

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie,
Venerologie und Allergologie
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Matthias Goebeler

**Narkoseassoziierte Anaphylaxie:
Bedeutung der Allergiediagnostik für eine
erneute Narkose**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Cornelia Seidl

aus München

Würzburg, Oktober 2020

Referent: Prof. Dr. med. Axel Trautmann

Korreferent: Prof. Dr. med. Peter Kranke

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 24.08.2021

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Narkoseassoziierte Anaphylaxie: Definition und Symptome.....	1
1.2 Pathogenese narkoseassoziiierter Anaphylaxie	3
1.2.1 IgE-vermittelte Allergie gegen Narkotika oder gegen andere narkoseassoziierte Substanzen.....	4
1.2.2 Nicht-allergische Intoleranzreaktionen gegen Narkotika	6
1.3 Epidemiologie	6
1.4 Risikofaktoren.....	8
1.5 Diagnostik.....	8
1.5.1 Narkoseprotokoll	8
1.5.2 Laboruntersuchungen	9
1.5.3 Hauttestungen (Prick- und Intrakutantest).....	10
1.5.4 Expositionstestungen	11
1.6 Therapie und Prophylaxe	12
1.6.1 Akuttherapie der Anaphylaxie.....	12
1.6.2 Prophylaxe	12
2. Fragestellung	14
3. Material und Methoden	15
3.1 Patientenkollektiv.....	15
3.2 Datenerhebung.....	15
3.2.1 Erste Datenerfassung.....	15
3.2.1.1 Daten zur Anamnese	15
3.2.1.2 Daten zur Diagnostik.....	18
3.2.2 Zweite Datenerfassung	21
3.3 Vergleichsgruppen (Untergruppen): Allergie- und Intoleranzpatienten	22
3.4 Statistische Methoden	23
3.4.1 Chi-Quadrat-Test und exakter Test nach Fisher	23
3.4.2 T-Test für zwei unabhängige Stichproben.....	26
3.4.3 Mann-Whitney-U-Test	28

3.5	Software	30
4.	Ergebnisse	31
4.1	Diagnose und Patientenmerkmale.....	31
4.2	Daten zum ersten Narkosezwischenfall.....	33
4.3	Vergleich zwischen Allergie- und Intoleranzpatienten	35
4.3.1	Geschlechterverteilung.....	35
4.3.2	Altersverteilung.....	37
4.3.3	Anaphylaxiegrad des ersten Narkosezwischenfalls.....	38
4.3.4	Asthma	40
4.3.5	Atopie	42
4.3.6	Anzahl der Narkosen vor erstem Narkosezwischenfall	44
4.3.7	Zeitpunkt des Narkosezwischenfalls	44
4.4	Daten zur Folgenarkose	46
5.	Diskussion.....	50
5.1	Patientenmerkmale.....	50
5.2	Diagnostik: IgE-vermittelte Allergien und nicht-allergische Intoleranzreaktionen	51
5.3	Anaphylaxie: Schweregrade und Therapie	54
5.4	Vergleich zwischen Allergie- und Intoleranzpatienten	55
5.5	Folgenarkosen.....	58
6.	Zusammenfassung	60
	Literaturverzeichnis	63
	Abbildungsverzeichnis	67
	Tabellenverzeichnis	68
	Anhang.....	70
	Danksagung.....	72
	Lebenslauf	73

1. Einleitung

1.1 Narkoseassoziierte Anaphylaxie: Definition und Symptome

Eine Anaphylaxie wird definiert als eine schwere systemische Überempfindlichkeitsreaktion mit potentiell letalem Ausgang. Im Rahmen einer Allgemeinanästhesie und der dazugehörigen Medikation werden gleichzeitig und sukzessive zahlreiche Substanzen verabreicht, die das Potential haben, solche Reaktionen auszulösen [1, 2]. Die Symptome treten meist sehr schnell, das heißt innerhalb weniger Minuten bis einer halben Stunde nach Gabe des ursächlichen Medikaments auf. Die dabei hauptsächlich betroffenen Organsysteme sind Haut, Respirationstrakt, Gastrointestinaltrakt und Herz-Kreislaufsystem. Diese Organmanifestationen können gleichzeitig oder hintereinander, einzeln oder in Kombination auftreten. Somit kann das klinische Bild von einer ausschließlichen Hautreaktion bis zum akuten Herz-Kreislauf-Stillstand reichen [2-5]. Aufgrund des dynamischen Verlaufs ist die Klassifikation der Anaphylaxie schwierig und es gibt bisher keine Klassifikation, die sich international durchgesetzt hat. In Deutschland wird häufig eine Einteilung in 4 Schweregrade verwendet (Tabelle 1) [2].

Tabelle 1: Schweregrade anaphylaktischer Reaktionen (modifiziert nach Ring und Messmer [6]).

Grad	Haut	Gastrointestinaltrakt	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf-System
I	Pruritus Flush Urtikaria Angioödem	Keine	Keine	Keine
II	Grad-I-Symptome möglich	Nausea Bauchschmerzen	Rhinitis Dyspnoe	Tachykardie Hypotonie
III	Grad-I-Symptome möglich	Vomitus Kolik Defäkation	Bronchospasmus Larynxödem Zyanose	Schock Bewusstlosigkeit
IV	Grad-I-Symptome möglich	Grad-III-Symptome möglich	Atemstillstand	Herz-Kreislauf-Stillstand

Während die Diagnose einer Anaphylaxie beim wachen Patienten durch das Auftreten von typischen urtikariellen Hautreaktionen, subjektiven und objektiven gastrointestinalen Symptomen, Atemnot, Hypotonie und Tachykardie meist keine Schwierigkeiten bereitet, ist das Erkennen einer anaphylaktischen Reaktion während einer Narkose erschwert. So treten Hautsymptome nur bei 25 % der Patienten auf und gastrointestinale Probleme werden während der Narkose nicht wahrgenommen oder eventuell erst später bemerkt [7].

Zusätzlich muss bedacht werden, dass einige Differentialdiagnosen (DD) eine ähnliche bis identische klinische Symptomatik zeigen können und deshalb als alternative Erklärung für das Auftreten der narkoseassoziierten Symptome in Betracht gezogen werden müssen (Tabelle 2) [7].

Tabelle 2: Differentialdiagnosen (DD) zu nicht-allergischen Intoleranzreaktionen oder IgE-vermittelter Anaphylaxie bei narkoseinduzierten anaphylaxieartigen Symptomen (modifiziert nach [2]).

Organsystem und Symptome	Mögliche DD (Auswahl)
Atemwege: Bronchospasmus (Dyspnoe, Giemen), Stridor (Larynxödem)	Säureaspiration Intubationsreiz (Hyperreaktivität) Asthmaexazerbation Postextubations-Stridor Lungenembolie, Lungenödem Spannungspneumothorax
Herz-Kreislauf-System: Hypotonie, Arrhythmie, kardiogener Schock	intraoperative Manipulation (Zug) am Mesenterium arzneimittelinduzierte Vasodilatation Arzneimittelüberdosierung Gasembolie Hypoxämie Hypovolämie, Hämorrhagie Perikard-Tamponade vagoasale Reaktion neurokardiogene Synkope Elektrolytentgleisung
Haut: Erythem/Flush, Urtikaria, Angioödem	Venenthrombose Kopftief Lagerung C1-INH-Mangel (hereditäres Angioödem) Mastozytose Jarisch-Herxheimer-Reaktion

Die im Rahmen der Narkose verwendeten Opiate z. B. können zu einem Abfall der Herzfrequenz führen. Kardiovaskuläre Reaktionen wie eine Hypotonie bei Narkoseeinleitung können als pharmakologische Nebenwirkung der negativ inotropen und vasodilatatorisch wirkenden Anästhetika auftreten [7].

1.2 Pathogenese narkoseassoziierter Anaphylaxie

Pharmakologische Nebenwirkungen sind die häufigste Ursache für unerwünschte arzneimittelinduzierte Narkosereaktionen. Anaphylaktische Reaktionen im Zusammenhang mit einer Narkose können pathogenetisch in immunologische (d. h. IgE-vermittelte Allergien) oder nicht-immunologische Reaktionen (nicht-allergische Intoleranzreaktionen, „Pseudoallergien“) unterteilt werden (Abbildung 1) [3].

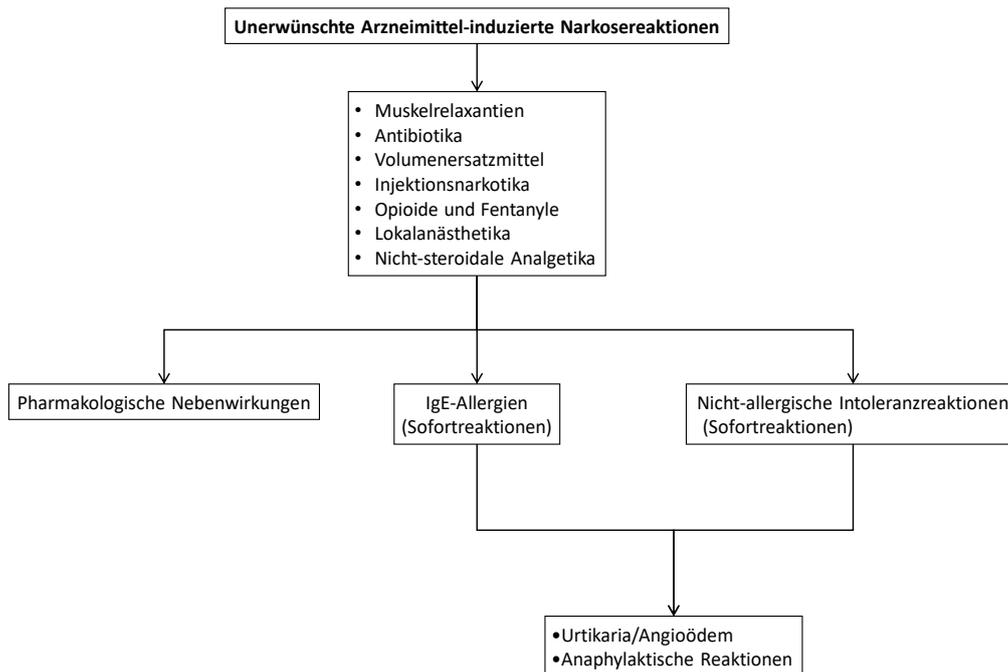


Abbildung 1: Klassifikation unerwünschter arzneimittelinduzierter Narkosereaktionen (mit freundlicher Genehmigung von A. Trautmann, Universitätsklinikum Würzburg).

