als in einer Kontrollgruppe ohne bekannte Allergien.

Die Reaktionsrate in der Studiengruppe war mit 2,0 % (13 von 648 Anästhesien) geringer als in der Kontrollgruppe mit 13,9 % (124 von 892 Anästhesien). Dies ist unter anderem dadurch zu erklären, dass die Kontrollgruppe bereits in anderen Studien miteingeschlossen war und somit vermutlich die Dokumentation von Symptomen wie Husten deutlich häufiger war, da explizit im Studienprotokoll danach gefragt wurde. Häufig war außerdem ein vorangegangener Atemwegsinfekt dokumentiert. Es wurden außerdem Telefongespräche mit den Eltern am nächsten Tag geführt und hier häufig Erbrechen berichtet, eine typische Folge einer Anästhesie (PONV). Diese Information wurde in der Studiengruppe nicht erhoben. Die niedrige Behandlungsrate der Symptome in der Kontrollgruppe spricht außerdem für eher milde Symptome.

Im Vergleich zu bisher erhobenen Daten zu der Rate anaphylaktischer Reaktionen auf Propofol (1:60 000 (Hepner und Castells 2003)), wird die Vermutung bestärkt, dass hier auf Grund expliziter Nachfrage übermäßig viele Reaktionen dokumentiert wurden. Dennoch ist die Rate potentiell allergischer Reaktionen auf Propofol in beiden Studienpopulationen höher als für die Allgemeinbevölkerung beschrieben.

Hinsichtlich weiterer Kennzeichen, wie dem Alter, der Anästhesiedauer und Aufenthaltsdauer im Aufwachraum war die Kontrollgruppe vergleichbar zu der Studiengruppe (vgl. Abschnitt 3.2, Tab. 4). Interessanterweise wurden in der Kontrollgruppe geringere Propofoldosen (Median 2,4 mg/ kg Körpergewicht) verabreicht als in der Studiengruppe (Median 4,0 mg/kg Körpergewicht). Trotz der eher im oberen Bereich bzw. über der empfohlenen Dosierung (vgl. Abschnitt 1.2.3) liegenden Propofolmengen, war die Reaktionsrate in der Studienkohorte geringer.

Ursächlich für allergische Reaktionen auf Propofol in der Kontrollgruppe ohne bekannte Allergien könnte die Isopropyl- oder Phenolgruppe in Propofol sein. Dies wird gestützt durch 11 Fallberichte von insgesamt 24 Patienten ohne dokumentierte Nahrungsmittelallergie (Briggs et al. 1982; Ducart et al. 2000; Hattori et al. 2003; Inal et al. 2008; Koul et al. 2011; Laxenaire et al. 1988; Laxenaire et al. 1992; Leon-Casasola et al. 1992; McHale und Konieczko 1992; Tai et al. 2003; Tsai et al. 2001). Laxenaire et al. untersuchten 14 Patienten nachdem sie lebensbedrohliche Reaktionen nach Propofolgabe entwickelten (Laxenaire et al. 1992). Es wurden ein SPT und ein Intradermaltest durchgeführt, in denen 13 Patienten mindestens ein positives Testergebnis hatten. Vier dieser 13 Patienten wurden außerdem für Intralipid getestet, die Soja- und Ei enthaltende Propofolkomponente und reagierten nicht. Es wurde geschlussfolgert, dass vermutlich die Isopropyl- oder Phenolgruppe ursächlich war. Dass die Nahrungsmittelkomponente also wahrscheinlich nicht ursächlich ist, wird weiterhin dadurch unterstützt, dass neun Patienten bekannte Allergien auf andere Medikamente hatten und die Phenol- bzw. Isopropylgruppe auch in vielen Medikamenten und auch Kosmetika vorkommt, sodass hierdurch eine Sensibilisierung erfolgt sein könnte (Laxenaire et al. 1992).

In lediglich einem anderen Fallbericht wird berichtet, dass auf verschiedene Propofolkomponenten getestet wurde. Auch hier wurde eine Sensibilisierung auf die Phenolgruppe nachgewiesen (Leon-Casasola et al. 1992).

In Zusammenschau dieser Fallberichte und der höheren Reaktionsrate in unserer Vergleichsgruppe zeigt sich, dass bei Vorliegen einer Nahrungsmittelallergie das Risiko für eine Reaktion bei Propofolgabe nicht klinisch relevant erhöht zu sein scheint.

4.3 Eilecithin und Sojaöl in Propofol als mögliche Allergene

4.3.1 Fallberichte von Reaktionen auf Propofol in Patienten mit Ei- oder Sojaallergie

Derzeit beschreiben fünf Fallberichte Reaktionen nach Propofolgabe in Patienten mit Allergien auf Ei, Soja oder Erdnuss.

Ein vier Jahre altes Kind reagierte mit einem Bronchospasmus, Sauerstoffentsättigung, Bradykardie und Hypotonie auf die Propofolgabe. Eine Vorgeschichte mit mehreren Nahrungsmittelallergien, unter anderem Ei und Sojaallergie sowie atopischer Dermatitis und Asthma ist bekannt. Auf Grund schneller Erholung innerhalb weniger Minuten nach dem Ereignis, wird seitens der Autoren eher von einem Asthmaanfall ausgegangen (Tashkandi 2010).

In einem anderen Artikel wird der Fall eines 14 Monate alten Jungen mit bekannter Erdnussöl- und Eiallergie beschrieben, der eine Tachykardie und Hypotonie nach Propofolgabe entwickelte. Die Autoren warnen vor der Gabe von Propofol oder anderen Medikamenten mit Eilecithin oder Sojaöl in Patienten mit Nahrungsmittelallergien (Hofer et al. 2003). Das Auftreten einer Hypotonie ist jedoch eine bekannte Nebenwirkung nach Propofoladministration (B. Braun Melsungen AG 2017)

Ein dritter Bericht beschreibt das Auftreten eines Bronchospasmus in einem Kind mit Asthma und Erdnussallergie. Auch hier empfehlen die Autoren auf die Verwendung von Propofol bei Kindern mit Erdnussallergie zu verzichten (Fontaine et al. 2011). Dies steht in Kontrast zu den Ergebnissen einer Studie von von Ungern-Sternberg et al., die ergab, dass bei respiratorisch vorerkrankten Kindern eine Anästhesie mit Propofol zu präferieren ist (Ungern-Sternberg et al. 2010).

