

## Atopie, Allergie und Allergene im perioperativen Kontext

### Zusammenfassung

Bei einer Hypersensitivitätsreaktion handelt es sich um eine unerwartete, überschießende Reaktion nach Exposition gegenüber einer bestimmten Substanz, die bei Gesunden nicht auftritt. Perioperative Hypersensitivitätsreaktionen (POH) sind seltene Ereignisse, gehen jedoch mit signifikanter Morbidität und Letalität einher. POH können allergisch oder nicht-allergisch bedingt sein, eine Differenzierung allein anhand der Klinik ist nicht möglich. Klinisch unterscheidet man 4 Schweregrade von Hypersensitivitätsreaktionen. Reaktionen mit dem Schweregrad III und IV werden auch als Anaphylaxie bezeichnet. Hauptrisikofaktor für das Auftreten einer POH ist eine vorausgegangene, nicht abgeklärte Hypersensitivitätsreaktion in der Anamnese. Typische Prodromi von Hypersensitivitätsreaktionen können unter Allgemeinanästhesie fehlen oder die Symptome können durch die Auswirkungen von Anästhesie und Operation maskiert sein. So ist eine Hypotonie als häufigstes Initialsymptom einer perioperativen Anaphylaxie auch im Rahmen einer komplikationslosen Anästhesie häufig. Insbesondere während der Narkoseeinleitung werden regelhaft mehrere Substanzen in engem zeitlichem Zusammenhang verabreicht. Aus diesen Gründen können sowohl die Diagnosestellung einer POH als auch die Identifikation des auslösenden Agens erschwert sein. Die häufigsten Auslöser einer POH sind Muskelrelaxantien und Antibiotika.

## Atopy, allergy and allergens in the perioperative setting

S. Scheid



www.ai-online.info

► **Zitierweise:** Scheid S: Atopie, Allergie und Allergene im perioperativen Kontext. *Anästh Intensivmed* 2022;63:422–432. DOI: 10.19224/ai2022.422

Ein gutes Outcome lebensbedrohlicher Hypersensitivitätsreaktionen ist von der rechtzeitigen Diagnosestellung sowie der umgehenden Einleitung adäquater therapeutischer Maßnahmen abhängig. Volumenersatz mit kristalloiden Lösungen sowie die medikamentöse Therapie mit Adrenalin sind hierbei die wichtigsten Säulen. Antihistaminika und Glukokortikoide haben demgegenüber keinen Stellenwert in der Akuttherapie der Anaphylaxie. Die Diagnostik nach stattgehabter POH dient der Sicherung bzw. dem Ausschluss der Diagnose sowie der Identifikation des Auslösers und sicherer Alternativen für eine zukünftige Anästhesie. Bestandteile sind u. a. die Bestimmung der Mastzell-Tryptase sowie eine allergologische Stufendiagnostik. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Anästhesie und Allergologie ist hierbei unerlässlich.

### Summary

Hypersensitivity reaction is a generic term for every unexpected, reproducible reaction after exposure to a certain substance that goes beyond the expected effect and does not occur in healthy patients. Perioperative hypersensitivity reactions (POH) are rare events but are associated with significant morbidity and mortality. POH can be immunological or non-immunological, differentiation based on clinical symptoms alone is not possible. There are 4 degrees of severity of hypersensitivity reactions. Grade 3 and 4 reactions are called anaphylaxis. A previous unexplained hyper-

### Zertifizierte Fortbildung

### CME online

BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der Domain [www.cme-anesthesiologie.de](http://www.cme-anesthesiologie.de) anmelden, um auf das Kursangebot zugreifen zu können.

### Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

### Schlüsselwörter

Hypersensitivitätsreaktion – Anaphylaxie – Allergie – Atopie – Adrenalin – Mastzell-Tryptase

### Keywords

Hypersensitivity – Anaphylaxis – Allergy – Epinephrine – Mast Cell Tryptase

sensitivity reaction during general anaesthesia is the main risk factor for the occurrence of a POH. Typical prodromes may be absent under general anaesthesia, or the symptoms may be masked by the effects of anaesthesia and surgery. Hypotension, the most common initial symptom of perioperative anaphylaxis, also regularly occurs during uncomplicated anaesthesia. Especially during the induction phase of anaesthesia, several substances are administered in a short space of time. For these reasons, both the diagnosis of POH and the identification of the causative agent may be difficult. The most common triggers of POH are muscle relaxants and antibiotics. A favourable outcome of life-threatening perioperative anaphylaxis depends on the timely diagnosis and the prompt initiation of adequate therapeutic measures. Fluid resuscitation with crystalloid solutions and treatment with epinephrine are the most important aspects of initial therapy. In contrast, antihistamines and glucocorticoids are of limited value in the acute management of anaphylaxis. The diagnostics after POH aim to secure or rule out the diagnosis and identify the trigger and safe alternatives for future anaesthesia. Key components include the serological determination of mast cell tryptase and an allergological step-by-step evaluation. Interdisciplinary cooperation between anaesthesia and allergology is of vital importance.

### Einleitung

Perioperative Hypersensitivitätsreaktionen (POH) sind seltene, aber schwere anästhesiologische Komplikationen. Ein gutes Behandlungsergebnis nach schwerwiegenden POH ist wesentlich von einer **frühzeitigen Diagnose und umgehendem Beginn adäquater Therapiemaßnahmen** abhängig. Gleichzeitig kann jedoch die Diagnosestellung durch die physiologischen Auswirkungen von Anästhesie und Operation erschwert sein. Die profunde Kenntnis der zugrunde liegenden Pathophysiologie, Klinik und wesentlicher Bestandteile der Akuttherapie sowie eine entsprechende Vigilanz sind daher essenziell für die anästhesiologische Praxis.

### Pathophysiologie

Hypersensitivitätsreaktion ist ein Oberbegriff für jede unerwartete, reproduzierbare Reaktion nach Exposition gegenüber einer bestimmten Substanz, die über die erwartete Wirkung hinausgeht und bei Gesunden nicht auftritt [1].

**Nach dem zugrunde liegenden Pathomechanismus unterscheidet man immunologisch bedingte, allergische Hypersensitivitätsreaktionen von nicht-immunologisch bedingten, nicht-allergischen Hypersensitivitätsreaktionen [2].**

Ca. 60–70 % der POH liegen spezifische **immunologische Mechanismen** zugrunde [2,3]. Nach Coombs und Gell werden allergische Reaktionen in Typ I–IV unterteilt. Bei den perioperativ relevanten Reaktionen handelt es sich in der Regel um **Typ I-Reaktionen**, die meist IgE-vermittelt sind [4]. Nach Erstkontakt mit einem Allergen kommt es zur sogenannten **Sensibilisierung**. Vereinfacht werden hierbei in Plasmazellen **allergenspezifische Antikörper** produziert, die im Anschluss an Oberflächenrezeptoren auf Mastzellen und basophilen Granulozyten binden. Bei erneuter Allergenexposition kommt es zu einer **allergischen Reaktion vom Soforttyp**: das Allergen bindet an spezifische IgE-Antikörper auf Mastzellen und Basophilen, was zu einer Quervernetzung benachbarter IgE-Antikörper und zur Aktivierung der Effektorzellen führt [1,5].

Demgegenüber sind ca. 30 % der POH nicht-allergisch bedingt. Zugrunde liegende Mechanismen sind u. a.

- eine unspezifische Aktivierung von **Mastzellen** und **basophilen Granulozyten** durch IgE-unabhängige Stimuli,
- eine Aktivierung des **Komplementsystems** sowie
- eine Dysfunktion des **Arachidonsäure-Stoffwechsels**.

Eine spezifische Immunantwort findet im Gegensatz zur allergisch bedingten POH nicht statt [3,6]. Eine nicht-

allergisch vermittelte POH ist **dosisunabhängig** und setzt **keine vorangegangene Sensibilisierung** voraus, der Schweregrad ist oft geringer als bei der allergisch vermittelten POH. Klinisch lässt sich die allergische POH jedoch nicht von der nicht-allergischen POH unterscheiden [6].