1.2.1 IgE-vermittelte Allergie gegen Narkotika oder gegen andere narkoseassoziierte Substanzen

Mindestens 50 % bis maximal 70 % der Anaphylaxien während einer Narkose sind IgE-vermittelte, allergische Soforttyp-Reaktionen und setzen somit eine allergenspezifische Sensibilisierung des Immunsystems voraus [8]. In dieser asymptomatischen Sensibilisierungsphase bindet das Arzneimittel oder seine Metaboliten an körpereigene Trägerproteine und wird dann über die MHC-Rezeptoren der antigenpräsentierenden Zellen den T-Lymphozyten präsentiert (sogenannte Hapten-Hypothese). Bei einer Soforttyp-Allergie kommt es im Folgenden zu einer TH2-dominierten Immunantwort und damit zur Produktion von allergenspezifischen IgE-Antikörpern durch B-Lymphozyten bzw. Plasmazellen. Dieses IgE bindet über den Fc-Anteil an spezifische und hochaffine Fc-Rezeptoren (Fc_εRI) auf der Oberfläche von Mastzellen und basophilen Granulozyten (Abbildung 2).

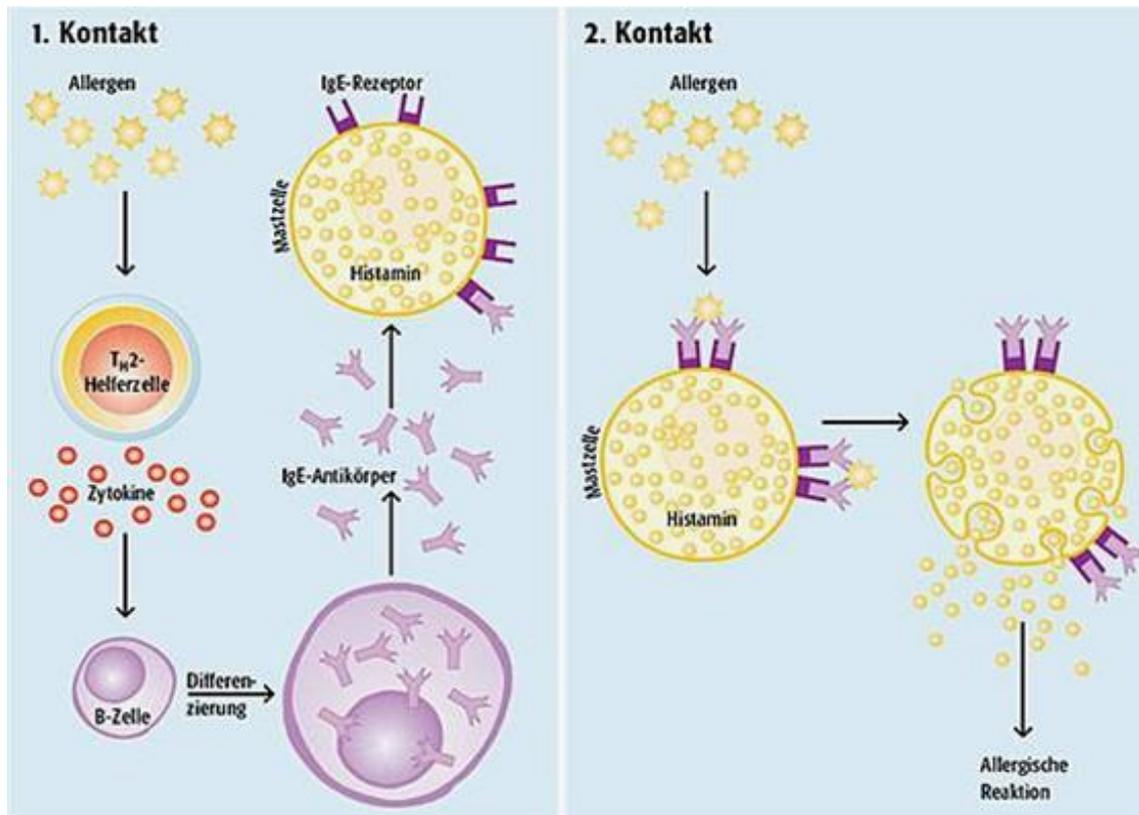


Abbildung 2: Sensibilisierungsphase (1. Kontakt) und Auslösephase (2. Kontakt) der IgE-vermittelten Allergie (aus pharmazeutische Zeitung Ausgabe 04/2014, https://ptaforum.pharmazeutische-zeitung.de/?id=impressum_pta, abgerufen am 24.05.2020).

Bei erneutem Allergenkontakt wird das Allergen von den spezifischen Antigenbindungsstellen der Mastzell-assoziierten IgE-Antikörper gebunden und eine Vernetzung von IgE-Molekülen hervorgerufen. Dadurch kommt es zur Aktivierung der sensibilisierten Mastzellen und basophilen Granulozyten und der sofortigen Degranulation und Freisetzung von Histamin, Leukotrienen, Prostaglandinen und anderen präformierten oder neu-synthetisierten Mediatoren (Abbildung 2). Der wichtigste Mediator bei IgE-vermittelten Allergien vom Soforttyp und bei der Anaphylaxie ist Histamin. Dieses führt unter anderem zu einer Vasodilatation, gesteigerter Permeabilität der Gefäße und Konstriktion der glatten Muskulatur [8-12].

1.2.2 Nicht-allergische Intoleranzreaktionen gegen Narkotika

Bei den verschiedenen Formen einer nicht-allergischen Unverträglichkeit (sogenannte Intoleranzreaktionen) kommt es im Gegensatz dazu zu einer IgE-unabhängigen Histaminfreisetzung. Somit ist keine vorausgehende Sensibilisierungsphase nötig und es kann bereits beim ersten Kontakt mit der auslösenden Substanz zu einer Überempfindlichkeitsreaktion während der Narkose kommen. Diese pseudoallergische Intoleranzreaktion zeichnet sich durch eine ausgeprägte Dosisabhängigkeit aus, kann aber klinisch nicht sicher von einer allergischen Soforttyp-Reaktion unterschieden werden. Allerdings scheint die Symptomatik bei Intoleranzreaktionen im Rahmen einer Narkose weniger schwerwiegend zu sein. Bei einer Intoleranzreaktion finden sich im Gegensatz zu einer Soforttyp-Allergie häufiger Hautsymptome, während darüber hinausgehende Systemsymptome wie Bronchospasmus und Herz-Kreislaufschock häufiger bei allergischen Reaktionen auftreten [2, 8, 13-16].

1.3 Epidemiologie

Die Inzidenz allergischer und nicht-allergischer Überempfindlichkeitsreaktionen im Rahmen einer Narkose beträgt 1/20.000 bis 1/10.000, die Mortalität bei einer Anaphylaxie im Rahmen einer Allgemeinanästhesie wird mit 3 bis 6 %, teilweise auch bis 9 %, angegeben. Frauen sind 3-mal häufiger betroffen als Männer mit einer Häufung um das 40. Lebensjahr [4, 8, 15, 17, 18].

Mit etwa 63 % sind die allergischen Anaphylaxien auf Muskelrelaxanzien am häufigsten, wobei die Hälfte dieser Reaktionen auf Suxamethonium zurückzuführen ist [8, 19]. Kreuzreaktionen zwischen verschiedenen Muskelrelaxanzien sind häufig und wurden vor allem im Zusammenhang mit Rocuronium (80,6 %), Vecuronium (87,5 %), Atracurium (76,8 %) und Suxamethonium (54,3 %) beschrieben [14]. Die Latex-Allergie ist die zweithäufigste Ursache einer allergischen anaphylaktischen Reaktion (ca. 19 %). Es folgen Antibiotika (ca. 12 %), Volumenersatzmittel (ca. 3 %), Injektionsnarkotika (ca. 2 %) und Opiate (ca. 2 %) [15].

Tabelle 3: Relative Bedeutung bestimmter Narkotika als nicht-allergische Histaminliberatoren oder als Ursache für IgE-vermittelte allergische Anaphylaxien [modifiziert nach 3] n.b. = nicht bekannt.

	Medikament	Nicht-allergische Histaminfreisetzung	IgE-vermittelte Typ I-Allergie
Injektionsnarkotika	Etomidate	+	n.b.
	Thiopental	+	+
	Methohexital	+	+
	Propofol	n.b.	(+)
	Ketamin	+	n.b.
Inhalationsnarkotika	Halothan	n.b.	n.b.
	Isofluran	+	n.b.
	Enfluran	n.b.	n.b.
	Desfluran	n.b.	n.b.
	Sevofluran	n.b.	n.b.
Muskelrelaxanzien	Suxamethonium	++	+++
	Vecuronium	+	+
	Alcuronium	+	+
	Pancuronium	+	+
	Atracurium	++	+++
	Mivacurium	n.b.	n.b.
Opiate und Analgetika	Piritramid	n.b.	n.b.
	Fentanyl	+	n.b.
	Alfentanil	n.b.	n.b.
	Sufentanil	+	n.b.
	Morphium	+	n.b.

Sowohl bei der Gabe von Injektions- oder Inhalationsanästhetika als auch bei Muskelrelaxanzien oder Opiaten kann es auch zu einer nicht-allergischen Histaminfreisetzung, das heißt Intoleranzreaktion oder Pseudoallergie, kommen (Tabelle 3) [3].