In einem Erwachsenen mit Sensibilisierung auf Soja wurde, nachdem während der Anästhesie ein Bronchospasmus aufgetreten war, auch eine IgE abhängige Allergie auf Propofol nachgewiesen. Interessanterweise zeigte sich im SPT jedoch ein negatives Ergebnis für Sojaöl und Eilecithin (Richard et al. 2016). Somit scheint auch

in diesem Fall eher die Isopropyl- oder Phenolgruppe die Reaktion ausgelöst zu haben. Die Autoren eines Fallberichts über eine 74 Jährige Frau, die ein oropharyngeales Ödem und einen Bronchospasmus nach dritter Propofolgabe ihres Lebens entwickelte, schlussfolgerten, dass die Sojakomponente ursächlich sei, da sie im SPT sowohl auf Propofol als auch auf Intralipid positiv bzw. auf die Phenolgruppe negativ reagierte und über eine bekannte Sojaallergie berichtete (You et al. 2012). Da die Sojaallergie allerdings auch zum Zeitpunkt der ersten beiden Propofolgaben bestand, scheint es unwahrscheinlich, dass es nur bei der dritten Exposition zu einer Reaktion kam.

4.3.2 Das allergene Reaktionspotenzial von Eilecithin und Sojaöl

Im Folgenden sollen Eilecithin und Sojaöl hinsichtlich ihres allergenen Reaktionspotentials bewertet werden.

Es gilt als wahrscheinlich, dass Eilecithin unproblematisch für Ei-allergische Patienten ist (Bradley et al. 2008). Es ist Teil des Eigelbs (Palacios und Wang 2005); jedoch wurden die meisten Eiallergene in Eiweiß nachgewiesen. In dieser Studie hatten 139 Patienten einen positiven Skin Prick Test und 23 Patienten ein positives IgE Level für Eigelb. Keiner dieser Patienten hatte eine schwerwiegende Reaktion auf Propofol. Das bedeutet, dass selbst in der Gruppe der Ei-allergischen Kinder, die auch auf Eigelb allergisch waren, Propofol keine lebensbedrohliche allergische Reaktion hervorrief.

Die Sojakomponente besteht aus raffiniertem Sojaöl. Es ist wahrscheinlich, dass die Proteine durch den Aufarbeitungsprozess verloren gehen und in der Propofolemulsion keine bzw. kaum allergene Partikel mehr enthalten sind (Bradley et al. 2008).

Des Weiteren stellt sich die Frage, ob die in dieser Studie verabreichten Propofoldosen überhaupt ausreichend hohe Allergenmengen enthielten, um eine allergische Reaktion auslösen zu können. Die geringste in der Literatur beschriebene Dosis, die in einer oralen Provokation eine Reaktion auslöste beträgt 200 µg Eiprotein (Morisset et al. 2003) und 0,3 mg Sojaprotein (Bindslev-Jensen et al. 2002). Die höchste Propofoldosis in dieser Studie lag bei fast 1500 mg Propofol. Da in 1 ml Propofolemulsion 12 mg Eilecithin enthalten sind, bedeutet dies, dass in 150 ml Propofolemulsion 1800 mg Eilecithin enthalten sind. Die Kontaminationsrate mit

Eiprotein beträgt jedoch nur 0,005 % (Martín-Hernández et al. 2005; Murphy et al. 2011), sodass der Patient 0,09 mg (90 µg) Eiprotein erhalten hat. Pro Milliliter Propofolemulsion sind außerdem 10 % raffiniertes Sojaöl enthalten (Heck und Fresenius 2015). Der Patient hat demnach 15 ml Sojaöl verabreicht bekommen. Da 1 ml Öl jedoch nur 0,32 µg Protein enthält (Errahali et al. 2002) reduziert sich die Menge an Sojaprotein auf 4,8 µg (0,0048 mg). Damit liegen sowohl die Menge an Eiprotein als auch Sojaprotein weit unter der geringsten in einer OFC ausreichenden Proteinmenge. Zu bedenken ist hier allerdings, dass die Verabreichung in unserer Studie intravenös erfolgte und eine geringere Dosis im Vergleich zu der bei einer OFC gemessenen Menge ausreichend sein könnte um eine allergische Reaktion zu triggern. Es ist dennoch sehr unwahrscheinlich, dass die verabreichte Proteinmenge ausreichend wäre um eine allergische Reaktion hervorzurufen.

Ähnliche Bedenken gibt es außerdem zur Verabreichung von Grippeimpfstoffen bei Patienten mit Eiallergie. In Inluvac Tetra beispielsweise können auf Grund des Herstellungsprozesses Spuren von Ei in Form von Ovalbumin und Hühnereiweiß enthalten sein (Mylan Healthcare GmbH 2018). Die tatsächliche Ovalbuminmenge pro Impfdosis beträgt allerdings nur 0,15 ng (Turner et al. 2015), sodass eine Impfung bei Patienten mit leichten allergischen Symptomen als unbedenklich eingestuft. Nur bei schweren Symptomen wie z. B. einer Anaphylaxie in der Vorgeschichte ist die Indikation strenger zu stellen und die Impfung sollte ggf. unter Überwachung erfolgen (Robert Koch Institut 2017).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die Allergenmenge in Eilecithin und Sojaöl in Propofol vermutlich nicht ausreichend ist um eine allergische Reaktion bei Patienten mit Nahrungsmittelallergien auf Ei, Soja, Erdnuss oder andere Hülsenfrüchte auszulösen.