**Eine Differenzierung allergischer und nicht-allergischer POH ist allein anhand der Klinik nicht möglich (Abb. 1).**

Bei beiden Formen führt die Aktivierung von Mastzellen und basophilen Granulozyten zur Degranulation und Freisetzung verschiedener **Mediatoren** (u. a. Histamin, Tryptase, Leukotriene, Proteoglykane, Arachidonsäure-Metaboliten, Plättchen-aktivierender Faktor, Zytokine wie Tumornekrosefaktor- $\alpha$ ). Diese beeinflussen u. a. die **Kapillarpermeabilität** sowie die glatte Muskulatur verschiedener Organsysteme und bedingen pathophysiologische Veränderungen von

- **Haut** (Urtikaria, Angioödem),
- **Gastrointestinaltrakt** (Krämpfe, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe),
- **Herz-Kreislauf-System** (Hypotonie, Tachykardie, Arrhythmien) und
- **Respirationstrakt** (Bronchokonstriktion, Atemwegsobstruktion) [7,8].

Die Schweregradeinteilung von Hypersensitivitätsreaktionen erfolgt nach Ring und Messmer in 4 Stadien (Tab. 1).

**Bei der Anaphylaxie handelt es sich um eine lebensbedrohliche, generalisierte Hypersensitivitätsreaktion (Stadium III/IV) mit plötzlichem Beginn, die allergisch oder nicht-allergisch getriggert sein kann [9].**

Beim **anaphylaktischen Schock** kommt es durch die mediatorvermittelte **Vasodilatation** peripherer Gefäße mit Abfall des systemvaskulären Widerstandes sowie die **Erhöhung der Kapillarpermeabilität** zu einer **Umverteilung von Flüssigkeit** nach extravasal. Die Abnahme des intravasalen Volumens verursacht eine Verminderung der ventrikulären Füllung, kompensatorisch kommt es zu

einer **Bedarfstachykardie**, die das Herzzeitvolumen jedoch nicht aufrechterhalten kann. Es entsteht ein **distributiver Schock** [5]. In der Folge werden durch den erniedrigten Perfusionsdruck auch die Koronarperfusion und damit die myokardiale Kontraktilität beeinträchtigt. Diese Mechanismen tragen zur Aufrecht-

erhaltung des Schockgeschehens bei. Auch im Bereich der **Atemwege** kann die vermehrte Flüssigkeitssequestration zur Bildung von Ödemen führen, was das Atemwegsmanagement erschweren kann. Das Auftreten eines **Bronchospasmus** prädestiniert zusätzlich für eine Hypoxämie.

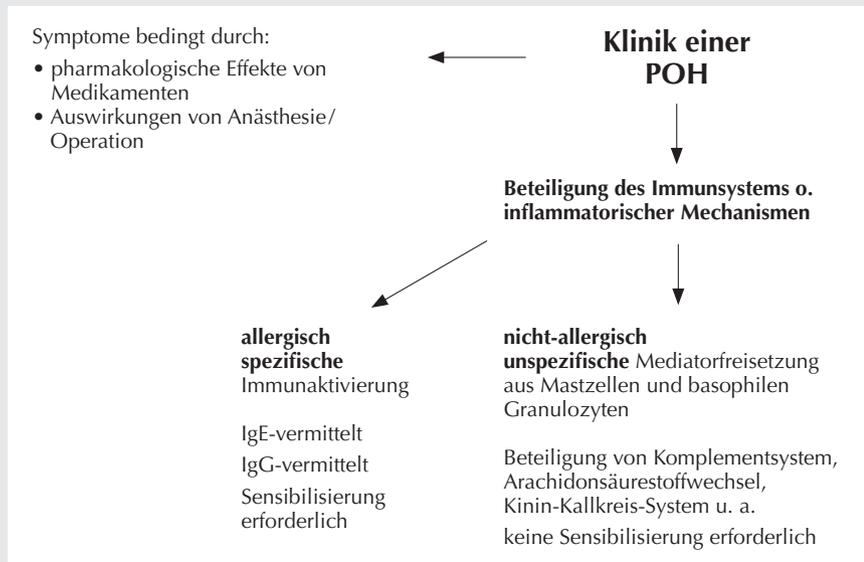
## Epidemiologie

Bei einer POH handelt es sich grundsätzlich um ein **seltenes Ereignis**, das jedoch mit signifikanter Morbidität und Letalität assoziiert ist [4]. In der Literatur finden sich sehr heterogene Daten mit erheblichen geografischen Unterschieden hinsichtlich Inzidenz und Letalität [6,7]. Größere europäische retrospektive Untersuchungen aus den letzten Jahren geben die Inzidenz der POH mit ca. 1:10.000 an [10,11]. Vermutlich wird die tatsächliche Inzidenz aufgrund des Fehlens standardisierter Erfassungsinstrumente sowie einer einheitlichen Definition der POH jedoch eher unterschätzt, und vor allem leichtgradige Reaktionen werden häufig nicht erfasst. Die Letalität ist in Europa mit ca. 4–9 % hoch [2,12,13]. Eine perioperative Anaphylaxie ist ursächlich für 5–7 % aller Sterbefälle während einer Anästhesie [3].

Hinsichtlich der **häufigsten Auslöser** einer POH besteht eine erhebliche geografische Variabilität. Zusammenfassend handelt es sich bei **Antibiotika** um die häufigsten Auslöser einer POH in den USA, Dänemark und Spanien, während in den meisten anderen europäischen Ländern sowie in Australien die Mehrzahl der POH von **Muskelrelaxantien** verursacht wird [3,13]. Als Trends wurden in den letzten Jahren ein relativer Anstieg an POH auf Antibiotika sowie eine Abnahme der Reaktionen auf Naturlatex erfasst.

Grundsätzlich besteht auch hinsichtlich des therapeutischen Vorgehens bei POH aufgrund der Seltenheit und des eher „zufälligen“ Charakters des Auftretens eine schlechte Datenlage mit geringer Evidenz. Wegen des potenziell fatalen Outcomes einer POH existieren keine randomisiert-kontrollierten oder prospektiven Studien. Die vorhandenen Empfehlungen basieren auf retrospektiven Analysen, kleinen Fallserien und Fallberichten sowie pathophysiologischen Überlegungen bzw. Expertenmeinungen [7].

Abbildung 1



Pathomechanismen der POH (modifiziert nach [6]). **POH:** Perioperative Hypersensitivitätsreaktion; **IgE:** Immunglobulin E; **IgG:** Immunglobulin G.

Tabelle 1

Schweregrade von Hypersensitivitätsreaktionen (modifiziert nach [14]).

Grad		Haut/Allgemeinsymptome	Gastrointestinaltrakt	Respirations-trakt	Herz-Kreislauf-System
I	reine Hautreaktion	Juckreiz Urtikaria Flush Angioödem	–	–	–
II	moderate Beteiligung von Herz-Kreislauf-System und / oder Respirationstrakt	Juckreiz Urtikaria Flush Angioödem	Übelkeit Erbrechen Krämpfe	Rhinorrhoe Heiserkeit Dyspnoe	Tachykardie Hypotension Arrhythmie
III	lebensbedrohliche Beteiligung von Herz-Kreislauf-System und / oder Respirationstrakt	Juckreiz Urtikaria Flush Angioödem	Erbrechen Defäkation	Larynxödem Bronchospasmus Hypoxie/Zyanose	Schock
IV	Maximalvariante: Kreislauf- und Atemstillstand	Juckreiz Urtikaria Flush Angioödem	Erbrechen	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

## Risikofaktoren

### Risikofaktoren für das Auftreten einer POH

Grundsätzlich sind Frauen etwa dreimal häufiger von einer POH betroffen als Männer [11,13]. Der **Altersgipfel** liegt nach aktueller Datenlage zwischen 10 und 50 Jahren [11].

**Den wichtigsten Risikofaktor für das Auftreten einer POH stellt eine vorausgegangene, insbesondere eine nicht abgeklärte Hypersensitivitätsreaktion vom Soforttyp während einer Allgemeinanästhesie in der Anamnese dar [4].**

Ebenso erhöht eine **nachgewiesene Allergie** auf perioperativ gebräuchliche Medikamente oder Substanzen das Risiko für das Auftreten einer POH [3].