1.4 Risikofaktoren

Für Überempfindlichkeitsreaktionen im Rahmen einer Narkose wurden bestimmte Risikofaktoren identifiziert. Mastozytose-Patienten haben generell ein erhöhtes Risiko für narkoseassoziierte anaphylaktische Reaktionen [20-22]. Eine weitere Risikogruppe sind selbstverständlich Patienten mit einer bekannten Allergie gegen Arzneimittel oder andere Substanzen (Latex, Desinfektionsmittel), die im Rahmen einer Narkose verwendet werden [8, 21]. Narkosen in der Vorgeschichte des Patienten sind dagegen nur dann ein Risikofaktor, wenn bei diesen Narkosen auch eine Überempfindlichkeitsreaktion auftrat [8]. Eine Atopie kann nicht grundsätzlich als Risikofaktor angesehen werden. Nur im Kontext der Latexallergie konnte ein erhöhtes Risiko bei Atopikern gezeigt werden. Für eine Latexallergie sind eine wiederholte Exposition gegenüber Naturlatex z. B. im Rahmen mehrfacher Narkosen oder eine berufliche Exposition bekannte Risikofaktoren [8, 14, 16, 21]. Für eine allergische Reaktion gegen Muskelrelaxanzien sind bisher keine generellen Risikofaktoren bekannt. Eine Ausnahme ist die Kreuzreaktivität zwischen Pholcodin (einem Hustenmittel) und Ammoniumgruppen in Muskelrelaxanzien, die in Norwegen eine ungewöhnliche Häufung von IgE-vermittelten anaphylaktischen Reaktionen gegen Muskelrelaxanzien verursacht hat [23].

1.5 Diagnostik

Bei dem Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion während einer Narkose sollte im Anschluss immer eine allergologische Abklärung erfolgen. Die allergologische Diagnostik umfasst dabei Anamnese (vor allem Einblick in das Narkoseprotokoll), Labordiagnostik, Hauttestungen und falls möglich auch Expositionstestungen [5, 8].

1.5.1 Narkoseprotokoll

Die Vielzahl von Medikamenten, die während einer Narkose oft in rascher Abfolge gegeben werden, erschwert oft die Eingrenzung der möglichen Auslöser einer anaphylaktischen Reaktion. Trotzdem ergeben sich nach einer Auswertung

des Narkoseprotokolls häufig erste konkrete Hinweise auf eine oder wenige besonders verdächtige Substanzen. Zu ermitteln sind die verabreichten Narkotika, vor allem die zeitliche Reihenfolge der Gabe, besonders im Hinblick auf das Zeitintervall zwischen Gabe der Substanz und dem Auftreten der Überempfindlichkeitsreaktion sowie die daraufhin eingeleitete Therapie. Auch sollte der Patient zu bereits bekannten Allergien oder früheren Überempfindlichkeitsreaktionen im Rahmen einer Narkose befragt werden [1, 3].

1.5.2 Laboruntersuchungen

Serumtryptase. Die Tryptase ist eine Protease, die während einer Anaphylaxie zusammen mit Histamin aus Mastzellen und basophilen Granulozyten freigesetzt wird, aber eine deutlich längere Halbwertszeit (bis zu 4 Stunden) als Histamin aufweist. Ein deutlicher Anstieg der Serumtryptasewerte über 25 µg/l (Normbereich bis 11 µg/l) kann als Hinweis auf eine Mastzell-vermittelte Genese des Narkosezwischenfalls gedeutet werden. Allerdings können trotz einer schweren anaphylaktischen Reaktion auch normale Tryptasewerte vorliegen. Zur Beurteilung eines direkt nach einer Anaphylaxie gemessenen erhöhten Wertes ist eine Bestimmung des Basalwertes 1-2 Tage nach dem Narkosezwischenfall notwendig. Erhöhte Basalwerte finden sich beispielsweise bei einer Mastozytose, einem bekannten Risikofaktor für das Auftreten von anaphylaktischen Reaktionen im Rahmen einer Narkose [2, 5, 8, 13, 14, 21, 25, 26].

Gesamt-IgE im Serum. Die Bestimmung des Gesamt-IgE im Serum hat keine direkte diagnostische Aussagekraft [8, 27]. Der Gesamt-IgE-Wert ist aber insofern von Bedeutung, als dass stark erhöhte Gesamt-IgE-Werte durch unspezifische Bindung falsch-positive IgE-Werte gegen Einzelallergene verursachen können [2].

Allergenspezifisches IgE im Serum. Die Bestimmung des spezifischen IgE ist u. a. für Naturlatex, Muskelrelaxanzien, β -Laktamantibiotika, Thiopental und Gelatine möglich und validiert, wobei der ideale Zeitraum für eine Messung des IgE-Werts von 4-6 Wochen bis 6 Monate nach der Überempfindlichkeitsreaktion liegt.

Die Sensitivität dieser Messungen liegt bei ungefähr 70 %, die Spezifität liegt bei bis zu 90 % [3, 8, 14].

Basophilenaktivierungstest (BAT). Die Aktivierung von basophilen Granulozyten nach Inkubation mit Allergenen kann mittels durchflusszytometrischer Messung bestimmter Oberflächenaktivierungsmarker (CD63 und CD203) ermittelt werden. Der BAT kann als ergänzende Diagnostik in bestimmten Situationen sinnvoll sein; beispielsweise bei Patienten mit einem anamnestischen Verdacht auf eine allergische Soforttyp-Reaktion, aber fehlenden spezifischen IgE-Antikörpern oder negativem Hauttest. Bei Muskelrelaxanzien zeigt der BAT eine signifikante Korrelation mit den Ergebnissen in der Hauttestung, bei einer Spezifität von 90-95 % und einer geringeren Sensitivität von 50-60 %. Eine sichere Diagnose allein durch die Ergebnisse im BAT ist jedoch nicht möglich. Vielmehr sollten die Ergebnisse des BAT immer im Zusammenhang mit der Anamnese und anderen Tests bewertet werden [1, 8, 13, 28-31].

1.5.3 Hauttestungen (Prick- und Intrakutantest)

Hauttestung sollten frühestens 2 Wochen nach dem Narkosezwischenfall erfolgen. In dieser Zeit können sich die Histaminspeicher der Mastzellen wieder auffüllen und es werden somit falsch-negative Ergebnisse vermieden. Andererseits kann es durch ein längeres Zeitintervall zwischen der anaphylaktischen Reaktion und der Diagnostik (> 1 Jahr) durch eine bereits wieder abnehmende Reaktivität zu falsch-negativen Testergebnissen kommen [3, 8, 32].

Empfohlen wird eine Hauttestung von Naturlatex, Muskelrelaxanzien, Injektionsnarkotika und anderen Substanzen wie Opioiden, Lokalanästhetika oder Antibiotika, die bei dem jeweiligen Patienten im Rahmen der Narkose verabreicht wurden. Bei der Testung von Narkosemitteln, besonders von Opiaten, müssen immer geeignete Verdünnungen hergestellt werden, weil diese Substanzen starke unspezifische Histaminliberatoren sind. Medikamente zur Prämedikation müssen nur in Ausnahmefällen und bei begründetem Verdacht getestet werden [8, 21, 32].

Um eine mögliche Kreuzreaktivität auszuschließen und negativ getestete alternative Muskelrelaxanzien für eine erneute Narkose zu identifizieren, sollte nicht nur das während des Eingriffs verabreichte Muskelrelaxans, sondern auch alle anderen erhältlichen Muskelrelaxanzien getestet werden. In einer französischen Studie konnte für negative Hauttestungen ein hoher negativer prädiktiver Wert gezeigt werden, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die im Hauttest negativ getesteten Muskelrelaxanzien in einer folgenden Narkose vom Patienten gut vertragen werden [8, 33].

Beim Prick-Test (Synonym: Punktionstest) können in der Regel unverdünnte Substanzen (das heißt in der therapeutischen Konzentration) tropfenweise auf die Unterarminnenseite aufgetragen werden. Die Haut wird dann mittels einer Lanzette durch den Tropfen hindurch angestochen. Nach 15 Minuten wird der Test im Vergleich zu einer wirkstofffreien Negativkontrolle und einer Positivkontrolle (Histamin) abgelesen. Quaddeln von einem Durchmesser größer als 3 mm werden als positive Testreaktion gewertet [2, 5, 8, 13].

Beim Intrakutantest werden die Testlösungen mit Hilfe einer Tuberkulinspritze in die Haut der Unterarminnenseite injiziert. Hierbei werden immer verdünnte Testlösungen verwendet; meist beginnend mit einer Verdünnung von 1:100 und einer folgenden schrittweise weiter abfallenden Konzentration. Die Ablesung des Intrakutantests erfolgt ebenfalls nach 15 Minuten unter Vergleich mit einer Negativ- und einer Positivkontrolle. Als positive Testreaktion gelten Quaddeln mit einem Durchmesser von mehr als 5 mm [2, 3, 5, 8].

1.5.4 Expositionstestungen

Nach Nutzen-Risikoabwägung sind nach einer narkoseassoziierten Anaphylaxie Expositionstestungen mit bestimmten Substanzen sinnvoll und indiziert. Sinnvoll können Provokationstestungen sein bei negativem oder unklarem Ergebnis im Hauttest mit Naturlatex, Lokalanästhetika, Antibiotika oder nicht-steroidalen Analgetika [8].

Eine Expositionstestung mit Narkotika und Muskelrelaxanzien ist aufgrund ethischer Aspekte und organisatorischem Aufwand weder sinnvoll noch möglich und wird daher nicht empfohlen [8, 48].

1.6 Therapie und Prophylaxe

1.6.1 Akuttherapie der Anaphylaxie

Für die Akuttherapie eines anaphylaktischen Narkosezwischenfalls ist dessen Pathogenese zweitrangig, sie orientiert sich am Schweregrad der Reaktion. Die Zufuhr potentiell verdächtiger Substanzen muss sofort beendet werden (z. B. Stoppen einer Infusion). Des Weiteren sind eine Überwachung der Vitalfunktionen, die Schocklagerung sowie die Volumensubstitution und die Gabe von 100 % Sauerstoff Basismaßnahmen. Zusätzlich werden in der Regel H₁-Antihistaminika und Glukokortikoide verabreicht. Bei höhergradigen Anaphylaxien ist Adrenalin das Medikament der Wahl, bei Bronchospasmus sind β_2 -Agonisten indiziert. Bei einer Anaphylaxie Grad IV ist definitionsgemäß eine kardiopulmonale Reanimation notwendig (Tabelle 4) [8, 24].

Tabelle 4: Stadiengerechte Therapie der Anaphylaxie (nach [24]).