4.4 Limitationen

Diese Studie wurde durch eine geringe Fallzahl an Patienten mit Allergien auf Hülsenfrüchte wie Bohnen etc. begrenzt. Es ist dennoch die bisher einzige Studie in Bezug auf diese Allergien und in keinem der 12 Patienten mit Allergie auf andere Hülsenfrüchte als Erdnuss trat eine Reaktion auf.

Auf Grund des retrospektiven Designs dieser Studie wurde ein positives Testergebnis mit dem Vorliegen einer Allergie gleichgesetzt, obwohl bekannt ist, dass die Spezifität gering ist. Da diese Patienten aber zum Großteil in jahrelanger immunologischer Betreuung waren, 75,4 % außerdem typische Symptome einer Allergie beschrieben und die Tests auch in Folgeuntersuchungen positiv waren, ist davon auszugehen, dass tatsächlich eine Allergie vorliegt, auch wenn keine orale Provokationstestung durchgeführt wurde.

Da ein Großteil der Kinder ihre Eiallergie auswächst und auch ein Teil der Erdnussallergischen Kinder ihre klinische Reaktivität verliert, ist es möglich, dass Patienten zwischen dem letzten Testergebnis und der Propofolgabe ihre Allergie ausgewachsen haben. In 191 von 648 Prozeduren lag das letzte positive Testergebnis jedoch nicht länger als 12 Monate zurück, sodass für diese Prozeduren eine klinische Reaktivität zum Zeitpunkt der Propofolexposition anzunehmen ist.

In vielen Fällen wurden Steroide in geringen Dosierungen zur Prophylaxe postoperativer Übelkeit und Erbrechen eingesetzt. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass dies zu einer vollständigen Maskierung allergischer Symptome geführt haben könnte (Manfredi et al. 2013).

Die Bewertung erfolgte auf Grund von handschriftlichen Vermerken und für die identifizierten Reaktionen, bei denen auf Grundlage der beschriebenen Symptome eine allergische Genese nicht auszuschließen war, wurden keine zusätzlichen Tests durchgeführt um eine Reaktion auf Propofol auszuschließen. Dies ist aber nach den Empfehlungen für DHR auch nicht unbedingt notwendig (Demoly et al. 2014).

5 Zusammenfassung

Propofol ist ein weit verbreitetes intravenöses Narkotikum in dessen Emulsion Bestandteile von Ei-Lecithin und Soja nachweisbar sind. Um möglichen Reaktionen auf diese Nahrungsmittelbestandteile vorzubeugen, stellen Allergien auf Soja, Ei und auf Grund von potentieller Kreuzreaktivität auch auf Erdnuss derzeit eine Kontraindikation für die Verwendung von Propofol dar (Fresenius Kabi Australia Pty Limited 2018). Die zunehmende Prävalenz von Nahrungsmittelallergien wird immer häufiger zu der Abwägung zwischen Vorteilen einer Anästhesie mit Propofol gegenüber der möglichen Komplikation einer allergischen Reaktion führen. Ziel dieser Studie war es, anhand einer retrospektiven Datenauswertung herauszufinden, ob Patienten mit bekannter Ei, Soja, Erdnuss oder anderer Hülsenfruchtallergie mit allergischen Reaktionen auf eine Propofolgabe reagierten. Die ermittelte Rate an Reaktionen sollte anschließend mit der Rate an Reaktionen in einer Kontrollgruppe von Kindern ohne bekannte Allergie verglichen werden.

Es wurden aus der immunologischen Datenbank des Princess Margaret Hospital, Perth, Western Australia 2608 Patienten mit mindestens einer der relevanten Allergien identifiziert. Von diesen hatten 383 eine Operation vor dem 18. Lebensjahr und wurden somit in die Studie eingeschlossen und sämtliche Patientenakten zur Durchsicht angefordert. Es wurden sowohl zur immunologischen Vorgeschichte Daten erhoben als auch sämtliche Anästhesieprotokolle auf die Verwendung von Propofol (304 Patienten, 648 Anästhesien) geprüft und in eine Onlinedatenbank eingetragen. Als Zeichen einer allergischen Reaktion wurden respiratorische, kardiovaskuläre, kutane oder gastrointestinale Symptome sowie eine Schwellung oder Angioödem gewertet. Eine Kontrollgruppe von Kindern ohne Allergien wurde aus den Studienprotokollen anderer Studien des anästhesiologischen Studienteams generiert. Es wurden nur Patienten ohne jeglichen Allergievermerk und bei Verwendung von Propofol zur Narkose eingeschlossen.

In der Studiengruppe wurde bei 13 Anästhesien eines der Kriterien erfüllt, sodass diese näher betrachtet wurden. Dabei ergab sich, dass bei 11 Reaktionen eine nicht-allergische Ursache wahrscheinlicher ist (s. Anhang, Tab 12). In zwei Patienten konnte eine allergische Reaktion nicht ausgeschlossen werden. Es konnte jedoch bis zum jetzigen Zeitpunkt keine weitere Testung durchgeführt werden um zu ermitteln ob die Reaktion tatsächlich auf Propofol und dann auch auf die Ei- bzw. Sojakomponente

zurückzuführen war. Auf Grund der geringen Reaktionsrate lässt sich kein Risikofaktor für eine Reaktion auf Propofol ermitteln.

In der Kontrollgruppe war die Reaktionsrate deutlich höher (124/892). Dies unterstreicht, dass Reaktionen auf eine Anästhesie häufig, aber meist mild sind. Da es sich bei dieser Gruppe zusätzlich um vor allem in respiratorische Studien eingeschlossene Patienten handelte, ist davon auszugehen, dass auf entsprechende Symptome besonders geachtet wurde und sie häufiger dokumentiert wurden. Unterstützt wurden unsere Ergebnisse durch ähnliche Schlussfolgerungen fünf kleinerer Studien (Asserhøj et al. 2015; Mehta et al. 2017; Molina-Infante et al. 2014; Murphy et al. 2011; Wiskin et al. 2015). Auch die Fallberichte von Patienten ohne Nahrungsmittelallergie, die dennoch auf Propofol reagierten, lassen eher den Schluss zu, dass Reaktionen zumeist auf die Isopropyl- oder Phenolgruppe in Propofol als auf die Eilecithin- oder Sojakomponente zurückzuführen sind (Laxenaire et al. 1992). Es lässt sich also zusammenfassend sagen, dass eine Propofolgabe in Kindern mit Ei-, Soja-, Erdnuss- oder Hülsenfruchtallergie sicher zu sein scheint.