Eine **Atopie** bezeichnet eine genetisch determinierte Prädisposition,

- eine **IgE-vermittelte Hypersensitivität** auf verbreitete Allergene (z. B. Nahrungsmittelallergien),
- eine **allergische Rhinitis** sowie
- ein **allergisches Asthma bronchiale** zu entwickeln.

**Atopie ist kein grundsätzlicher Risikofaktor für die Entwicklung einer IgE-vermittelten Hypersensitivitätsreaktion auf Medikamente.**

Für bestimmte Allergene, insbesondere Latex, ist jedoch ein Zusammenhang mit Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis belegt [4].

### Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer POH

Höheres Alter, ein **Status  $\geq$  III** in der Risikoklassifikation der American Society of Anesthesiology (ASA) sowie **relevante Komorbiditäten** stellen Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf einer POH dar. Hierzu zählen einerseits spezifische **immunologische Erkrankungen** (z. B. klonale Mastzellerkrankungen, hereditäres Angioödem), aber auch **Adipositas**,

eine schlecht kontrollierte **bronchiale Hyperreagibilität** sowie **kardiovaskuläre Vorerkrankungen**, insbesondere die koronare Herzerkrankung (KHK) [4,10,14]. Ursächlich hierfür ist, dass Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen hämodynamische Veränderungen, die im Rahmen einer POH auftreten, schlechter kompensieren können und damit ein erhöhtes Risiko für einen therapierefraktären Schock haben. Auch eine Komedikation mit  $\beta$ -Rezeptoren-Blockern und ACE-Hemmern erhöht das Risiko für einen schweren Verlauf einer POH, da Patienten, die  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker einnehmen, einerseits mehr Mediatoren freisetzen, aber andererseits keine Bedarfstachykardie zur Kompensation der im Rahmen einer POH auftretenden Vasodilatation entwickeln können [4,7,10]. Neben den oben genannten patientenspezifischen Faktoren ist auch eine **verzögerte Gabe von Adrenalin** in der Therapie der POH als wichtiger Risikofaktor für eine schlechtes Outcome zu nennen [2].

### Klinische Besonderheiten von Hypersensitivitätsreaktionen im Rahmen einer Anästhesie

**Ca. 80 % aller POH manifestieren sich während oder unmittelbar nach der Narkoseeinleitung meist als Sofortreaktion innerhalb weniger Minuten nach Exposition gegenüber dem Auslöser [10].**

Kinetik und Verlauf der Reaktion werden hierbei wesentlich vom **Applikationsweg** des auslösenden Agens bestimmt. Perioperativ wird die Mehrzahl an verwendeten Substanzen intravenös verabreicht, was zu einem schnelleren Beginn sowie schwereren Verlauf einer POH prädisponiert [7]. Es sind jedoch auch verzögerte Reaktionen bis zu 1 h nach Verabreichung des Auslösers möglich, beispielsweise bei einer Exposition über die Haut und/oder Schleimhäute [2,11]. Während der **Narkoseeinleitung** werden zahlreiche Substanzen in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang verabreicht,

was die Identifikation des Auslösers einer POH erschweren kann [3]. Außerdem fehlen Prodromalstadien einer Hypersensitivitätsreaktion (generelles Unwohlsein, Verschwommensehen, Schwindel, Heiserkeit oder Dysphagie) in dieser Situation häufig. Milde Reaktionen eines einzelnen Organsystems können ferner spontan verschwinden und werden somit häufig nicht bemerkt. Bei zukünftiger Re-Exposition gegenüber dem entsprechenden Agens ist jedoch das Risiko einer schweren POH erhöht.

Eine **POH höheren Grades** (Anaphylaxie) manifestiert sich perioperativ initial meist als Hypotension mit oder ohne Tachykardie [10,13]. Dieser Symptomenkomplex ist im Zusammenhang mit der Narkoseinduktion unspezifisch bzw. es existiert eine Vielzahl an (wahrscheinlicheren) Differentialdiagnosen. Dies kann die Diagnosestellung einer POH erschweren. Eine entsprechende Vigilanz des behandelnden Anästhesisten ist daher von großer Bedeutung.

**Pathophysiologische Veränderungen im Rahmen von Anästhesie und Operation können die Diagnosestellung einer POH erschweren.**

**Patientenindividuelle Faktoren** haben ebenfalls einen Einfluss auf die initiale Manifestation einer POH. So tritt ein Bronchospasmus eher bei Patienten mit (u. U. schlecht kontrollierter) bronchialer Hyperreagibilität (Asthma bronchiale, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Adipositas u. a.) auf [7,10,15].

Eine **Hautbeteiligung** in Form von Urtikaria, Flush und Juckreiz tritt bei  $>90$  % aller Patienten mit Hypersensitivitätsreaktionen auf, ist jedoch im perioperativen Bereich oftmals schwierig zu erkennen, da sedierte Patienten beispielsweise einen möglichen Juckreiz nicht angeben können und eine Abdeckung mit sterilen Tüchern die Identifikation entsprechender Hautveränderungen erschweren kann [3]. Gerade in schweren Fällen einer POH können Hautmanifestationen aufgrund inadäquater Perfusion initial ganz fehlen und erst nach hämodynamischer Stabilisierung auftreten [6,9,13].

## Differentialdiagnosen der POH

Die häufigsten Differentialdiagnosen der POH sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Das häufigste Initialsymptom einer höhergradigen POH, nämlich eine **Hypotension mit Notwendigkeit einer Therapie mit Vasopressoren**, ist auch bei unkomplizierter neuroaxialer, Allgemein- oder Kombinationsanästhesie sehr häufig [9,16]. Spätestens ein **fehlendes Ansprechen** auf eine „Standardtherapie“ der Hypotension sollte den Behandler aber auch an seltenere Differentialdiagnosen wie eine POH denken lassen.

Das isolierte Auftreten eines **Bronchospasmus** ist meist nicht-allergisch bedingt, sondern eher Folge einer unspezifischen mechanischen (z. B. Intubation) oder pharmakologischen (z. B. Histaminfreisetzung durch Medikamente) Triggereung bei unkontrollierter bronchialer Hyperreagibilität. Das **kombinierte Auftreten von Hypotension und Bronchospasmus** legt jedoch den Verdacht einer Anaphylaxie nahe, insbesondere wenn keine Besserung auf eine Standardtherapie und/oder ein unerwartetes Herz-Kreislauf-Versagen eintritt [13].

**Chirurgische Komplikationen** oder **Komorbiditäten** können klinisch einer Hypersensitivitätsreaktion ähneln. Ferner können einige Medikamente Symptome ähnlich einer POH auslösen, wenn sie zu schnell oder in zu hoher Dosis verabreicht werden (z. B. Oxytocin).

## Auslöser einer POH: Stellenwert einzelner Substanzen/Substanzgruppen

### Muskelrelaxantien

Muskelrelaxantien zählen zu den häufigsten Auslösern einer POH. Hinsichtlich der Prävalenz bestehen jedoch erhebliche **geografische Unterschiede** [17]: So sind in den USA ca. 11 % der POH auf Muskelrelaxantien zurückzuführen, während der Anteil in Europa und Australien mit 50–60 % deutlich höher liegt [18]. Diese hohe geografische Variabilität auch in ethnisch vergleichbaren Regionen spricht für einen Einfluss von **Umweltfaktoren** auf die Prävalenz der durch Muskelrelaxantien ausgelösten POH. Hierzu existieren unterschiedliche Hypothesen. Eine plausible