Anaphylaxie-Schweregrad	Therapie
I	<u>Basismaßnahmen:</u> Überwachung der Vitalfunktionen, Schocklagerung, Sauerstoffgabe, Antihistaminika, Glukokortikoide
II	zusätzlich zu den Basismaßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> - bei überwiegend kardiovaskulären Symptomen: Adrenalin, Volumengabe - bei überwiegend respiratorischen Symptomen: Adrenalin, β_2-Agonisten
III	zusätzlich zu den Basismaßnahmen: Adrenalin, Volumengabe
IV	Kardiopulmonale Reanimation

1.6.2 Prophylaxe

Ein allgemeines präoperatives Screening auf Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Arzneimittel oder andere im Rahmen einer Narkose verwendeten Substanzen wird nicht empfohlen. Dies gilt auch für Atopie-Patienten [8].

Bei einer erneuten Narkose sollte die Gabe einer positiv getesteten Substanz strikt vermieden werden. Nach nicht-allergischen Intoleranzreaktionen wird allgemein eine Prämedikation mit H₁-Antihistaminika und Glukokortikoiden empfohlen. Eine solche Prämedikation kann möglicherweise die Symptome einer nicht-allergischen Überempfindlichkeitsreaktion deutlich reduzieren oder sogar verhindern. Gegen die IgE-unabhängige Histaminfreisetzung bei Intoleranzreaktionen sind auch eine Dosisreduktion und eine langsamere Injektion histaminliberierender Substanzen (z. B. Vancomycin) prophylaktisch wirksam [8, 16].

Falls der Hauttest bei einem Patienten mit einem anaphylaktischen Narkosezwischenfall mit allen getesteten Substanzen negativ ausfällt, wird für diesen Patienten trotzdem eine Bescheinigung über eine Intoleranzreaktion im Rahmen einer Narkose (Intoleranzpass) ausgestellt. Es werden sowohl die Symptome der Reaktion wie auch die verdächtigen Substanzen aufgeführt. Zusätzlich erfolgt ein Hinweis auf die negativ getesteten Präparate und eine Empfehlung bei einer erneuten Narkose ggf. auf diese auszuweichen [2].

2. Fragestellung

In dieser Arbeit sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Welche Merkmale finden sich generell bei Patienten, die einen anaphylaktischen Narkosezwischenfall erleiden?
- Wie unterscheiden sich Patienten mit einer IgE-vermittelten Soforttyp-Allergie von Patienten mit einer Intoleranzreaktion?
- Wie häufig kommt es trotz Allergiediagnostik und entsprechenden Empfehlungen (Allergiepasse, Intoleranzpass) in einer erneuten Narkose zu einem weiteren anaphylaktischen Narkosezwischenfall?
- Welche Charakteristika finden sich bei Patienten, die einen erneuten anaphylaktischen Narkosezwischenfall in der Folgenarkose erleiden?

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Erfasst und ausgewertet wurden die Daten von Patienten, die sich von 1995 bis 2012 am Allergiezentrum Mainfranken der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg zur weiteren Abklärung nach einem anaphylaktischen Zwischenfall im Rahmen einer Narkose vorstellten.

Die Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Würzburg hatte keine Einwände gegen die Auswertung und Publikation vollständig anonymisierter Patientendaten.

3.2 Datenerhebung

Im ersten Schritt der Datenerhebung wurden die Patientenakten gesichtet, um alle in Betracht kommenden Patienten zu ermitteln (vgl. 3.1 Patientenkollektiv). Die Befunde von Anamnese und Diagnostik der infrage kommenden Patienten wurden in tabellarischer Form festgehalten. Hierbei wurden in der Datengruppe „Anamneseerhebung“ 12 Variablen, in der Datengruppe „Diagnostik“ 6 Variablen erfasst. Anschließend wurde im zweiten Schritt telefonisch oder falls dies nicht möglich war, schriftlich mit den Patienten Kontakt aufgenommen, um mit Hilfe eines Fragebogens (siehe Anhang) Daten zum weiteren Verlauf zu erheben. Besonders interessierte dabei die Frage nach einem erneuten anaphylaktischen Narkosezwischenfall in einer eventuellen Folgenarkose.

3.2.1 Erste Datenerfassung

3.2.1.1 Daten zur Anamnese

Geschlecht, Geburtsdatum, Narkose-Datum, Alter, Zeitintervall. Mit Hilfe der Erfassung der zwei Datumsangaben „Geburtsdatum“ und „Narkose-Datum“ konnten zwei weitere Zeitangaben berechnet werden. Die Angabe „Alter“ entspricht dabei dem Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Narkose. Die Variable „Zeitintervall“ beschreibt die Zeitspanne zwischen Narkose-Datum und Vorstellung des

Patienten zur weiteren Abklärung des Narkosezwischenfalls. Dieses Zeitintervall wurde dabei in mehrere Klassen eingeteilt (Tabelle 5).

Tabelle 5: Zeitintervall zwischen dem anaphylaktischen Narkosezwischenfall und der Allergiediagnostik.

Zeitintervall
< 1 Jahr
1-5 Jahre
6-10 Jahre
> 10 Jahre

Narkosen vor der anaphylaktischen Reaktion. In dieser Kategorie wurde die Anzahl der Narkosen, die vor dem Eingriff mit Narkosezwischenfall stattfanden, festgehalten. Bei fehlenden Angaben hierzu wurde das Merkmal „unklar“ verwendet (Tabelle 6).

Tabelle 6: Narkosen vor dem anaphylaktischen Narkosezwischenfall.

Narkosen vor Anaphylaxie
Keine
1-2
3-5
> 5
unklar

Asthma. Als „Asthma positiv“ wurden alle Patienten mit bekanntem Asthma bronchiale in der Anamnese gewertet, als „Asthma negativ“ alle Patienten ohne Hinweise auf eine asthmatische Atemwegserkrankung. Bei fehlenden Angaben wurden diese Fälle als „unklar“ klassifiziert.

Atopie. Atopie bezeichnet eine genetische Disposition für atopisches Ekzem, allergische Rhinitis oder allergisches Asthma sowie eine Disposition für IgE-vermittelte Allergien gegen bestimmte (sogenannte atopische) Inhalations- oder Nahrungsmittelallergene. Lag mindestens eine dieser atopischen Erkrankungen bei

einem Patienten vor, wurde dieser als „Atopie positiv“ klassifiziert, sonst als „Atopie negativ“. Wenn keine ausreichenden Angaben vorlagen, wurde dieser Fall als „unklar“ gewertet.

Verabreichte Medikamente. Die während der Narkose verwendeten Medikamente wurden in 7 Kategorien eingeteilt (Tabelle 7). In jeder dieser Kategorien wurde auch festgehalten, wenn definitiv kein Medikament dieser Kategorie verwendet wurde. Bei fehlenden Informationen wurden diese Fälle als „unklar“ gewertet.

Tabelle 7: Übersicht über die während der Narkose verwendeten Medikamente.

Arzneimittelgruppe	Einzelne Substanzen
Benzodiazepine	Midazolam, Lorazepam, Chlorazepam, Diazepam
Muskelrelaxanzien	Pancuronium, Vecuronium, Rocuronium, Atracurium, Cisatracurium, Mivacurium, Alcuronium, Suxamethonium
Injektionsnarkotika	Thiopental, Etomidat, Propofol, Ketamin, Methohexital
Opioide	Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil, Remifentanil
Volumenersatzmittel	HES, Gelatine, NaCl, Vollelektrolytlösung
Antibiotika	Penicilline, Cephalosporine, andere Antibiotika
Analgetika	Metamizol, Paracetamol, Diclofenac, Pethidin, Piritramid, Tramadol

Zeitpunkt der Reaktion. Die Variable „Zeitpunkt der Reaktion“ beschreibt, wann im Verlauf des operativen Eingriffs eine Überempfindlichkeitsreaktion beim Patienten auftrat. Diese Variable wurde unterteilt in die Klassen „intraoperative Reaktion“ und „postoperative Reaktion“, wobei die „postoperative Reaktion“ weiter zeitlich unterteilt wurde (Tabelle 8). Wurde der Zeitpunkt der Reaktion nicht eindeutig dokumentiert, wurde der Fall als „unklar“ klassifiziert.

Tabelle 8: Zeitpunkt der anaphylaktischen Reaktion.

Zeitpunkt der Reaktion
intraoperativ
postoperativ
< 2h
2-6 h
> 6h

Anaphylaxiegrad und Therapie des Narkosezwischenfalls. Zur Einteilung des Schweregrades des Narkosezwischenfalls wurde die in Deutschland häufig verwendete Klassifikation der Anaphylaxie in die Grade I-IV verwendet. (vgl. 1.1 Definition und Symptome). Ebenfalls erfasst wurde die Therapie der Überempfindlichkeitsreaktion (Tabelle 9). Diese richtete sich naturgemäß nach dem Schweregrad der Anaphylaxie (vgl. 1.6.1).

Tabelle 9: Therapie des anaphylaktischen Narkosezwischenfalls.

Therapie
Glukokortikoide, Anthistaminika, Volumen
Adrenalin i.v.
Reanimation
keine Therapie
unklar

3.2.1.2 Daten zur Diagnostik

Prick- und Intrakutantests. Im Rahmen der Diagnostik des Narkosezwischenfalls wurde routinemäßig der Pricktest mit Naturlatex, Injektionsnarkotika, Opioiden und Muskelrelaxanzien durchgeführt. Wurden während der Narkose auch β -Laktamantibiotika, Analgetika, Lokalanästhetika oder andere Medikamente verabreicht, wurden auch diese getestet. Verwendet wurden jeweils handelsübliche pharmakologische Präparate (vgl. 1.5.3 Hauttestungen). Beim Intrakutantest wurden mit NaCl 0,9 % verdünnte Testlösungen verwendet (Tabelle 10).

Tabelle 10: Verdünnungen im Intrakutantest mit Narkotika.