6 Literaturverzeichnis

Abrams, E. M.; Gerstner, T. V. (2015): Allergy to cooked, but not raw, peas: a case series and review. In: *Allergy Asthma Clin Immunol*, 1, S. 10.

Allergy&Anaphylaxis Australia (2017): Soy allergy. Online verfügbar unter <https://allergyfacts.org.au/allergy-anaphylaxis/food-allergens/soy>, zuletzt geprüft am 05.03.2020.

ASCIA (2006): Skin prick testing for the diagnosis of allergic disease. A manual for practitioners. Hg. v. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA). Online verfügbar unter https://www.allergy.org.au/images/stories/pospapers/ASCIA_SPT_Manual_March_2016.pdf, zuletzt aktualisiert am 2016, zuletzt geprüft am 05.03.2020.

Asserhøj, L. L.; Mosbech, H.; Krøigaard, M.; Garvey, L. H. (2015): No evidence for contraindications to the use of propofol in adults allergic to egg, soy or peanut. In: *Br J Anaesth*, 1, S. 77–82.

B. Braun Melsungen AG (2017): Fachinformation. Propofol-Lipuro 10mg/ml.

Baxter Holding B.V (2018): Fachinformation. Propofol Claris 1%.

Bernhisel-Broadbent, J.; Sampson, H. A. (1989): Cross-allergenicity in the legume botanical family in children with food hypersensitivity. In: *J Allergy Clin Immunol*, 2 Pt 1, S. 435–440.

Biedermann, T.; Heppt, W.; Renz, H.; Röcken, M. (Hg.) (2016): Allergologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Bindslev-Jensen, C.; Briggs, D.; Osterballe, M. (2002): Can we determine a threshold level for allergenic foods by statistical analysis of published data in the literature? In: *Allergy*, 8, S. 741–746.

Bradley, A. E. D.; Tober, K. E. S.; Brown, R. E. (2008): Use of propofol in patients with food allergies. In: *Anaesthesia*, 4, S. 439.

Briggs, L. P.; Clarke, R. S.; Watkins, J. (1982): An adverse reaction to the administration of disoprofol (Diprivan). In: *Anaesthesia*, 11, S. 1099–1101.

Bublin, M.; Breiteneder, H. (2014): Cross-reactivity of peanut allergens. In: *Curr Allergy Asthma Rep*, 4, S. 426.

Cabanillas, B.; Jappe, U.; Novak, N. (2018): Allergy to Peanut, Soybean, and Other Legumes: Recent Advances in Allergen Characterization, Stability to Processing and IgE Cross-Reactivity. In: *Mol Nutr Food Res*, 1.

Demoly, P.; Adkinson, N. F.; Brockow, K.; Castells, M.; Chiriac, A. M.; Greenberger, P. A. et al. (2014): International Consensus on drug allergy. In: *Allergy*, 4, S. 420–437.

Drake-Brockman, T. F. E.; Ramgolam, A.; Zhang, G.; Hall, Graham L.; Ungern-Sternberg, B. vonS. (2017): The effect of endotracheal tubes versus laryngeal mask airways on perioperative respiratory adverse events in infants: a randomised controlled trial. In: *Lancet*, 10070, S. 701–708.

- Ducart, A. R.; Watremez, C.; Louagie, Y. A.; Collard, E. L.; Broka, S. M.; Joucken, K. L. (2000): Propofol-induced anaphylactoid reaction during anesthesia for cardiac surgery. In: *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2, S. 200–201.
- Errahali, Y.; Morisset, M.; Moneret-Vautrin, D.-A.; Kanny, G.; Metche, M.; Nicolas, J.-P.; Frémont, S. (2002): Allergen in soy oils. In: *Allergy*, 7, S. 648–649.
- Fontaine, M.; Dubost, J.; Bienvenu, F.; Ferrenq Dubost, R.; Proton, G.; Piriou, V. (2011): Severe bronchospasm using Diprivan(R) in a patient allergic to peanut and birch. In: *Ann Fr Anaesth Reanim.*, 2, S. 147–149.
- Fresenius Kabi Australia Pty Limited (2018): Australian product information. Fresofol 1% (Propofol).
- Fresenius Kabi Deutschland GmbH (2018): Fachinformation. Propofol 1% (10mg/1ml) MCT Fresenius.
- Gurkan, Y.; Kilickan, L.; Toker, K. (1999): Propofol-nitrous oxide versus sevoflurane-nitrous oxide for strabismus surgery in children. In: *Paediatr Anaesth*, 6, S. 495–499.
- Hannallah, R. S.; Britton, J. T.; Schafer, P. G.; Patel, R. I.; Norden, J. M. (1994): Propofol anaesthesia in paediatric ambulatory patients: a comparison with thiopentone and halothane. In: *Can J Anaesth*, 1, S. 12–18.
- Harper, N.J.N.; Cook, T. M.; Garcez, T.; Farmer, L.; Floss, K.; Marinho, S. et al. (2018): Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). In: *Br J Anaesth*, 1, S. 159–171.
- Hattori, J.; Fujimura, N.; Kanaya, N.; Okazaki, K.; Namiki, A. (2003): Bronchospasm Induced by Propofol in a Patient with Sick House Syndrome. In: *Anesth Analg*, 1, S. 163–164.
- Heck, M.; Fresenius, M. (Hg.) (2015): Klinikmanual Anästhesie. 2. Aufl.: Springer-Verlag.
- Hepner, D. L.; Castells, M. C. (2003): Anaphylaxis During the Perioperative Period. In: *Anesth Analg*, 5, S. 1381–1395.
- Hofer, K. N.; McCarthy, M. W.; Buck, M. L.; Hendrick, A. E. (2003): Possible anaphylaxis after propofol in a child with food allergy. In: *Ann Pharmacother*, 3, S. 398–401.
- Inal, M. T.; Memis, D.; Vatan, I.; Cakir, U.; Yildiz, B. (2008): Late-onset pulmonary edema due to propofol. In: *Acta Anaesthesiol Scand.*, 7, S. 1015–1017.
- Janeway, C. A. (JR.); Travers, P.; Walport, M. et al (Hg.) (2001): Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5. Aufl. New York: Garland Science.
- Kaufmann, S. (2014): Basiswissen Immunologie.: Springer. Berlin, Heidelberg.
- Kimura, K.; Adachi, M.; Kubo, K. (1999): Histamine release during the induction of anesthesia with propofol in allergic patients: a comparison with the induction of anesthesia using midazolam-ketamine. In: *Inflamm Res*, 11, S. 582–587.