Ursache könnte in einer unterschiedlichen Exposition gegenüber Substanzen, die substituierte Ammoniumgruppen enthalten, liegen [11]. Quarternäre Ammonium-Ionen und tertiäre Amine sind Bestandteile der Epitope von Muskelrelaxantien, die Hypersensitivitätsreaktionen auslösen. Sie sind darüber hinaus auch Bestandteil vieler **Kosmetika**, **Reinigungsprodukte** und **Desinfektionsmittel**. So fand eine Studie, die die IgE-Reaktivität auf quarternäre Ammonium-Ionen bei unterschiedlichen Berufsgruppen untersuchte, eine signifikant erhöhte Reaktivität bei Friseuren [19,20]. Eine Exposition mit diesen Substanzen wäre auch eine mögliche Erklärung für die Tatsache, dass IgE-vermittelte POH auf Muskelrelaxantien auch bereits bei erstmaliger Gabe eines Muskelrelaxans auftreten können [7,19]. Substituierte Ammonium-Gruppen sind darüber hinaus Bestandteil bestimmter **Pharmaka**. In der Literatur wird eine unterschiedliche Exposition gegenüber dem Antitussivum **Pholcodin** als mögliche Erklärung für die geografisch unterschiedliche Prävalenz einer durch Muskelrelaxantien ausgelösten POH diskutiert [17,21]. Pholcodin ist ein schwaches Opioid, das quarternäre Ammonium-Ionen mit sehr hohem IgE-Sensibilisierungspotenzial in seinen allergenen Epitopen enthält. 2005 fiel eine diskrepante Rate durch Muskelrelaxantien ausgelöster Anaphylaxien in skandinavischen Ländern auf: in Norwegen, wo Pholcodin zum damaligen Zeitpunkt rezeptfrei erhältlich war, fanden sich hohe Raten an Sensibilisierungen und durch Muskelrelaxantien ausgelöster perioperativer Anaphylaxien. In Schweden dagegen, wo Pholcodin nicht verfügbar war, war die Rate äußerst gering. Pholcodin wurde daraufhin 2007 vom norwegischen Markt genommen. Im Anschluss nahm die Prävalenz von Sensibilisierungen und Anaphylaxien nach Gabe von Muskelrelaxantien signifikant ab [18,22]. Ein Kausalzusammenhang ist jedoch nach wie vor nicht bewiesen, auch besteht bis heute Unklarheit hinsichtlich des pathogenetischen Mechanismus, über den eine Exposition gegenüber Pholcodin die Prävalenz von durch Muskelrelaxantien ausgelöster POH beeinflusst.

**Tabelle 2**

Differentialdiagnosen der POH (modifiziert nach [2] und [6]).

<b>chirurgische Komplikationen</b>	Blutung/hämorrhagischer Schock septischer Schock BCIS Lungenembolie, Pneumothorax ACS, Tachyarrhythmie, Perikardtamponade Fruchtwasserembolie Mesenteric Traction Syndrome
<b>anästhesiebedingte Komplikationen</b>	relative Überdosierung von Anästhetika Sympathikolyse/Vasodilatation durch neuraxiale Anästhesieverfahren oberflächliche Anästhesie Laryngo-/Bronchospasmus, Ödem durch mechanische Manipulation des Atemwegs Aspiration
<b>Komorbiditäten</b>	bronchiale Hyperreagibilität (Asthma, COPD, Nikotinkonsum) KHK Mastozytose hereditäres Angioödem Maligne Hyperthermie Karzinoid Phäochromozytom
<b>pharmakologische Effekte / Medikamenteninteraktionen</b>	Malignes neuroleptisches Syndrom Serotonin-Syndrom ACE-Hemmer induziertes Angioödem

**BCIS:** Bone Cement Implantation Syndrome; **ACS:** Akutes Koronarsyndrom; **COPD:** Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; **KHK:** Koronare Herzkrankheit; **ACE:** Angiotensin Converting Enzyme.

Betrachtet man das **allergene Potenzial** der einzelnen Muskelrelaxantien, scheint die Inzidenz von POH – bezogen auf die Anzahl der Expositionen – bei **Succinylcholin** und **Rocuronium** höher zu sein als bei anderen Substanzen [13,21]. Eine Kreuzreaktivität mit anderen Muskelrelaxantien ist möglich und nicht auf die Zugehörigkeit zu einer bestimmten chemischen Gruppe beschränkt. Bei **Cis-Atracurium** handelt es sich um die Substanz mit dem geringsten allergenen Potenzial sowie dem geringsten Risiko einer Kreuzreaktivität mit anderen Muskelrelaxantien [13,17].

Zur Frage, ob man den Verlauf einer durch **Rocuronium** ausgelösten Anaphylaxie durch die Gabe von **Sugammadex** positiv beeinflussen kann, existieren zum gegenwärtigen Zeitpunkt widersprüchliche Standpunkte in der Literatur. Ein plausibler molekularer Mechanismus für einen solchen Effekt wurde bislang nicht beschrieben. Nach molekularen Modellen sind die allergenen Epitope, nämlich die Ammonium-Ionen des Rocuroniums, auch nach einer Komplexbildung mit Sugammadex für die Bindung von IgE-Antikörpern erreichbar. Einzelnen Fallberichten, nach denen Sugammadex eine durch Rocuronium induzierte POH positiv beeinflusste, stehen andere Untersuchungen gegenüber, nach denen Sugammadex ohne Einfluss auf den Verlauf einer POH war. Nach aktueller Datenlage wird die Gabe von Sugammadex bei der Behandlung Rocuronium-induzierter POH daher nicht empfohlen [13].

### Antibiotika

Antibiotika gehören ebenfalls zu den häufigsten Auslösern einer POH. Am weitesten verbreitet sind Allergien auf **β-Lactam-Antibiotika**, insbesondere Penicillin. Die Penicillin-Allergie ist die am häufigsten angegebene Medikamenten-Allergie überhaupt und wird von 8–12 % aller Patienten angegeben [23,24]. Bei 95 % der Patienten, bei denen anamnestisch eine Penicillin-Allergie vorliegt, lässt sich in einer Allergietestung jedoch keine Penicillin-Allergie nachweisen [23]. Dieses falsch-positive „Label“ hat unter Umständen weitreichende Konsequenzen,

da zur perioperativen Antibiotikaprophylaxe (PAP) überwiegend Cephalosporine eingesetzt werden. In Leitlinien wird **Cefazolin**, ein Cephalosporin der 1. Generation, als Antibiotikum der 1. Wahl für die meisten chirurgischen Eingriffe empfohlen, da diese Substanz gut untersucht ist, eine gute Wirkung gegenüber dem Erregerspektrum aufweist, das üblicherweise perioperative Wundinfektionen verursacht, und sich außerdem durch ein günstiges Nebenwirkungsprofil sowie eine hohe Kosteneffektivität auszeichnet [25]. Patienten, die eine Penicillin-Allergie angeben, haben jedoch eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, anstelle von Cefazolin **Zweitlinien-Antibiotika** (z. B. Clindamycin, Vancomycin u. a.) als PAP zu erhalten [23]. Diese Substanzen zeigen eine schlechtere Wirksamkeit in der Vermeidung perioperativer Infektionen sowie eine schlechtere Verträglichkeit. Ferner kommt es durch den Gebrauch von Zweitlinien-Therapeutika zum vermehrten Einsatz von Breitspektrum-Antibiotika und somit zu einem erhöhten **Risiko für Resistenzentwicklungen** [26].

Ursächlich für den Verzicht auf Cefazolin bei Patienten mit anamnestisch bestehender Penicillin-Allergie ist die Sorge vor einer möglichen **Kreuzreaktivität** mit anderen β-Lactam-Antibiotika. In frühen Studien aus den 1960er und 1970er Jahren wurden Kreuzreaktivitätsraten von 8–18 % beschrieben [23,25]. Ursächlich für diese hohe Kreuzreaktivität war vermutlich die Herstellung von β-Lactam-Antibiotika aus Schimmelpilzen, sodass **Kontaminationen** häufig waren. Seit ca. 1980 werden β-Lactam-Antibiotika jedoch vollständig synthetisch hergestellt, sodass mit einer deutlich niedrigeren Kreuzreaktivitätsrate gerechnet werden kann. Eine aktuelle Meta-Analyse aus dem Jahr 2021 fand so eine Kreuzreaktivitätsrate von Penicillinen und Cefazolin von 0,7 %, bei Patienten mit nachgewiesener Penicillin-Allergie war die Rate mit 3 % höher [25]. Nach aktuellen Erkenntnissen beruht eine Kreuzreaktivität zwischen Penicillinen und Cephalosporinen ferner meist nicht, wie ursprünglich angenommen, auf dem

β-Lactam-Ring, sondern auf der R1-Seitenkette des β-Lactam-Moleküls. Diese unterscheidet sich bei Cefazolin von allen anderen β-Lactamen, sodass eine Cefazolin-Allergie üblicherweise **singulär** auftritt [23]. Aufgrund dieser Datenlage ist es naheliegend, dass Cefazolin bei der Mehrzahl der Patienten mit vermeintlicher Penicillin-Allergie sicher zur PAP eingesetzt werden kann. Ausnahmen stellen unter Umständen Patienten mit allergologisch nachgewiesener Penicillin-Allergie oder schwergradigen Hypersensitivitätsreaktionen in der Anamnese dar [25].