Narkotikum	Verdünnung in 0,9 % NaCl und Endkonzentration
Thiopental	1:100 = 2,5 mg/mL
Propofol	1:5000 = 1 mg/mL
Esketamin	1:50 = 500 µg/mL
Fentanyl	1:50 = 5 µg/mL
Suxamethonium	1:20 = 0,1 mg/mL
Pancuronium	1:100 = 200 µg/mL
Atracurium	1:100 = 0,1 mg/mL
Cisatracurium	1:5000 = 20 µg/mL
Mivacurium	1:10000 = 2 µg/mL

Bestimmung des spezifischen IgE. Mittels des ImmunoCAP®-Verfahrens der Firma Thermo Fisher Scientific, Freiburg (ehemals Phadia) wurden routinemäßig spezifische IgE-Antikörper gegen β -Laktamantibiotika und Naturlatex gemessen. In Einzelfällen wurden auch die IgE-Titer gegen andere verfügbare Substanzen wie Suxamethonium, Gelatine, Thiopental oder Patentblau bestimmt. Die Ergebnisse der IgE-Messungen wurden in Klassen eingeteilt (Tabelle 11).

Tabelle 11: Einteilung der spezifischen IgE-Konzentrationen in Klassen.

Klasse	Spezifische IgE-Konzentration	Bewertung
0	<0,35 kU/l	negativ
1	0,35-0,70 kU/l	grenzwertig positiv
2	0,70-3,50 kU/l	schwach positiv
3	3,50-17,50 kU/l	positiv
4	17,50-50,00 kU/l	stark positiv
5	50,00-100,00 kU/l	sehr stark positiv
6	>100,00 kU/l	sehr stark positiv

Serumtryptase. Die Bestimmung der Konzentration der basalen Serumtryptase erfolgte ebenfalls mit der ImmunoCAP®-Methode der Firma Thermo Fisher Sci-

entific. Die gemessenen Konzentrationen wurden in $\mu\text{g/l}$ angegeben. Postanaphylaktische Serumtryptasewerte lagen in dem hier untersuchten Kollektiv nicht vor.

Expositionstestungen. Bei negativem oder unklarem Ergebnis im Hauttest mit Lokalanästhetika, Antibiotika oder nicht-steroidalen-Analgetika wurden Provokationstestungen durchgeführt. Die Ergebnisse wurden im Falle einer nachgewiesenen Allergie oder Intoleranz als „positiver Expositionstest“ bzw. bei ausbleibender Reaktion in der Provokation als „negativer Expositionstest“ erfasst. Provokationstestungen mit Narkotika oder Muskelrelaxanzien wurden nicht durchgeführt.

Basophilenaktivierungstest (BAT). Der BAT kann als ergänzende Untersuchung in bestimmten Situationen sinnvoll sein (vgl. 1.5.2 Laboruntersuchungen). Verwendet wurde der BASOTEST[®] von Glycotop Biotechnology. Wurde eine Sensibilisierung gegen die getestete Substanz festgestellt, wurde das Ergebnis als „BAT positiv“ festgehalten, bei negativem Testergebnis als „BAT negativ“.

Diagnose. In Zusammenschau von Anamnese, Ergebnissen von Labordiagnostik, Hauttestungen und falls möglich auch Expositionstestungen wurden 3 verschiedene Diagnosen vergeben (Tabelle 12). In der Kategorie „DD“ wurden all jene intraoperativen Narkosezwischenfälle zusammengefasst, bei denen aufgrund der Testergebnisse weder von einer nicht-allergischen Intoleranzreaktion noch von einer IgE-vermittelten Anaphylaxie auszugehen war. Verantwortlich waren hier sehr wahrscheinlich andere Differentialdiagnosen, wie zum Beispiel Beatmungsschwierigkeiten aufgrund einer Reizung durch die endotracheale Intubation (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 12: Diagnosen.

Diagnose
Allergie
Intoleranzreaktion
DD

3.2.2 Zweite Datenerfassung

Um Daten zum weiteren Verlauf zu erhalten, wurde zwischen März 2011 und August 2012 telefonisch, oder falls dies nicht möglich war, schriftlich mit den Patienten Kontakt aufgenommen. Besonderes Interesse galt hierbei denjenigen Patienten, die sich nach der Allergiediagnostik mit entsprechenden Empfehlungen (Intoleranzpass oder Allergiepass) erneut einer Narkose unterziehen mussten.

Kontaktaufnahme. Die Patienten wurden telefonisch oder schriftlich kontaktiert. Festgehalten wurde auch, wenn eine Kontaktaufnahme mit einem Patienten nicht möglich war, zum Beispiel weil dieser keine Auskunft geben wollte oder bereits verstorben war.

Erneute Narkose (sogenannte Folgenarkose), Zeitraum zur Folgenarkose. Musste sich ein Patient nach der allergologischen Diagnostik mehreren Folgenarkosen unterziehen, wurde für die Auswertung nur die erste Narkose nach der Diagnostik herangezogen. Bei Patienten ohne Folgeoperationen in Allgemeinanästhesie entfielen naturgemäß die nachfolgenden Daten. Die Datenangabe „Zeitraum zur Folgenarkose“ beschreibt die Zeitspanne zwischen der allergologischen Diagnostik und dem erneuten operativen Eingriff in Narkose. Diese Zeitspanne wurde in 4 Klassen eingeteilt. Bei fehlenden Informationen zum Zeitraum wurde das Merkmal „unklar“ verwendet (Tabelle 13).

Tabelle 13: Zeitspanne zwischen der Allergiediagnostik und der erneuten Narkose.

Zeitraum zur Folgenarkose
< 1 Jahr
1-5 Jahre
6-10 Jahre
> 10 Jahre

Verwendete Medikamente, Anaphylaxiegrad, Zeitpunkt der Reaktion, Therapie. Wie nach dem ersten Narkosezwischenfall wurden auch bei der Folgenarkose die verwendeten Medikamente in 7 Kategorien eingeteilt (vgl. Tabelle 7). Falls im Rahmen einer erneuten Narkose wieder ein Narkosezwischenfall auftrat, wurden

erneut der Schweregrad der Reaktion, der Zeitpunkt der Reaktion und deren Therapie erfasst. Auch bei der Folgenarkose erfolgte zur Erfassung der anaphylaktischen Reaktion und ihrer Therapie eine Einteilung in die Schweregrade I-IV (vgl. Tabelle 1 und Tabelle 4). Die Variable „Zeitpunkt der Reaktion“ beschreibt, wann im Verlauf des operativen Eingriffs die Reaktion beim Patienten auftrat; hier wurden wieder die Gruppen „intraoperative Reaktion“ und „postoperative Reaktion“ differenziert (vgl. Tabelle 8).

Prämedikation, Information des Anästhesisten. Mit Hilfe des Fragebogens wurde u. a. auch erfasst, ob der behandelnde Anästhesist über den Allergiepass/Intoleranzpass des Patienten informiert wurde und ob deswegen eine entsprechende Prämedikation erfolgte. Im Falle einer Prämedikation wurden die verwendeten Medikamente erfasst. Die Wirkstoffgruppen zur Prämedikation sind in Tabelle 14 genannt.

Tabelle 14: Medikamente zur Prämedikation.

Prämedikation
Glukokortikoide \geq 100 mg Prednisolon-Äquivalent
Glukokortikoide + H ₁ -Antihistaminika (\pm H ₂ -Antihistaminika)
H ₁ -Antihistaminika (\pm H ₂ -Antihistaminika)

3.3 Vergleichsgruppen (Untergruppen): Allergie- und Intoleranzpatienten

Nach dem Ergebnis der Allergiediagnostik wurden für die statistischen Vergleiche 2 Untergruppen definiert. Einerseits die Patienten mit einer IgE-vermittelten Soforttyp-Allergie gegen eines während der Narkose verwendeten Medikaments oder einer anderen Substanz (Untergruppe Allergiepazienten). Andererseits die Patienten, bei denen letztlich eine nicht-allergische Intoleranzreaktion gegen Narkotika diagnostiziert wurde (Untergruppe Intoleranzpatienten).

3.4 Statistische Methoden

Die für die Auswertung der gesammelten Daten verwendeten statistischen Methoden werden im Folgenden ausführlich erläutert.

3.4.1 Chi-Quadrat-Test und exakter Test nach Fisher

Der Chi-Quadrat-Test dient der Analyse von Häufigkeiten von Merkmalen. Der Test überprüft, ob zwei Variablen unabhängig voneinander sind (Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest) bzw. ob ein bestimmtes Merkmal in den Stichproben gleich verteilt ist (Chi-Quadrat-Homogenitätstest). Der exakte Test nach Fisher ist ähnlich dem Chi-Quadrat-Test, aber bei kleinem Stichprobenumfang robuster. Nachfolgend die Schritte für den Chi-Quadrat-Test [34, 35, 49]:

- Erstellen einer Kreuztabelle mit zwei kategorialen (qualitativen) Merkmalen X und Y , erhoben an n Merkmalsträgern:

x_i : i -te Ausprägung von X ($i = 1, 2, \dots, r$)

y_j : j -te Ausprägung von Y ($j = 1, 2, \dots, c$)

n_{ij} : absolute Häufigkeit der Kombination (x_i, y_j)

X	Y				Zeilen- summe (Randhäufigkeit)
	y_1	y_2	...	y_c	
x_1	n_{11}	n_{12}	...	n_{1c}	$n_{1.}$
x_2	n_{21}	n_{22}	...	n_{2c}	$n_{2.}$
...
x_r	n_{r1}	n_{r2}	...	n_{rc}	$n_{r.}$
Spalten- summe (Randhäufigkeit)	$n_{.1}$	$n_{.2}$...	$n_{.c}$	n

- Formulierung der Hypothesen:
 - Nullhypothese (H_0): die beiden Variablen sind unabhängig voneinander.
 - Alternativhypothese (H_a): die beiden Variablen sind abhängig.

- Festlegung des Signifikanzniveaus (Irrtumswahrscheinlichkeit) α :

$$\alpha = 5\% = 0,05$$

- Unter Annahme der Unabhängigkeit bzw. Homogenität Berechnung der erwarteten absoluten Häufigkeit e_{ij} einer Kombination (x_i, y_j) aus den Randhäufigkeiten:

$$e_{ij} = \frac{n_{i.} \times n_{.j}}{n}$$

- Überprüfung der Bedingungen für den Chi-Quadrat-Test:
jeder erwartete Zellenwert e_{ij} muss größer oder gleich 5 sein.
- Bestimmung des Chi-Quadrat-Wertes χ^2 und der Freiheitsgrade df :

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(n_{ij} - e_{ij})^2}{e_{ij}}$$

$$df = (r - 1)(c - 1)$$

- Ermittlung des p-Wertes aus Statistiktabelle bzw. mit Hilfe einer Statistiksoftware.
- Interpretation des Testergebnisses:
 - Wenn $p\text{-Wert} \geq \alpha$: die Nullhypothese wird beibehalten.
 - Wenn $p\text{-Wert} < \alpha$: die Nullhypothese wird verworfen und die Alternativhypothese angenommen.