Knezevic, B.; Sprigg, D.; Seet, J.; Trevenen, M.; Trubiano, J.; Smith, W. et al. (2016): The revolving door: antibiotic allergy labelling in a tertiary care centre. In: *Intern Med J*, 11, S. 1276–1283.

Koul, A.; Jain, R.; Sood, J. (2011): A critical incident report: Propofol triggered anaphylaxis. In: *Indian J Anaesth*, 5, S. 530–533.

Kovac, A. L. (2007): Management of postoperative nausea and vomiting in children. In: *Paediatr. Drugs*, 1, S. 47–69.

Kretz, F.-J.; Schäffer, J.; Terboven, T. (Hg.) (2016): Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Laxenaire, M. C.(a); Gueant, J. L.; Bermejo, E.; Mouton, C.; Navez, M. T. (1988): Anaphylactic shock due to propofol. In: *Lancet*, 8613, S. 739–740.

Laxenaire, M. C.(b); Mata-Bermejo, E.; Moneret-Vautrin, D. A.; Gueant, J. L. (1992): Life-threatening anaphylactoid reactions to propofol (Diprivan). In: *Anesthesiology*, 2, S. 275–280.

Leon-Casasola, O. deA.; Weiss, A.; Lema, M, J. (1992): Anaphylaxis due to Propofol. In: *Anesthesiology*, 2, S. 384–385.

Lin, J.; Bruni, F. M.; Fu, Zhiyan; M., Jennifer; B., Ludmilla; B., Attilio L. et al. (2012): A bioinformatics approach to identify patients with symptomatic peanut allergy using peptide microarray immunoassay. In: *J Allergy Clin Immunol*, 5, 1321-1328.e5.

Lucas, M.; Jeelall, Y.; Kavanagh, S.; Bundell, C.; Hew, M.; Wood, B. A. et al. (2016): B-cell small lymphocytic lymphoma associated with extremely high total IgE and cutaneous vasculitis. In: *J Allergy Clin Immunol Pract*, 3, S. 552–554.

Manfredi, G.; Pezzuto, F.; Balestrieri, A.; Lo Schiavo, M.; Montera, M. C.; Pio, A. et al. (2013): Perioperative anaphylactic risk score for risk-oriented premedication. In: *Transl Med UniSa*, S. 12–17.

Martín-Hernández, C.; Bénet, S.; Marvin-Guy, L. F. (2005): Characterization and Quantification of Proteins in Lecithins. In: *J. Agric. Food Chem.*, 22, S. 8607–8613.

McHale, S. P.; Konieczko, K. (1992): Anaphylactoid reaction to propofol. In: *Anaesthesia*, 10, S. 864–865.

Mehta, P.; Sundaram, S. S.; Furuta, G. T.; Pan, Z.; Atkins, D.; Markowitz, S. (2017): Propofol Use in Pediatric Patients With Food Allergy and Eosinophilic Esophagitis. In: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 4, S. 546–549.

Mertes, P. M.; Demoly, P.; Malinovsky, J. M. (2012): Hypersensitivity reactions in the anesthesia setting/allergic reactions to anesthetics. In: *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 4, S. 361–368.

Mertes, P. M.; Demoly, P.; Stenger, R. (2007): Perioperative Allergic Reactions. Hg. v. World Allergy Organization. Online verfügbar unter <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/allergy-to-anesthetic-agents>, zuletzt aktualisiert am 2019, zuletzt geprüft am 05.03.2020.