---

#### Cefazolin kann bei der Mehrzahl der Patienten mit Penicillin-Allergie sicher zur PAP eingesetzt werden.

---

Um den unnötigen Einsatz von Reserve-Antibiotika zur PAP zu reduzieren, sollte im Rahmen der präoperativen Evaluation die Art der **vorangegangenen Reaktion** erfragt werden, um IgE-vermittelte Hypersensitivitätsreaktionen von sonstigen Überempfindlichkeitsreaktionen sowie unspezifischen Nebenwirkungen abzugrenzen. Symptome wie

- ein makulo-papulöses Exanthem,
  - gastrointestinale Beschwerden,
  - isolierter Juckreiz oder Schwindel sowie
  - Kopfschmerzen
- sprechen hierbei **gegen das Vorliegen einer IgE-vermittelten Reaktion** auf Penicillin. Das Auftreten von
- Urtikaria,
  - Angioödemen,
  - Schleimhautödemen der Atemwege,
  - Bronchospasmus oder
  - weiterer Symptome einer Anaphylaxie
- spricht dagegen für eine **echte allergische Reaktion**. In diesem Fall sollte, wenn möglich, eine **allergologische Abklärung** vor Durchführung des geplanten Eingriffs erfolgen, um eine IgE-vermittelte Reaktion sowie eventuell eine Kreuzreaktivität mit anderen β-Lactam-Antibiotika auszuschließen. Bei der **Prämedikationsvisite** sollte außerdem der Zeitraum seit Auftreten einer Hypersensitivitätsreaktion auf Penicillin erfragt werden, da ca. 50 % der Patienten mit

einer IgE vermittelter Penicillin-Allergie die Sensibilisierung nach 5 Jahren verlieren; nach 10 Jahren ist bei ca. 80 % der Patienten keine Sensibilisierung mehr nachweisbar [23].

Hinsichtlich des **Zeitpunkts der Verabreichung einer PAP** empfehlen einige Autoren die Applikation vor Narkoseinduktion am wachen Patienten, da eine Anaphylaxie-induzierte Hypotension durch eine Allgemein- oder neuroaxiale Anästhesie exazerbiert werden kann und der Schweregrad physiologischer Veränderungen beim wachen Patienten unter Umständen geringer ausfällt [6]. Ferner erscheint eine Abklärung des Auslösers einer POH einfacher, wenn weniger Substanzen in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang appliziert werden. Von der ASA wird dies jedoch nicht empfohlen, sondern eine Atemwegssicherung vor Antibiotika-Gabe angeraten, da ein solches Vorgehen Probleme der Atemwegssicherung für den Fall einer Anaphylaxie minimiert [13].

### Seltene Auslöser

**Latex** ist weltweit weiterhin ein häufiger Auslöser von POH, es zeichnet sich jedoch durch den Einsatz puderfreier Latexprodukte sowie zunehmend grundsätzlich latexfreie Operations-Umgebungen in den letzten Jahren ein abnehmender Trend ab [3]. Risikofaktoren für das Auftreten einer Latex-Allergie sind Erkrankungen oder Syndrome, die insbesondere im **Kindesalter** mit einer **hohen Operations- oder Interventionshäufigkeit** einhergehen (z. B. Spina bifida, Ösophagusatresie u. a.). Die stärkste Assoziation besteht mit gynäkologischen, geburtshilflichen, abdominalen und orthopädischen Eingriffen. Ferner gilt das **Vorliegen einer Atopie** als gesicherter Risikofaktor für das Auftreten einer Latex-Allergie. Hierbei bestehen häufig **Kreuzallergien mit exotischen Früchten** (Avocado, Banane, Passionsfrucht, Kiwi), die in der Anamnese erfragt werden können und Hinweise für eine Latexallergie geben. Auch eine **berufsbedingte Exposition** gegenüber Latex ist ein Risikofaktor für das Auftreten einer Latex-Allergie [27]. Durch die **Exposition über Haut bzw. Schleimhäute** manifestiert sich eine

POH auf Latex überwiegend **verzögert** während der Aufrechterhaltungsphase der Anästhesie.

Die Prävalenz von **Desinfektionsmitteln** (u. a. Chlorhexidin) als Auslöser einer POH nimmt in den letzten Jahren deutlich zu [3]. Es ist zu beachten, dass Desinfektionsmittel auch als Gleitmittel beispielsweise bei der Anlage von Blasenkathetern und als antimikrobielle Beschichtung von zentralen Venenkathetern eingesetzt werden [7]. Die Initialreaktion verläuft häufig mild, sodass eine POH leicht übersehen werden kann [13].

**Lokalanästhetika**, Opioide und Benzodiazepine sind sehr selten Auslöser einer POH [19].

### Einsatz von Propofol bei Nahrungsmittelallergien?

**Propofol** ist in einer Lipidlösung formuliert, die **Sojaöl**, **Glycerol** und **Eilecithin** enthält. Ei-, Soja- und Erdnuss-Allergien gehören wiederum zu den häufigsten Nahrungsmittelallergien bei Kindern, und in der Fachinformation warnt der Hersteller vor dem Einsatz von Propofol bei Patienten mit Allergien gegen Bestandteile der Lösung. Das in der Propofol-Emulsion enthaltene **Sojaöl** ist allerdings hochraffiniert, sodass ein signifikanter Gehalt allergener Partikel unwahrscheinlich ist [28]. Bei der Mehrheit der Patienten mit einer **Allergie gegen Eier** handelt es sich bei den Allergenen um **Eiweiß-Proteine** [3]. Bei den selteneren **Allergien gegen Eigelb** ist das Allergen **Hühner-Albumin**. Propofol enthält dagegen das Phosphatid Ei-Lecithin [27,29]. Zwar kann gereinigtes Lecithin Spuren von Eigelb-Proteinen enthalten, aber lediglich in äußerst geringer Menge. Eine **Erdnuss-Allergie** wird in der Propofol-Fachinformation aufgrund einer potenziellen Kreuzreaktivität mit Soja als Kontraindikation für den Einsatz von Propofol aufgeführt.

Es existieren nur wenige Fallberichte einer **Propofol-Anaphylaxie**. Keiner der betroffenen Patienten hatte eine Ei- oder Sojaallergie, als Allergen wird vielmehr die Isopropylgruppe oder der Phenolring angenommen [27].

**Zusammenfassend gibt es somit aktuell keine Evidenz für den Verzicht auf Propofol bei Patienten mit Allergien auf Ei, Soja oder Erdnuss [6, 28,29].**

## Therapie der POH

**Entscheidend für ein günstiges Outcome einer POH sind ein frühzeitiges Erkennen des Krankheitsbildes sowie die umgehende Einleitung adäquater therapeutischer Maßnahmen [16].**

Hierzu zählen die

- umgehende **Beendigung der Zufuhr des (vermuteten) Auslösers** sowie
- das frühzeitige Hinzuziehen **personeller Ressourcen**.

Es erfolgt eine **Sicherung der Vitalfunktionen** nach dem ABCDE-Schema. Es sollten großvolumige intravenöser Zugänge (> 18 G bei Erwachsenen) etabliert werden [5]. Die Indikation zur **invasiven Blutdruckmessung** ist großzügig zu stellen.