Wenn die Voraussetzungen für die Anwendung des Chi-Quadrat-Testes nicht erfüllt sind, d.h. nicht jeder erwartete Zellenwert e_{ij} größer oder gleich 5 ist, kann alternativ der exakte Test nach Fisher verwendet werden. Der Testablauf verläuft wie folgt [34, 35, 49]:

- Formulierung der Hypothesen:
 - Nullhypothese (H_0): die beiden Variablen sind unabhängig voneinander.
 - Alternativhypothese (H_a): die beiden Variablen sind abhängig.

- Festlegung des Signifikanzniveaus (Irrtumswahrscheinlichkeit) α :

$$\alpha = 5\% = 0,05$$

- Erstellen einer Kreuztabelle mit zwei kategorialen (qualitativen) Merkmalen X und Y , wobei die kleinste Häufigkeit oben links steht und damit der Merkmalshäufigkeit a entspricht:

n : Gesamtzahl der Merkmalsträger

a, b, c, d : Häufigkeit der Merkmalskombination

X	Y		Zeilensumme (Randhäufigkeit)
	y_1	y_2	
x_1	a	b	$a + b$
x_2	c	d	$c + d$
Spaltensumme (Randhäufigkeit)	$a + c$	$b + d$	n $= a + b + c + d$

- Berechnung der Wahrscheinlichkeit P für diese Konstellation:

$$P = \frac{(a + b)! \times (c + d)! \times (a + c)! \times (b + d)!}{n! \times a! \times b! \times c! \times d!}$$

- Analog Berechnung der Wahrscheinlichkeiten für alle extremeren Tabellen unter Beibehaltung der Randsummen.
- Addition der berechneten Einzelwahrscheinlichkeiten. Die Summe zeigt an, wie wahrscheinlich es ist, die Ausgangssituation oder einen noch extremere Feldverteilung zu beobachten und entspricht dem $p - Wert$.
- Interpretation des Testergebnisses:
 - Wenn $p - Wert \geq \alpha$: die Nullhypothese wird beibehalten.
 - Wenn $p - Wert < \alpha$: die Nullhypothese wird verworfen und die Alternativhypothese angenommen.

3.4.2 T-Test für zwei unabhängige Stichproben

Der t -Test für zwei unverbundene Stichproben ist ein statistisches Verfahren zum Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Stichproben. In dieser Datenanalyse wurde der t -Test verwendet um das Lebensalter der Studienteilnehmer beider Gruppen zu überprüfen. Im Folgenden wird der t -Test für zwei unverbundene Stichproben kurz erläutert [34, 49].

- Formulierung der Hypothesen:
 - Nullhypothese (H_0): es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Variablen der beiden Stichproben.

$$H_0: \mu_1 = \mu_2$$

μ_1 : Mittelwert der Stichprobe 1

μ_2 : Mittelwert der Stichprobe 2

- Alternativhypothese (H_a): die Mittelwerte der Variablen unterscheiden sich signifikant.

$$H_a: \mu_1 \neq \mu_2$$

- Festlegung des Signifikanzniveaus (Irrtumswahrscheinlichkeit) α :

$$\alpha = 5\% = 0,05$$

- Überprüfung der Voraussetzungen für die Anwendung des t -Tests:
 - Unabhängigkeit der Stichproben.
 - Die untersuchte Variable ist eine quantitative Variable.
 - Normalverteilung der Daten (Shapiro-Wilk-Test).
 - Varianzgleichheit der Stichproben (Levene-Test).
- Berechnung der Stichprobenmittelwerte \bar{x}_1 und \bar{x}_2 sowie der Standardabweichung s_1 und s_2 beider Stichproben:

n_1 : Umfang der Stichprobe 1

n_2 : Umfang der Stichprobe 2

$$\bar{x}_1 = \frac{\sum_{i=1}^{n_1} x_{i1}}{n_1}$$

$$\bar{x}_2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_2} x_{i2}}{n_2}$$

$$s_1 = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_1} (x_{i1} - \bar{x}_1)^2}{n_1 - 1}}$$

$$s_2 = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_2} (x_{i2} - \bar{x}_2)^2}{n_2 - 1}}$$

- Berechnung des Standardfehlers der Mittelwertdifferenz:

$$se(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) = \sqrt{\frac{(n_1 - 1) \times s_1^2 + (n_2 - 1) \times s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}} \times \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}$$

- Berechnung der Prüfgröße t und der Freiheitsgrade df :

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{se(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)}$$

$$df = n_1 + n_2 - 2$$

- Ermittlung des p -Wertes unter Zuhilfenahme von Statistiktabelle.
- Interpretation des Testergebnisses:
 - Falls $p\text{-Wert} \geq \alpha$: die Nullhypothese wird beibehalten.
 - Falls $p\text{-Wert} < \alpha$: die Nullhypothese wird verworfen und die Alternativhypothese angenommen.

3.4.3 Mann-Whitney-U-Test

Der Mann-Whitney-U-Test ist ein Rangsummentest und setzt keine Normalverteilung voraus. Es wird der Median zweier unverbundener Stichproben verglichen. Im Folgenden wird der Testablauf beschrieben [34, 49, 50].

- Formulierung der Hypothesen:
 - Nullhypothese (H_0): es besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der zentralen Tendenz der beiden Stichproben.

$$H_0: \tilde{\mu}_1 = \tilde{\mu}_2$$

$\tilde{\mu}_1$: Median der Grundgesamtheit, aus der Stichprobe 1 stammt

$\tilde{\mu}_2$: Median der Grundgesamtheit, aus der Stichprobe 2 stammt

- Alternativhypothese (H_a): es gibt einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der zentralen Tendenz der beiden Stichproben.

$$H_a: \tilde{\mu}_1 \neq \tilde{\mu}_2$$

- Festlegung des Signifikanzniveaus (Irrtumswahrscheinlichkeit) α :

$$\alpha = 5\% = 0,05$$

- Überprüfung der Voraussetzungen für die Anwendung des Mann-Whitney-U-Tests:
 - Unabhängigkeit der Stichproben.
 - Die Variablen sind mindestens ordinalskaliert.
 - Die beiden Variablen haben etwa die gleiche Verteilungsform; Symmetrie oder Normalverteilung werden jedoch nicht vorausgesetzt.
- Rangsummenbildung:
 - Alle Werte aus beiden Stichproben werden gemeinsam in aufsteigender Reihenfolge sortiert und mit Rängen versehen. Bei Ties (ein Wert tritt wiederholt auf) erhalten beide Werte den Durchschnitt der Ränge, die sie normalerweise erhalten hätten.
 - Getrennte Berechnung der Rangsummen R_1 und R_2 für die Stichproben 1 und 2.
- Berechnung der Prüfgröße U :

n_1 : Größe der Stichprobe 1

n_2 : Größe der Stichprobe 2

$$U_1 = n_1 \times n_2 + \frac{n_1 \times (n_1 + 1)}{2} - R_1$$

$$U_2 = n_1 \times n_2 + \frac{n_2 \times (n_2 + 1)}{2} - R_2$$

$$U = \min[U_1; U_2]$$

- Bei kleinen Stichproben: Ermittlung des kritischen Wertes mit Hilfe von Statistiktabelle.

Falls $U >$ kritischer Wert: die Nullhypothese wird beibehalten.

Falls $U \leq$ kritischer Wert: die Nullhypothese wird verworfen und die Alternativhypothese angenommen.
- Bei großen Stichproben: Approximation durch die Normalverteilung. U wird hierzu in eine neue Teststatistik u transformiert:

$$u = \frac{U - m}{s}$$

wobei:

$$m = \frac{n_1 \times n_2}{2}$$

$$s = \sqrt{\frac{n_1 \times n_2 \times (n_1 + n_2 + 1)}{12}}$$

Ermittlung des p-Wertes unter Zuhilfenahme von Statistiktabelle.

Falls $p - Wert \geq \alpha$: die Nullhypothese wird beibehalten.

Falls $p - Wert < \alpha$: die Nullhypothese wird verworfen und die Alternativhypothese angenommen.

3.5 Software

Für die Datensammlung, die statistische Auswertung und die schriftliche Erstellung dieser Arbeit wurden als technische Hilfsmittel die Programme Excel® 2010 und Word® 2010 von Microsoft® sowie SPSS Statistics® 20, 21 und 26 von IBM® verwendet.

4. Ergebnisse

Ausgewertet werden konnten die Daten von 112 Patienten, die sich im Zeitraum von 1995 bis 2012 zur weiteren Abklärung nach einer anaphylaktischen Reaktion im Rahmen einer Narkose vorstellten. Die erste Phase der Datenerfassung erfolgte durch die Sichtung der Patientenakten im Allergiezentrum Mainfranken der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Für die zweite Phase der Datenerhebung wurde erneut mit den Patienten Kontakt aufgenommen, um mittels eines Fragebogens Informationen zum weiteren Verlauf zu erhalten. Dabei konnten 82 Patienten direkt telefonisch befragt werden. Bei 18 Patienten erfolgte die Befragung schriftlich. Bei 12 Patienten erhielten wir aus unterschiedlichsten Gründen keine weiteren Informationen, zum Beispiel, weil eine Kontaktaufnahme nicht möglich war, der Patient keine Auskunft geben wollte oder der Patient leider bereits verstorben war.

4.1 Diagnose und Patientenmerkmale

Bei 53 Patienten (47,3 %) konnte eine IgE-vermittelte Soforttyp-Allergie gegen eine während der Narkose verwendete Substanz diagnostiziert werden. Nach umfangreicher allergologischer Diagnostik ohne Hinweis auf eine IgE-vermittelte Sensibilisierung wurde bei 54 Patienten (48,2 %) eine nicht-allergische Intoleranzreaktion gegen ein oder mehrere Narkotika diagnostiziert. Bei 5 Patienten (4,5 %) waren aufgrund Symptomatik, Verlauf und Diagnostik letztlich doch Differentialdiagnosen zu nicht-allergischen Intoleranzreaktionen oder IgE-vermittelter Anaphylaxie am wahrscheinlichsten (Abbildung 3).