- Molina-Infante, J.; Arias, A.; Vara-Brenes, D.; Prados-Manzano, R.; Gonzalez-Cervera, J.; Alvarado-Arenas, M.; Lucendo, A. J. (2014): Propofol administration is safe in adult eosinophilic esophagitis patients sensitized to egg, soy, or peanut. In: *Allergy*, 3, S. 388–394.
- Morisset, M.; Moneret-Vautrin, D. A.; Kanny, G.; Guenard, L.; Beaudouin, E.; Flabbee, J.; Hatahet, R. (2003): Thresholds of clinical reactivity to milk, egg, peanut and sesame in immunoglobulin E-dependent allergies: evaluation by double-blind or single-blind placebo-controlled oral challenges. In: *Clin Exp Immunol*, 8, S. 1046–1051.
- Mullins, R. J.; Wainstein, B. K.; Barnes, E. H.; Liew, W. K.; Campbell, D. E. (2016): Increases in anaphylaxis fatalities in Australia from 1997 to 2013. In: *Clin Exp Allergy*, 8, S. 1099–1110.
- Muraro, A.; Roberts, G. (2014): EAACI Guidelines Food allergy and anaphylaxis. Unter Mitarbeit von I. Agache, C. Bindslev-Jensen, A. Clark, A. Dubois, S. Halken, K. Hoffmann-Sommergruber et al. Hg. v. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI).
- Murphy, A.; Campbell, D. E.; Baines, D.; Mehr, S. (2011): Allergic reactions to propofol in egg-allergic children. In: *Anesth Analg*, 1, S. 140–144.
- Mylan Healthcare GmbH (2018): Fachinformation. Influvac Tetra.
- Norred, C. L. (2012): Anesthetic-induced anaphylaxis. In: *AANA J*, 2, S. 129–140.
- Ortiz, A. C.; Atallah, A. N.; Matos, D.; da Silva, E. M. K. (2014): Intravenous versus inhalational anaesthesia for paediatric outpatient surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews. England.
- Osborne, N.; Koplin, J.; Martin, P. E.; Gurrin, L.C; Lowe, A.; Matheson, M. et al. (2011): Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. In: *J Allergy Clin Immunol*.
- Ott, H.; Kopp M.V.; Lange L. (2014): *Kinderallergologie in Klinik und Praxis*: Springer. Berlin, Heidelberg.
- Palacios, E. L.; Wang, T. (2005): Egg yolk lecithin fractionation and characterization. In: *Lipids*.
- Pawankar, R.; Holgate, S. T.; Canonica, G. W.; Lockey, R. F.; Blaiss, M. S. (Hg.) (2013): *WAO White Book on Allergy. 2013 Update*. World Allergy Organization.
- Peters, R. L.; Koplin, J. J.; Gurrin, L. C.; Dharmage, S. C.; Wake, M.; Ponsonby, A-L et al. (2017): The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. In: *J Allergy Clin Immunol*, 1, 145-153.e8.
- Ramgolam, A.; Hall, G. L.; Sommerfield, D.; Slevin, L.; Drake-Brockman, T. F. E.; Zhang, G.; Ungern-Sternberg, B. S. von (2017): Premedication with salbutamol prior to surgery does not decrease the risk of perioperative respiratory adverse events in school-aged children. In: *Br J Anaesth*, 1, S. 150–157.
- Ramgolam, A.; Hall, G. L.; Zhang, G.; Hegarty, M.; Ungern-Sternberg, B. S. von (2018a): Deep or awake removal of laryngeal mask airway in children at risk of

respiratory adverse events undergoing tonsillectomy-a randomised controlled trial. In: *Br J Anaesth*, 3, S. 571–580.

Ramgolam, A.; Hall, G. L.; Zhang, G.; Hegarty, M.; Ungern-Sternberg, B. von S. (2018c): Inhalational versus Intravenous Induction of Anesthesia in Children with a High Risk of Perioperative Respiratory Adverse Events: A Randomized Controlled Trial. In: *Anesthesiology*, 6, S. 1065–1074.

ratiopharm GmbH (2017): Fachinformation. Propofol-ratiopharm MCT 20mg/ml.

Richard, C.; Beaudouin, E.; Moneret-Vautrin, D. A.; Kohler, C.; Nguyen-Grosjean, V. M.; Jacquenet, S. (2016): Severe anaphylaxis to Propofol: first case of evidence of sensitization to soy oil. In: *Eur Ann Allergy Clin Immunol*, 3, S. 103–106.

Riedler, J.; Eder, W.; Oberfeld, G.; Schreuer, M. (2000): Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. In: *Clin Exp Allergy*, 2, S. 194–200.

Rink, L.; Kruse, A.; Haase, H. (2012): Immunologie für Einsteiger.: Spektrum Akademischer Verlag. Heidelberg.

Robert Koch Institut (2017): Was ist bei der Influenzaimpfung bei Patienten mit Hühnereiweißallergie zu beachten? Hg. v. RKI Robert Koch Institut. Online verfügbar unter https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/Influenza/faq_ges.html, zuletzt aktualisiert am 03.09.2019, zuletzt geprüft am 05.03.2020.

Roehr, C. C.; Edenharter, G.; Reimann, S.; Ehlers, I.; Worm, M.; Zuberbier, T.; Niggemann, B. (2004): Food allergy and non-allergic food hypersensitivity in children and adolescents. In: *Clin Exp Immunol*, 10, S. 1534–1541.

Salman, S.; Tang, E. K. Y.; Cheung, L. C.; Nguyen, M. N.; Sommerfield, D.; Slevin, L. et al. (2018): A novel, palatable paediatric oral formulation of midazolam: pharmacokinetics, tolerability, efficacy and safety. In: *Anaesthesia*, 12, S. 1469–1477.

Sampson, H. A. (2001): Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. In: *J Allergy Clin Immunol*, 5, S. 891–896.

Sasaki, M.; Koplin, J. J.; Dharmage, S. C.; Field, M. J.; Sawyer, S. M.; McWilliam, V. et al. (2018): Prevalence of clinic-defined food allergy in early adolescence: The SchoolNuts study. In: *J Allergy Clin Immunol*, 1, 391-398.e4.

Savage, J. H.; Kaeding, A. J.; Matsui, E. C.; Wood, Robert A. (2010): The natural history of soy allergy. In: *J Allergy Clin Immunol*, 3, S. 683–686.

Schäfer, T. (2008): Epidemiologie der Nahrungsmittelallergie in Europa. In: *Ernährung - Wissenschaft und Praxis*, 2, S. 4–9.

Schmitz, R.; Ellert, U.; Kalcklosch, M.; Dahm, S.; Thamm, M. (2013): Patterns of sensitization to inhalant and food allergens - findings from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents. In: *Int Arch Allergy Immunol*, 3, S. 263–270.

Skolnick, H. S.; Conover-Walker, M. K.; Koerner, C. B.; Sampson, H. A.; Burks, W.; Wood, R. A. (2001): The natural history of peanut allergy. In: *J Allergy Clin Immunol*, 2, S. 367–374.

Sommerfield, D.; Ungern-Sternberg, B. S. von (2019): The mask or the needle? Which induction should we go for? In: *Curr Opin Anaesthesiol.*, 3, S. 377–383.

Sommerfield, D. L.; Lucas, M.; Schilling, A.; Drake-Brockman, T. F. E.; Sommerfield, A.; Arnold, A.; Ungern-Sternberg, B. S. von (2019a): Propofol use in children with allergies to egg, peanut, soybean or other legumes. In: *Anaesthesia*, 74, S. 1252–1259.