**Die beiden wichtigsten Säulen der medikamentösen Therapie einer POH sind die frühzeitige Verabreichung von Adrenalin sowie eine adäquate Volumenzufuhr (Tab. 3) [3,13,14].**

Hierzu sollten bevorzugt **balancierte kristalloide Lösungen** mit einem initialen Bolus von 10–20 ml/kg Körpergewicht eingesetzt werden [5]. Bei inadäquater Antwort kann der Flüssigkeitsbolus wiederholt werden. Die weitere Volumentherapie sollte abhängig vom Schweregrad der POH und insbesondere in schweren Fällen durch eine Analyse der Volumenreagibilität mittels erweiterter hämodynamischer Überwachung (Puls-konturanalyse-Verfahren u. a.) gesteuert werden.

**Adrenalin** hat durch seine Wirkung auf  $\alpha$ - und  $\beta$ -Adrenorezeptoren einen herausragenden Stellenwert in der Therapie höhergradiger POH [16]. Es bewirkt

Tabelle 3

Akuttherapie der POH (modifiziert nach [9]).

Grad der Hypersensitivitätsreaktion	Klinik	Therapie
<b>Grad III (Anaphylaxie)</b> lebensbedrohliche Reaktion mehrerer Organsysteme	schwere Hypotension +/- Tachykardie oder Bradykardie schwerer Bronchospasmus ausgeprägte gastrointestinale Symptome Urtikaria, Flush, Angioödem	<b>Adrenalin</b> 50–100 µg i.v., bei fehlendem Ansprechen verdoppeln bzw. kontinuierliche Infusion <b>„Fluid Resuscitation“:</b> 1 l kristalloide Lösung i.v. Vasopressin erwägen bei therapierefraktärer Hypotension > 10 min bei β-Blocker-Therapie: Glukagon 1 mg langsam i.v. Antihistaminika und Glukokortikoide: erst nach initialer Stabilisierung Beginn CPR ab $RR_{\text{sys}}$ < 50 mmHg oder $etCO_2$ < 20 mmHg
<b>Grad IV (Anaphylaxie)</b>	Herz-Kreislauf-Stillstand	CPR gem. aktuellem Algorithmus Adrenalin 1 mg

**CPR:** kardiopulmonale Reanimation; **etCO<sub>2</sub>:** endtidaler Kohlendioxidpartialdruck; **RR<sub>sys</sub>:** systolischer Blutdruck.

eine **Vasokonstriktion** sowie eine **Erniedrigung der Gefäßpermeabilität** und reduziert damit die Bildung von Ödemen. Die **positiv inotrope** Wirkung trägt weiterhin zur Stabilisierung der Hämodynamik bei. Ferner führt Adrenalin zu einer **Bronchodilatation** und verringert durch seine **mastzellstabilisierende Wirkung** die weitere Mediatorfreisetzung [16,30]. Als **Applikationsweg** wird in der S2k-Leitlinie „Anaphylaxie“ der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie aus dem Jahr 2021 aufgrund der Depotwirkung und des geringeren Risikos schwerer kardialer Nebenwirkungen bei nicht reanimationspflichtigen Patienten primär die **intramuskuläre Gabe** empfohlen [14]. Die Verantwortlichen der Leitlinie weisen jedoch darauf hin, dass sich diese Empfehlung primär auf Situationen ohne etablierten intravenösen Zugang bezieht, und ergänzen, dass bei Patienten im Schock sowie im intensivstationären Bereich eine **intravenöse Adrenalin-Applikation** vorzuziehen ist. Nach Ansicht der Autorin dieses Artikels ist dies auf die perioperative Situation, in der in aller Regel ein oder mehrere intravenöse

Zugänge etabliert sind, zu übertragen. Eine zusätzliche intramuskuläre Gabe zur Ausnutzung der Depotwirkung kann erwogen werden [5]. Es erfolgt eine Dosititration nach Wirkung, bei Bedarf kann auch eine kontinuierliche Infusion erfolgen.

**Antihistaminika** und **Glukokortikoide** stellen weitere medikamentöse Therapieoptionen der POH dar. Die Evidenz für beide Substanzklassen ist gering. So konnte eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2007 keine Evidenz für oder gegen den Einsatz von H1-Antihistaminika bei einer Anaphylaxie feststellen [31]. Bei milden Hypersensitivitätsreaktionen können H1-Antihistaminika histaminvermittelte Symptome wie Urtikaria und Juckreiz unter Umständen positiv beeinflussen, H2-Antihistaminika sind meist wirkungslos. H1-Antihistaminika können daher **nach Stabilisierung** der Vitalfunktionen zum Einsatz kommen [14].

**Keinesfalls sollte jedoch die Gabe von Adrenalin durch die Gabe von Antihistaminika verzögert werden!**

Die Rationale für den Einsatz von **Glukokortikoiden** in der Therapie der Anaphylaxie ist von ihrer Effektivität in der Langzeitbehandlung des allergischen Asthmas abgeleitet [16]. Eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2012 konnte aber keine randomisiert-kontrollierten Studien identifizieren, die die Effektivität von Glukokortikoiden in der Akuttherapie der Anaphylaxie untersuchen [32]. Diese Datenlage ist weiterhin unverändert. Glukokortikoide wirken über unspezifische membranstabilisierende Prozesse erst in der späten Phase der Anaphylaxie (nach 4–6 h), ein positiver Effekt zeigt sich vor allem im Hinblick auf pulmonale Symptome. Liegen diese vor, können Glukokortikoide somit unter Umständen vorteilhaft sein, in der **Akuttherapie der Anaphylaxie haben sie jedoch keinen Stellenwert** [2].

In speziellen Fällen können weitere Reservemedikamente zum Einsatz kommen. Bei einer **Adrenalin-refraktären Hypotonie** über mehr als 10 Minuten kann der Einsatz von **Noradrenalin** und/oder **Vasopressin** erwogen werden. Bei einer therapierefraktären Hypotension unter Therapie mit β-Rezeptoren-Blockern kann **Glukagon** eingesetzt werden. Zu beachten ist, dass Glukagon über eine positiv inotrope Wirkung sowie eine Erhöhung der Anzahl an β-Rezeptoren auf der Zelloberfläche ausschließlich die kardiale Symptomatik einer Anaphylaxie beeinflusst [5].

Der Beginn **kardiopulmonaler Reanimationsmaßnahmen** bzw. einer Herzdruckmassage wird in der Literatur bei einem **invasiv gemessenen systolischen Blutdruck < 50 mmHg** empfohlen, da dieser Wert nach aktueller Datenlage mit einem positiv prädiktiven Wert von 90 % mit dem Vorliegen einer pulslosen elektrischen Aktivität korreliert und invasiv gemessene Werte den tatsächlichen Blutdruck ferner häufig überschätzen [16].

### Vorgehen nach POH

Die Entscheidung, die geplante OP nach stattgehabter POH durchzuführen oder abzubrechen, erfolgt unter Einbeziehung eingriffsbezogener und patientenindivi-

dueller Faktoren. Das Vorliegen von Komorbiditäten, Art und Schwere der Reaktion sowie das Ansprechen auf die Therapie müssen hierbei individuell gegen die Dringlichkeit des Eingriffs abgewogen werden. In der Literatur überwiegt die Empfehlung, den **geplanten Eingriff nach einer lebensbedrohlichen POH zu verschieben**, es sei denn es besteht ein zwingender Grund für dessen Durchführung.

Bei POH Grad III und IV wird in der Regel eine Weiterbehandlung auf einer Intensivstation erforderlich sein. Das Risiko einer sogenannten biphasischen Anaphylaxie ist mit <5 % gering [9].