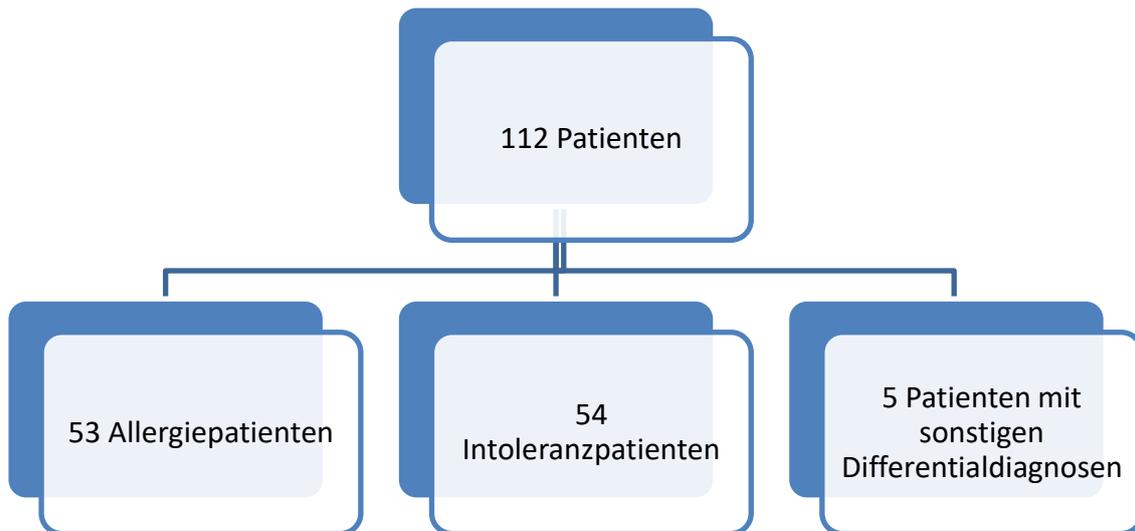


Abbildung 3: Übersicht über das Ergebnis der allergologischen Diagnostik.

In die weitere Auswertung konnten somit 107 Patienten mit narkoseinduzierten Anaphylaxiesymptomen eingeschlossen werden, deren Eigenschaften in Tabelle 15 dargestellt sind.

Tabelle 15: Patientenmerkmale: Gesamtzahl, Untergruppe Allergie und Untergruppe Intoleranz

Merkmale	Gesamtzahl n=107 (%)	Allergie-pati- enten n=53 (%)	Intoleranz-pati- enten n=54 (%)
Geschlecht: weiblich/männlich	73/34 (68,2/31,8)	37/16 (69,8/30,2)	36/18 (66,7/33,3)
Alter [Jahre]			
Min-Max	6-84	13-84	6-82
Mittelwert	45,6	46,7	44,5
Median	46,0	46,0	44,0
Asthma			
Ja	14 (13,1)	7 (13,2)	7 (13)
Nein	85 (79,4)	44 (83)	41 (75,9)
Unklar	8 (7,5)	2 (3,8)	6 (11,1)
Atopie			
Ja	26 (24,3)	13 (24,5)	13 (24,1)
Nein	75 (70,1)	38 (71,7)	37 (68,5)
Unklar	6 (5,6)	2 (3,8)	4 (7,4)
Narkosen vor der narkoseassoziierten Anaphylaxie			
Keine	6 (5,6)	3 (5,7)	3 (5,6)
1-2	46 (43,0)	23 (43,4)	23 (42,6)
3-5	24 (22,4)	12 (22,6)	12 (22,2)

Merkmale	Gesamtzahl n=107 (%)	Allergie-pati- enten n=53 (%)	Intoleranz-pati- enten n=54 (%)
> 5	9 (8,4)	4 (7,5)	5 (9,3)
Unklar	22 (20,6)	11 (20,8)	11 (20,4)
Narkoseinduzierte Anaphylaxiesymptome			
Grad I	36 (33,6)	13 (24,5)	23 (42,6)
Grad II	30 (28,0)	15 (28,3)	15 (27,8)
Grad III	34 (31,8)	23 (43,4)	11 (20,4)
Grad IV	5 (4,7)	2 (3,8)	3 (5,6)
Unklar	2 (1,9)	0	2 (3,7)
Zeitpunkt der anaphylaktischen Reaktion			
Intraoperativ	85 (79,4)	44 (83,0)	41 (75,9)
Postoperativ			
< 2 Stunden	8 (7,5)	4 (7,5)	4 (7,4)
2-6 Stunden	3 (2,8)	2 (3,8)	1 (1,9)
> 6 Stunden	10 (9,3)	3 (5,7)	7 (13,0)
Unklar	1 (0,9)	0	1 (1,9)
Therapie			
H ₁ -Antihistaminika, Steroid, β_2 -Agonisten, Volumen	48 (44,9)	22 (41,5)	26 (48,1)
Adrenalin i.v.	36 (33,6)	24 (45,3)	12 (22,2)
Kardiopulmonale Reanimation	5 (4,7)	2 (3,8)	3 (5,6)
Keine	6 (5,6)	1 (1,9)	5 (9,3)
Unklar	12 (11,2)	4 (7,5)	8 (14,8)
Zeitspanne zwischen narkoseassoziierter Anaphylaxie und Diagnostik			
< 1 Jahr	87 (81,3)	45 (85,0)	42 (77,8)
1-5 Jahre	16 (15,0)	7 (13,2)	9 (16,7)
6-10 Jahre	1 (0,9)	1 (1,8)	0
> 10 Jahre	3 (2,8)	0	3 (5,6)

4.2 Daten zum ersten Narkosezwischenfall

Narkoseinduzierte Anaphylaxiesymptome. Die Symptome des Narkosezwischenfalls wurden entsprechend der in Deutschland üblichen Klassifikation in die Schweregrade I bis IV eingeteilt. Tabelle 15 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Grade. Bei 2 Patienten blieb der Anaphylaxiegrad unklar.

Zeitpunkt der anaphylaktischen Reaktion. Bei 85 Patienten (79,4 %) zeigte sich die anaphylaktische Reaktion bereits intraoperativ, bei 21 Patienten manifestierte

sich die klinische Symptomatik erst postoperativ. Der genaue Zeitpunkt der Reaktion blieb bei einem Patienten leider unklar (vgl. Tabelle 15).

Therapie. 48 Patienten wurden mit Volumensubstitution, der Gabe von H₁-Antihistaminika, Glukokortikoiden und β_2 -Agonisten behandelt. 36 Patienten musste Adrenalin i.v. verabreicht werden und bei 5 Patienten war eine kardiopulmonale Reanimation notwendig. Bei 6 Patienten hingegen erfolgte keinerlei Therapie (vgl. Tabelle 15).

Zeitspanne zwischen narkoseassoziiertes Anaphylaxie und Diagnostik. 81,3 % der Patienten stellten sich innerhalb eines Jahres nach dem operativen Eingriff, in dessen Verlauf es das erste Mal zu einer Unverträglichkeitsreaktion kam, zu einer weiteren Abklärung vor. Nur in wenigen Fällen war diese Zeitspanne größer als 5 Jahre (vgl. Tabelle 5).

Serumtryptase. In unserer Studie erfolgte bei 55 Patienten eine Bestimmung der basalen Serumtryptase-Werte. Bei keinem Patienten wurden Werte höher als 20 ng/ml ermittelt. 53 Patienten wiesen Tryptase-Werte unter 10 ng/ml auf und nur bei 2 Patienten fanden sich Konzentrationen zwischen 10-20 ng/ml.

IgE-vermittelte Allergie als Ursache für die narkoseassoziiertes Anaphylaxie. Grundlage der allergologischen Diagnostik waren Hauttests, Laboruntersuchungen und ggf. Expositionstestungen. Am häufigsten wurde eine Antibiotikaallergie als Ursache für die anaphylaktische Reaktion diagnostiziert, gefolgt von einer Allergie gegen Muskelrelaxanzien und Pyrazolone (Tabelle 16).

Tabelle 16: IgE-vermittelte Allergie gegen Medikamente, die im Rahmen der Narkose verabreicht wurden.

Medikament	Anzahl
Muskelrelaxanzien (n=15)	
Atracurium	7
Mivacurium	2
Alcuronium	2
Rocuronium	2
Cisatracurium	1
Suxamethonium	1
Antibiotika (n=24)	
Cephalosporine	15
Penicilline	5
Chinolon	3
Clindamycin	1
Analgetika (n=7)	
Metamizol	5
Anderes Pyrazolon	2
Volumenersatzmittel (n=3)	
Gelatine	3
Andere (n=4)	
Patentblau V	2
Naturlatex	1
Heparin	1
Gesamtsumme	53

4.3 Vergleich zwischen Allergie- und Intoleranzpatienten

Bei 53 Patienten (47,3 %) konnte eine IgE-vermittelte Soforttyp-Allergie gegen eine im Zusammenhang mit der Narkose verwendete Substanz diagnostiziert werden. Nach umfangreicher allergologischer Diagnostik ohne Hinweis auf eine IgE-vermittelte Sensibilisierung wurde bei 54 Patienten (48,2 %) eine nicht-allergische Intoleranzreaktion gegen ein oder mehrere Narkotika diagnostiziert.

4.3.1 Geschlechterverteilung

- Nullhypothese: Die Geschlechterverteilung unterscheidet sich in den beiden Vergleichsgruppen Patienten mit Allergie und Patienten mit Intoleranzreaktion nicht.

Alternativhypothese: Die Geschlechterverteilung unterscheidet sich in den Vergleichsgruppen Patienten mit Allergie und Patienten mit Intoleranzreaktion.