Sommerfield, D. L.; Sommerfield, A.; Schilling, A.; Slevin, L.; Lucas, M.; Ungern-Sternberg, B. S. von (2019b): Allergy alerts - The incidence of parentally reported allergies in children presenting for general anaesthesia. In: *Paediatr Anaesth*, 2, S. 153–160.

Stellato, C.; Casolaro, V.; Ciccarelli, A.; Mastronardi, P.; Mazzarella, B.; Marone, G. (1991): General anaesthetics induce only histamine release selectively from human mast cells. In: *Br J Anaesth*, 6, S. 751–758.

Tai, YT.; Yao, CT.; Yang, YJ. (2003): Acute pulmonary edema after intravenous propofol sedation for endoscopy in a child. In: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 3, S. 320–322.

Tashkandi, J. (2010): My patient is allergic to eggs, can i use propofol? A case report and review. In: *Saudi J Anaesth.*, 3, S. 207–208.

Thermo Fisher Scientific Inc. (Hg.) (2012): Testprinzip ImmunoCAP Spezifisches IgE. Online verfügbar unter <http://www.phadia.com/de/4/Produkte/Tests/1/Testprinzip-ImmunoCAP-Spezif-IgE/>, zuletzt geprüft am 05.03.2020.

Tsai, M. H.; Kuo, P. H.; Hong, R. L.; Yang, P. C. (2001): Anaphylaxis after propofol infusion for Port-A-Cath insertion in a 35-year old man. In: *J Formos Med Assoc*, 6, S. 424–426.

Turner, P. J.; Southern, J.; Andrews, N. J.; Miller, E.; Erlewyn-Lajeunesse, M.; Investigators, SNIFFLE Study (2015): Safety of live attenuated influenza vaccine in atopic children with egg allergy. In: *J Allergy Clin Immunol*, 2, S. 376–381.

Ungern-Sternberg, B. S. von; Boda, K.; Chambers, N. A.; Rebmann, C.; Johnson, C.; Sly, P. D.; Habre, W. (2010): Risk assessment for respiratory complications in paediatric anaesthesia: a prospective cohort study. In: *Lancet*, 9743, S. 773–783.

Ungern-Sternberg, B. vonS.; Sommerfield, D.; Slevin, L.; Drake-Brockman, T. E.F.; Zhang, G.; Hall, G. L. (2019): Effect of Albuterol Premedication vs Placebo on the Occurrence of Respiratory Adverse Events in Children Undergoing Tonsillectomies: The REACT Randomized Clinical Trial. In: *JAMA pediatrics*, 173, S. 527–533.

Ved, S. A.; Walden, T. L.; Montana, J.; Lea, D. E.; Tefft, M. C.; Kataria, B. K. et al. (1996): Vomiting and recovery after outpatient tonsillectomy and adenoidectomy in children. Comparison of four anesthetic techniques using nitrous oxide with halothane or propofol. In: *Anesthesiology*, 1, S. 4–10.

WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee: Allergen nomenclature. Online verfügbar unter <http://www.allergen.org/index.php>, zuletzt geprüft am 05.03.2020.

Wisikin, A. E.; Smith, J.; Wan, S. K. Y.; Nally, M. W. J.; Shah, N. (2015): Propofol anaesthesia is safe in children with food allergy undergoing endoscopy. In: *Br J Anaesth*, 1, S. 145–146.

Worm M.; Reese I.; Ballmer-Weber B. et al. (2015): Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies. In: *Allergo J Int*, 7, S. 256–293.

You, BC.; Jang, A. S.; Han, J. S.; Cheon, H. W.; Park, J. S.; Lee, J. H. et al. (2012): A case of propofol-induced oropharyngeal angioedema and bronchospasm. In: *Allergy Asthma Immunol Res*, 1, S. 46–48.

Zeneca Pharmaceuticals: Professional information brochure. Diprivan (propofol) injecatbale emulsion for iv administration.

7 **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1 Flussdiagramm zur Studien- und Kontrollgruppe	24
--	----

8 **Tabellenverzeichnis**

Tab. 1 Bewertung der IgE Werte	17
Tab. 2 Vorhersage einer 95 %igen Reaktionswahrscheinlichkeit	17
Tab. 3 Sensitivität bei einem Cut-off Wert von 3 mm	18
Tab. 4 Demografische Kennzeichen der Studien- und Kontrollgruppe	20
Tab. 5 Allergiehäufigkeit und positive Testergebnisse	21
Tab. 6 Allergiedokumentation	22
Tab. 7 Häufigkeit multipler Allergien	22
Tab. 8 SPT Ergebnisse Patient 1	26
Tab. 9 SPT Ergebnisse Patient 2	27
Tab. 10 modifizierte Coombs und Gell Klassifikation für DHRs	49
Tab. 11 Eingriffe nach Fachrichtungen	50
Tab. 12 Übersicht intra-, perioperativer Reaktionen nicht allergischer Genese in der Studienkohorte.....	51
Tab. 13 Ähnliche Studien.....	52

9 Anhang

Typ	Zeitintervall zwischen Beginn der Medikamenteneinnahme und Auftreten der Reaktion	Pathophysiologie	Reaktionszeichen
I	1-6h	IgE vermittelte Mastzell- und Basophilendegranulation	Anaphylaktischer Schock, Angioödem, Urtikaria, Bronchospasmus
II	5-15 Tage	IgG vermittelte Zytotoxizität mit Aktivierung der Komplementkaskade	Zytopenie
III	7-21 Tage	Immunkomplexreaktionen zwischen Antigen und (meist IgG oder IgM) Antikörpern	Serumkrankheit, Urtikaria, Vaskulitis
IV a	1-21 Tage	Th1-Zell- vermittelte Entzündungsreaktion	Ekzem
IV b	Tage bis Wochen	Eosinophilen vermittelte Th2-Zell- Reaktion (IL-4, IL-5)	MPE, DRESS
IV c	Tage bis Wochen	Zytotoxische T-Zellen vermittelten über Perforine, Granzym B und Fas-L Keratinozytenuntergang	MPE, SJS/TEN, pustulöses Exanthem
IV d	1-2 Tage	T-Zell-vermittelte Entzündungsreaktion der Neutrophilen	AGEP