### Stufen-Diagnostik bei Verdacht auf POH

**Bei typischer Klinik mit Verdacht auf Anaphylaxie sollte perioperativ zunächst eine Bestimmung der Mastzell-Tryptase im Serum erfolgen.**

Es handelt sich um eine Serin-Protease, die bei Hypersensitivitätsreaktionen vom Soforttyp freigesetzt wird und als Marker für eine Mastzell-Degranulation herangezogen werden kann [11,33]. Eine nicht-immunologisch bedingte Mastzellaktivierung kann jedoch ebenfalls zu einer Erhöhung der Mastzell-Tryptase führen, umgekehrt schließt das Fehlen einer Tryptase-Erhöhung eine Anaphylaxie nicht aus [7]. Hinsichtlich des **Abnahmezeitpunktes** existieren unterschiedliche Angaben in der Literatur. Zusammenfassend sollte eine Bestimmung der Mastzell-Tryptase innerhalb der **ersten 6 Stunden nach Symptombeginn** erfolgen und mit einem Basis-Wert nach 24–48 Stunden verglichen werden, da starke individuelle Unterschiede hinsichtlich der Höhe der „Baseline“-Tryptase bestehen und manche Erkrankungen mit erhöhten Basiswerten einhergehen können [3,34]. Eine Kinetik mit Anstieg der Tryptase nach der international entwickelten Konsensus-Formel ( $(1,2 \times \text{Baseline-Tryptase}) + 2$ ) [ $\mu\text{g/ml}$ ] gilt als Nachweis einer klinisch signifikanten Mastzell-Degranulation und spricht für das Vorliegen einer Anaphylaxie [4,13].

**Eine allergologische Diagnostik sollte nach jeder POH vom Soforttyp erfolgen [4]. Eine enge Kooperation zwischen Anästhesie und Allergologie ist hierbei essenziell.**

Dem Anästhesisten obliegt eine **detaillierte Beschreibung aller Medikamente und sonstigen Substanzen**, die eingesetzt wurden, sowie eine **klare Chronologie der Applikation** von Medikamenten in Relation zum Auftreten der Symptome [6]. Es gibt keine eindeutigen Empfehlungen hinsichtlich des besten Zeitpunkts für eine allergologische Nachuntersuchung. Zur Vermeidung falsch-positiver oder falsch-negativer Ergebnisse durch eine Depletion der Mediatoren in Mastzellen und basophilen Granulozyten sowie spezifischer IgE-Antikörper spricht sich die Mehrzahl der Autoren für eine **Abklärung im Zeitraum von 4–6 Wochen nach der POH** aus. Dies beruht jedoch überwiegend auf theoretischen Überlegungen, die Evidenz hinsichtlich des geeigneten Zeitpunkts ist bestenfalls schwach [3,6,13].

Ziele der allergologischen Abklärung sind

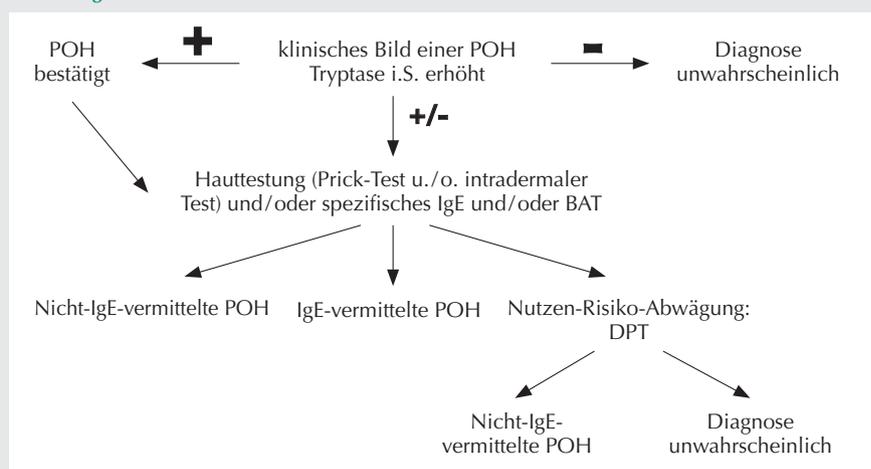
- der Nachweis oder Ausschluss einer POH bzw. die Festlegung einer alternativen Diagnose
- die Identifikation des der POH zugrunde liegenden Mechanismus

(immunologisch versus nicht-immunologisch bedingt) sowie des auslösenden Agens

- im Fall einer gesicherten IgE-vermittelten POH mit bekanntem Auslöser (inkl. potenzieller Kreuzreaktivitäten) die Bestimmung sicherer medikamentöser Alternativen
- die Aufklärung und Beruhigung des Patienten
- Empfehlungen für zukünftige Anästhesien [4].

Eine **allergologische Stufendiagnostik** umfasst Hauttestungen, In vitro-Tests (spezifisches IgE, Basophiler Aktivierungs-Test BAT) sowie die Provokationstestung (Drug Provocation Test DPT). **Hauttestungen** (Prick-Test, intradermaler Test) stellen den ersten Schritt der allergologischen Evaluation nach einer POH dar (Abb. 2) [2]. Beim sogenannten **Prick-Test** wird das potenzielle Allergen auf die Haut aufgetragen und diese anschließend mit einer Lanzette eingeritzt. Histamin dient als Positivkontrolle, als Negativkontrolle wird NaCl verwendet. Nach 15–20 min werden Hautrötung und Quaddelgröße überprüft und mit der Positivkontrolle verglichen. Falls der Prick-Test negativ ausfällt, kann im Anschluss eine **intradermale Testung** durchgeführt werden, die sensitiver aber weniger spezifisch ist. **In vitro-Tests** zeichnen sich durch eine relativ geringe

Abbildung 2



Stufendiagnostik der POH (modifiziert nach [3]). **POH**: Perioperative Hypersensitivitätsreaktion; **IgE**: Immunglobulin E; **BAT**: Basophiler Aktivierungs-Test; **DPT**: Drug Provocation Test.

Sensitivität sowie limitierte Verfügbarkeit für die Mehrzahl der perioperativ häufig eingesetzten Substanzen aus [33]. Der DPT stellt den Goldstandard zur Diagnose immunologischer und nicht-immunologischer Medikamentenreaktionen dar [2,24]. Im Zusammenhang mit POH ist sein Einsatz jedoch aufgrund des potenziellen Risikos einer schwerwiegenden Reaktion bei parenteraler Verabreichung limitiert und aufgrund der pharmakologischen Effekte von einigen der getesteten Substanzen (Lähmung, Atemdepression), wenn überhaupt, nur an Zentren und in einem intensivstationären Setting möglich [7,13].

Zusammenfassend ist eine typische Klinik mit üblicherweise lebensbedrohlichen Symptomen sowie erhöhter Histamin- oder Tryptase-Konzentration im Serum und positivem Hauttest beweisend für eine IgE-vermittelte Allergie. Umgekehrt sprechen milde bis moderate Symptome in Verbindung mit einem negativen Hauttest, mit oder ohne Histamin- oder Tryptase-Erhöhung, für eine nicht-immunologische Hypersensitivitätsreaktion.

**Bei begründetem Verdacht auf eine POH sollte ein Anästhesie-Ausweis ausgestellt werden, der nach einer allergologischen Untersuchung durch einen Allergie-Ausweis ergänzt wird [5].**

### Prävention

Im Rahmen der präoperativen Visite soll eine ausführliche Allergianamnese inklusive Zeitpunkt und Schweregrad der stattgehabten Reaktion erfolgen. Nicht-immunologische Reaktionen mit normalerweise milder/moderater Klinik werden meist durch Histamin-freisetzende Medikamente bei jungen und gestressten Patienten sowie Patienten mit Atopie ausgelöst. Das auslösende Medikament ist in diesem Fall nicht kontraindiziert. Eine langsame Injektion oder Dosisreduktion der betreffenden Substanzen sowie eine Prämedikation mit Antihistaminika können die Symptome verringern oder ganz verhindern [6,27].

Eine immunologisch vermittelte Hypersensitivitätsreaktion kann dagegen durch eine Prämedikation mit Antihistaminika nicht verhindert werden. In diesem Fall müssen das auslösende Agens sowie alle Substanzen mit möglicher Kreuzreaktivität unbedingt vermieden werden [27,35].

### Zusammenfassung

- Perioperative Hypersensitivitätsreaktionen können immunologisch und nicht-immunologisch bedingt sein. Eine Differenzierung allein anhand der Klinik ist nicht möglich.
- POH sind selten, aber mit signifikanter Morbidität und Letalität assoziiert.
- Die Diagnosestellung einer POH kann erschwert sein, da die Symptome durch die Auswirkungen von Anästhesie und Operation maskiert werden können.
- Antibiotika und Muskelrelaxantien zählen zu den häufigsten Auslösern einer POH.
- Ein gutes Outcome bei lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen ist von rechtzeitiger Diagnosestellung und adäquater Therapie mit Epinephrin und Volumenersatz abhängig.
- Antihistaminika und Kortikosteroide haben keinen Stellenwert in der Akuttherapie der Anaphylaxie.
- Patienten mit einer POH sollen postoperativ einer allergologischen Abklärung zugeführt werden; eine interdisziplinäre Zusammenarbeit Anästhesie – Allergologie ist hierbei essenziell.

### Literatur

1. Ebo DG, Clarke CR, Mertes PM, Platt PR, Sabato V, Sadleir PHM: Molecular mechanisms and pathophysiology of perioperative hypersensitivity and anaphylaxis: a narrative review. *Br J Anaesth* 2019;123: e38–e49
2. Laguna JJ, Archilla J, Doña I, Corominas M, Gastaminza G, Mayorga C, et al: Practical Guidelines for Perioperative Hypersensitivity Reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018;28:216–232

3. Galvão V, Giavina-Bianchi P, Castells M: Perioperative Anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:452
4. Dewachter P, Savic L: Perioperative anaphylaxis: pathophysiology, clinical presentation and management. *BJA Educ* 2019;19:313–320
5. Kunzel S, Werschy A, Koch T: Management der Anaphylaxie im OP. *Anaesthesist* 2020;69:686–698
6. Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM, Dewachter P, Garcez T, Kopac P, et al: An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Allergy* 2019;74:1872–1884
7. Nel L, Eren E: Peri-operative anaphylaxis. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:647–658
8. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ: The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:335–348
9. Savic L, Garvey L: Perioperative anaphylaxis: diagnostic challenges and management. *Curr Opin Anesthesiol* 2020;33:448–453
10. Harper NJN, Cook TM, Garcez T, Farmer L, Floss K, Marinho S, et al: Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: epidemiology and clinical features of perioperative anaphylaxis in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth* 2018;121:159–171
11. Mertes PM, Alla F, Tréchet P, Auroy Y, Jouglé E, Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoides Peranesthésiques: Anaphylaxis during anesthesia in France: An 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:366–373
12. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L, Working Group of the SFAR and SFA; Terreehorst I, Brockow K, Demoly P, ENDA; EEACI Interest Group on Drug Allergy: Reducing the Risk of Anaphylaxis During Anesthesia: 2011 Updated Guidelines for Clinical Practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:442–453
13. Kalangara J, Vanijcharoenkarn J, Lynde GC, McIntosh N, Kuruvilla M: Approach to Perioperative Anaphylaxis in 2020: Updates in Diagnosis and Management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2021;21:4
14. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Fischer M, Heller A, et al: Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie – Update 2021: S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbands Deutscher Allergologen (AeDA), der Gesellschaft für pädiatrische Allergologie und Umwelt-

## Review Articles

## Medical Education

- medizin (DAAU), des Berufsverbands der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ), der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI), der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI), der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGA), der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der Patientenorganisation Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB) und der Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie – Training und Edukation (AGATE). *Allergo J Int* 2021;30:20–49
15. Worm M, Edenharter G, Ruëff F, Scherer K, Pföhler C, Mahler V, et al: Symptom profile and risk factors of anaphylaxis in Central Europe. *Allergy* 2012;67:691–698
  16. Harper NJN, Cook TM, Garcez T, Lucas DN, Thomas M, Kemp H, et al: Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: management and outcomes in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth* 2018;121:172–188
  17. Sadleir PHM, Clarke RC, Bunning DL, Platt PR: Anaphylaxis to neuromuscular blocking drugs: incidence and Cross-reaktiviert in Western Australia vom 2002 to 2011. *Br J Anaesth* 2013;110:981–987
  18. Bruschi AM, Clarke RC, Platt PR, Phillips EJ: Exploring the link between pholcodine exposure and neuromuscular blockig agent anaphylaxis. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78:14–23
  19. Mertes PM, Ebo DG, Garcez T, Rose M, Sabato V, Takazawa T, et al: Comparative epidemiology of suspected perioperative hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth* 2019;123:e16–e28
  20. Dong S, Acouetey DS, Guéant-Rodriguez RM, Zmirou-Navier D, Rémen T, Blanca M, et al: Prevalence of IgE against neuromuscular blocking agents in hair-dressers and bakers. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1256–1262
  21. Reddy JJ, Cooke PJ, van Schalkwyk JM, Hannam JA, Fitzharris P, Mitchell SJ: Anaphylaxis Is More Common with Rocuronium and Succinylcholine than with Atracurium. *Anesthesiology* 2015;122:39–45
  22. De Pater GH, Florvaag E, Johansson SGO, Irgens Å, Petersen MNH, Guttormsen AB: Six years without pholcodine; Norwegians are significantly less IgE-sensitized and clinically more tolerant to neuromuscular blocking agents. *Allergy* 2017;71:813–819
  23. Vorobeichik L, Weber E, Tarshis J: Misconceptions Surrounding Penicillin Allergy: Implications for Anesthesiologists. *Anesth Analg* 2018;127:642–649
  24. Savic LC, Khan DA, Kopac P, Clarke RC, Cooke PJ, Dewachter P, et al: Management of a surgical patient with a label of penicillin allergy: narrative review and consensus recommendations. *Br J Anaesth* 2019;123:e82–e94
  25. Sousa-Pinto B, Blumenthal KG, Courtney L, Mancini CM, Jeffres MN: Assessment of the Frequency of Dual Allergy to Penicillins and Cefazolin A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg* 2021;156:e210021
  26. Savic L, Gurr L, Kaura V, Toolan J, Sandoes JAT, Hopkins PM, et al: Penicillin allergy de-labeling ahead of elective surgery: feasibility and barriers. *Br J Anaesth* 2019;123:e110–e116
  27. Dewachter P, Kopac P, Laguna JJ, Mertes PM, Sabato V, Volcheck GW, et al: Anaesthetic management of patients with pre-existent allergic conditions: a narrative review. *Br J Anaesth* 2019;123:e65–e81
  28. Asserhøj LL, Mosbech H, Krøigaard M, Garvey LH: No evidence for contraindications to the use of propofol in adults allergic to egg, soy or peanut. *Br J Anaesth* 2016;116:77–82
  29. Sommerfield DL, Lucas M, Schilling A, Drake-Brockman TFE, Sommerfield A, Arnold A, et al: Propofol use in children with allergies to egg, peanut, soybean and other legumes. *Anaesthesia.* 2019;74:1252–1259
  30. Ring J, Klimek L, Worm M: Adrenaline in the Acute Treatment of Anaphylaxis. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115:528–534
  31. Sheikh A, Ten Broek V, Brown SGA, Simons FER: H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy* 2007;62:830–837
  32. Choo KJL, Simons FER, Sheikh A: Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012:CD007596
  33. Takazawa T, Sabato V, Ebo DG: In vitro diagnostic tests for perioperative hypersensitivity, a narrative review: potential, limitations, and perspectives. *Br J Anaesth* 2019;123:e117–e125
  34. Vitte J, Amadei L, Gouitaa M, Mezouar S, Zieleskiewicz L, Albanese J, et al: Paired acute-baseline serum tryptase levels in perioperative anaphylaxis: an observational study. *Allergy* 2019;74:1157–1165
  35. Trautmann A, Seidl C, Stoevesandt J, Seitz CS: General anaesthesia-induced anaphylaxis: impact of allergy testing on subsequent anaesthesia. *Clin Exp Allergy* 2016;46:125–132.

### Korrespondenz- adresse



**Dr. med.  
Stefanie Scheid**

Klinik für Anästhesiologie und  
Intensivmedizin

Universitätsklinikum Freiburg  
Hugstetter Straße 55

79106 Freiburg, Deutschland

E-Mail:

stefanie.scheid@uniklinik-freiburg.de

ORCID-ID: 0000-0003-0275-9152