Tab. 10 modifizierte Coombs und Gell Klassifikation für DHRs (Demoly et al. 2014)

MPE: Makulopapulöses Exanthem; DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen); SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: Toxisch-epidermale Nekrolyse; AGEP: Akute generalisierte exanthematische Pustulose

Fachbereich	insgesamt n=648
Allgemeine Kinderchirurgie	154
Gastroenterologie	120
Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde	77
Radiologie	75
Plastische Chirurgie	51
Orthopädie	48
Zahnheilkunde	48
Augenheilkunde	18
Anästhesiologie	12
Onkologie	12
Pneumologie	11
Neurochirurgie	6
Rheumatologie	5
unbekannt	4
Entwicklung- und Rehabilitationsmedizin	2
Diagnostische Bildgebung	1
Kardiologie	1
Neurologie	1
Gynäkologie	1
Dermatologie	1

Tab. 11 Eingriffe nach Fachrichtungen

Symptom (n)	Wahrscheinlichste Ursache
Stridor (1)	mechanische Reizung durch endotracheale Intubation
Giemen ohne Sauerstoffentsättigung (1)	Asthma, vorangegangener oberer Atemwegsinfekt
Husten (5)	3x Reizung durch BAL während CT/Bronchoskopie 1x durch mechanische Reizung nach zwei endotrachealen Intubationsversuchen 1x bei einem Patienten, der auf fünf spätere Propofolgaben keine Reaktion zeigte
Erythem (2)	1x nach Thrombozyteninfusion 1x Reaktion auf Hautantiseptikum im Operationsgebiet
Tachykardie (1)	Sepsis
Sauerstoffentsättigung auf 85 % (1)	Schlafapnoe

Tab. 12 Übersicht intra-, perioperativer Reaktionen nicht allergischer Genese in der Studienkohorte

BAL: Bronchoalveoläre Lavage

Referenz	Studiendetails	Anzahl der Reaktionen pro Patienten *1 und Prozeduren [n]	Beschreibung	vermutlich allergische Reaktion auf Propofol
Molina-Infante, J.; 2013	Erwachsene mit Eosinophiler Ösophagitis (EoE) und Ei-, Soja-, Erdnussensibilisierung	1/ 52 [404]	1x respiratorisch	nein, negativer SPT auf Propofol
Asserhøj, L.L.; 2016	Erwachsene mit Allergie auf Ei, Soja oder Erdnuss	17/ 99 [171]	14x andere	Nein, (prophylaktische) Gabe von Antihistaminika oder Steroiden
Murphy, A., 2011	Ei-allergische Kinder	1 /28 [43]	3x kutan	Nein, Juckreiz (Nebenwirkung von Opioiden)
Mehta P.; 2016	Kinder mit Nahrungsmittelallergie und Eosinophiler Ösophagitis	2/68 ohne EoE [38] und 76 mit EoE [27]	1x kutan	ja, Adrenalingabe erfolgt; positiver Propofol-SPT (3x3 mm)
Wiskin, A.E.; 2015	Endoskopien bei Kindern mit Nahrungsmittelallergien	13/ 55 [76]	1x respiratorisch	nein
			1x andere	nein
			7x respiratorisch	nein
			1x kardiovaskulär	nein
			5x andere	nein
diese Studie	Kinder mit Nahrungsmittelallergie auf Ei, Erdnuss, Soja und andere Hülsenfrüchte	13/ 304 [648]	9x respiratorisch	1x ja
			3x kutan	1x ja
			1x kardiovaskulär	nein

Tab. 13 Ähnliche Studien (*1: vollständige Patientenakten vorhanden)

10 Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Steinfath und Herrn Prof. Dr. Weiler für die Überlassung des interessanten Promotionsthemas bedanken.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Thomas Ledowski. Ohne Dich wäre diese Arbeit nie möglich gewesen.

Für die geduldige Betreuung, zuverlässige Beantwortung meiner Fragen und wertvollen Hilfestellungen gilt mein größter Dank Frau Prof. Britta von Ungern-Sternberg und Clinical Professor Dr. Michaela Lucas. Vielen Dank für die hervorragende Zusammenarbeit, die vielen E-mails und eure ständige Unterstützung. Weiterhin bedanke ich mich bei dem gesamten Anaesthetic Research Team des PCH, insbesondere bei Herrn Dr. David Sommerfield, Frau Liana Slevin, Frau Anabelle Arnold, Frau Aine Sommerfield und ganz besonders bei Herrn Thomas Drake-Brockman für die gute Einarbeitung, Hilfe bei der Organisation und allzeitige Unterstützung und Beratung.

Schließlich möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir das Studium ermöglicht haben, mich immer uneingeschränkt unterstützen und jederzeit ein offenes Ohr für mich haben.

Zu guter Letzt danke ich meinem Bruder Konstantin für die bedingungslose Unterstützung.

11 Publikationen

-selected as Top 8 article in Anaesthesia 2019-

Propofol use in children with allergies to egg, peanut, soybean or other legumes

Sommerfield, D. L.; Lucas, M.; Schilling, A.; Drake-Brockman, T. F. E.; Sommerfield, A.; Arnold, A.; Ungern-Sternberg, B. S. von (2019) In: *Anaesthesia*, 74, S. 1252-1259

Allergy alerts - The incidence of parentally reported allergies in children presenting for general anaesthesia.

Sommerfield, D. L.; Sommerfield, A.; Schilling, A.; Slevin, L.; Lucas, M.; Ungern-Sternberg, B. S. von (2019): Allergy alerts - The incidence of parentally reported allergies in children presenting for general anaesthesia. In: *Paediatr Anaesth*, 2, S. 153–160.

Antibiotic allergy labels in children are associated with adverse clinical outcomes.

Lucas, M.; Arnold, A.; Sommerfield, A.; Trevenen, M.; Braconnier, L.; Schilling, A. et al. (2019) In: *J Allergy Clin Immunol Pract*, 3, S. 975–982.