- Signifikanzniveau (Irrtumswahrscheinlichkeit): $\alpha = 0,05$
- Kreuztabelle:

			Diagnose		Gesamt
			Allergie	Intoleranz	
Geschlecht	weiblich	Anzahl	37	36	73
		% innerhalb von Diagnose	69,8%	66,7%	68,2%
	männlich	Anzahl	16	18	34
		% innerhalb von Diagnose	30,2%	33,3%	31,8%
Gesamt		Anzahl	53	54	107
		% innerhalb von Diagnose	100,0%	100,0%	100,0%

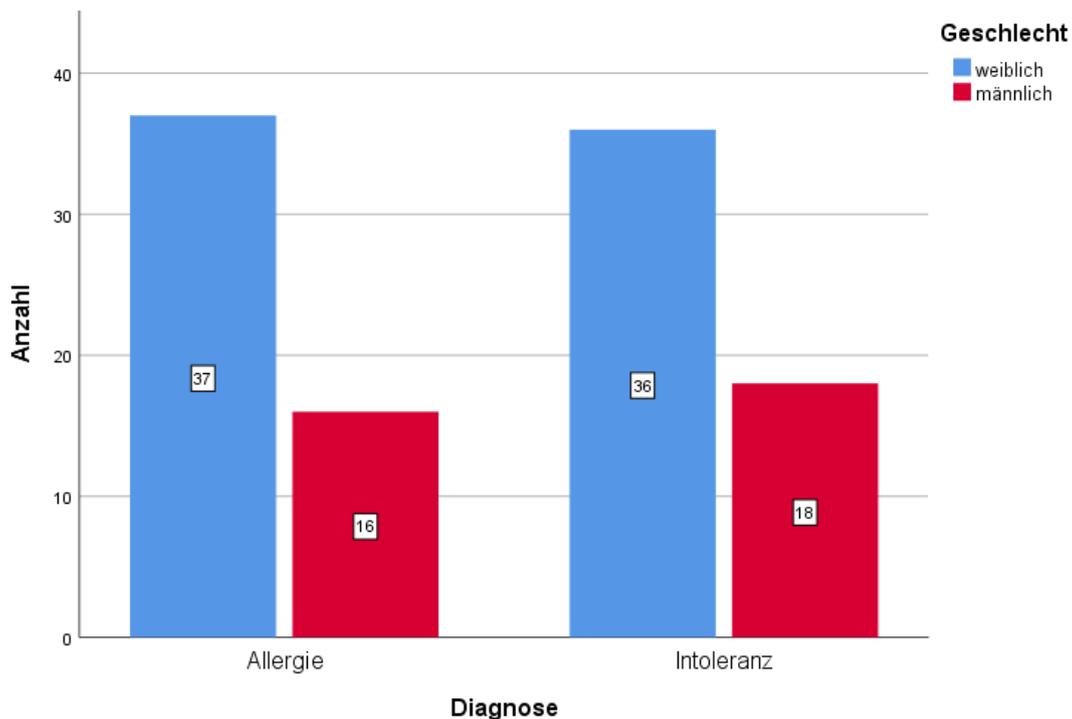


Abbildung 4: Geschlechterverteilung hinsichtlich Diagnose.

- Chi-Quadrat-Test:

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,122 ^a	1	,727		
Kontinuitätskorrektur ^b	,020	1	,887		
Likelihood-Quotient	,122	1	,727		
Exakter Test nach Fisher				,836	,444
Zusammenhang linear-mit-linear	,121	1	,728		
Anzahl der gültigen Fälle	107				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 16,84.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

- Bewertung: Die beiden Vergleichsgruppen Patienten mit Allergie und Patienten mit Intoleranzreaktion zeigen bezüglich der Geschlechterverteilung keinen signifikanten Unterschied (p-Wert = 0,73).

4.3.2 Altersverteilung

- Nullhypothese: Die Altersverteilung unterscheidet sich zwischen den Vergleichsgruppen nicht.

Alternativhypothese: Die Altersverteilung unterscheidet sich zwischen den Vergleichsgruppen.

- Signifikanzniveau (Irrtumswahrscheinlichkeit): $\alpha = 0,05$
- Voraussetzungen, Prüfgröße, Freiheitsgrade und Signifikanztestung:

Tests auf Normalverteilung				
	Diagnose	Shapiro-Wilk		
		Statistik	df	Signifikanz
Alter	Allergie	,984	52	,695
	Intoleranz	,982	52	,612

Gruppenstatistiken					
	Diagnose	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Alter	Allergie	52	46,71	16,789	2,328
	Intoleranz	52	44,50	17,620	2,443

Test bei unabhängigen Stichproben								
		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit				
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standard für Standardfehler
Alter	Varianzen sind gleich	,415	,521	,655	102	,514	2,212	3,375
	Varianzen sind nicht gleich			,655	101,763	,514	2,212	3,375

- **Bewertung:** Die beiden Vergleichsgruppen unterscheiden sich bezüglich der Altersverteilung nicht signifikant.

4.3.3 Anaphylaxiegrad des ersten Narkosezwischenfalls

- **Nullhypothese:** Bezüglich des Auftretens von moderaten (Grad I und II) und schweren (Grad III und IV) ersten Narkosezwischenfällen unterscheiden sich die Vergleichsgruppen Patienten mit Allergie und Patienten mit Intoleranzreaktion nicht signifikant.

Alternativhypothese: Bezüglich des Auftretens von moderaten und schweren ersten Narkosezwischenfällen unterscheiden sich die Vergleichsgruppen signifikant.

- **Signifikanzniveau (Irrtumswahrscheinlichkeit):** $\alpha = 0,05$

• Kreuztabelle:

Kreuztabelle (Anaphylaxie * Diagnose)					
			Diagnose		Gesamt
			Allergie	Intoleranz	
Anaphylaxie	Grad I und II	Anzahl	28	38	66
		% innerhalb von Anaphylaxie	42,4%	57,6%	100,0%
		% innerhalb von Diagnose	52,8%	73,1%	62,9%
	Grad III und IV	Anzahl	25	14	39
		% innerhalb von Anaphylaxie	64,1%	35,9%	100,0%
		% innerhalb von Diagnose	47,2%	26,9%	37,1%
Gesamt		Anzahl	53	52	105
		% innerhalb von Anaphylaxie	50,5%	49,5%	100,0%
		% innerhalb von Diagnose	100,0%	100,0%	100,0%

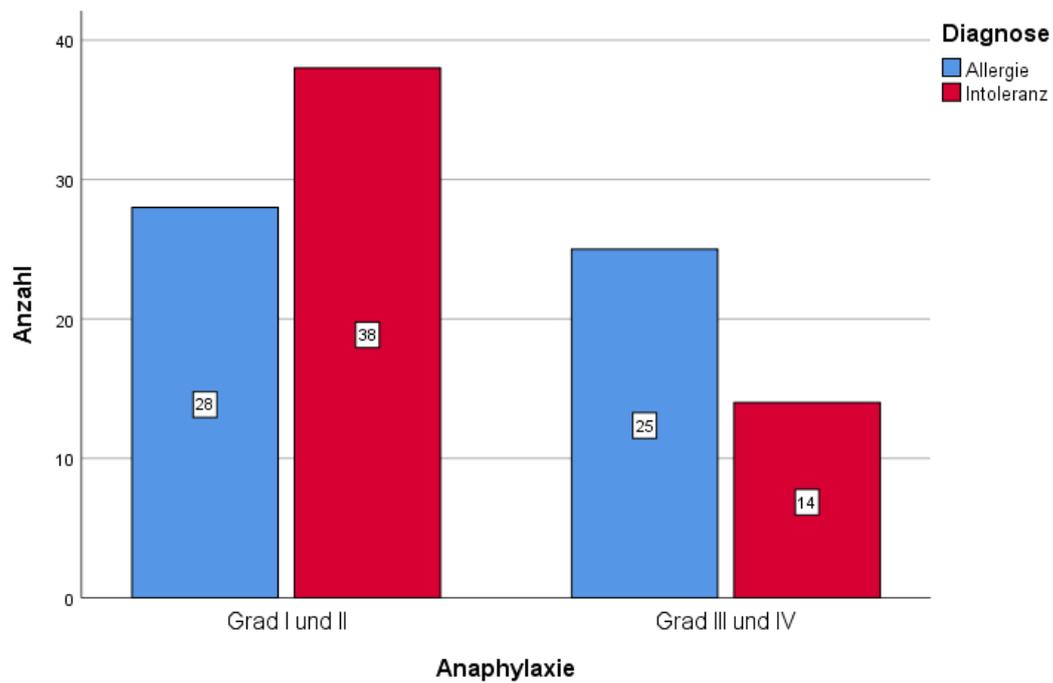


Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der Anaphylaxiegrade hinsichtlich der Diagnose.

- Chi-Quadrat-Test:

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,609 ^a	1	,032		
Kontinuitätskorrektur ^b	3,782	1	,052		
Likelihood-Quotient	4,657	1	,031		
Exakter Test nach Fisher				,043	,026
Zusammenhang linear-mit-linear	4,565	1	,033		
Anzahl der gültigen Fälle	105				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 19,31.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

- Bewertung: Die beiden Vergleichsgruppen unterscheiden sich bezüglich des Anaphylaxiegrades des ersten Narkosezwischenfalls signifikant. Von den Patienten mit einer Allergie erlitten 52,8 % eine Narkosereaktion von moderatem Schweregrad. Bei den Patienten mit der Diagnose Intoleranzreaktion trat bei 73,1 % eine moderate Reaktion und bei 26,9 % eine schwere Reaktion auf. Dieser Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,032 signifikant. Die Nullhypothese wird verworfen, die Alternativhypothese wird angenommen.

4.3.4 Asthma

- Nullhypothese: Die beiden Variablen Diagnose und Asthma sind unabhängig voneinander.

Alternativhypothese: Die beiden Variablen Diagnose und Asthma korrelieren miteinander.

- Signifikanzniveau (Irrtumswahrscheinlichkeit): $\alpha = 0,05$

- Kreuztabelle:

Kreuztabelle (Asthma * Diagnose)					
			Diagnose		Gesamt
			Allergie*	Intoleranz**	
Asthma	negativ	Anzahl	44	41	85
		% innerhalb von Diagnose	86,3%	85,4%	85,9%
	positiv	Anzahl	7	7	14
		% innerhalb von Diagnose	13,7%	14,6%	14,1%
Gesamt		Anzahl	51	48	99
		% innerhalb von Diagnose	100,0%	100,0%	100,0%

*bei 2 Patienten unklar

**bei 6 Patienten unklar

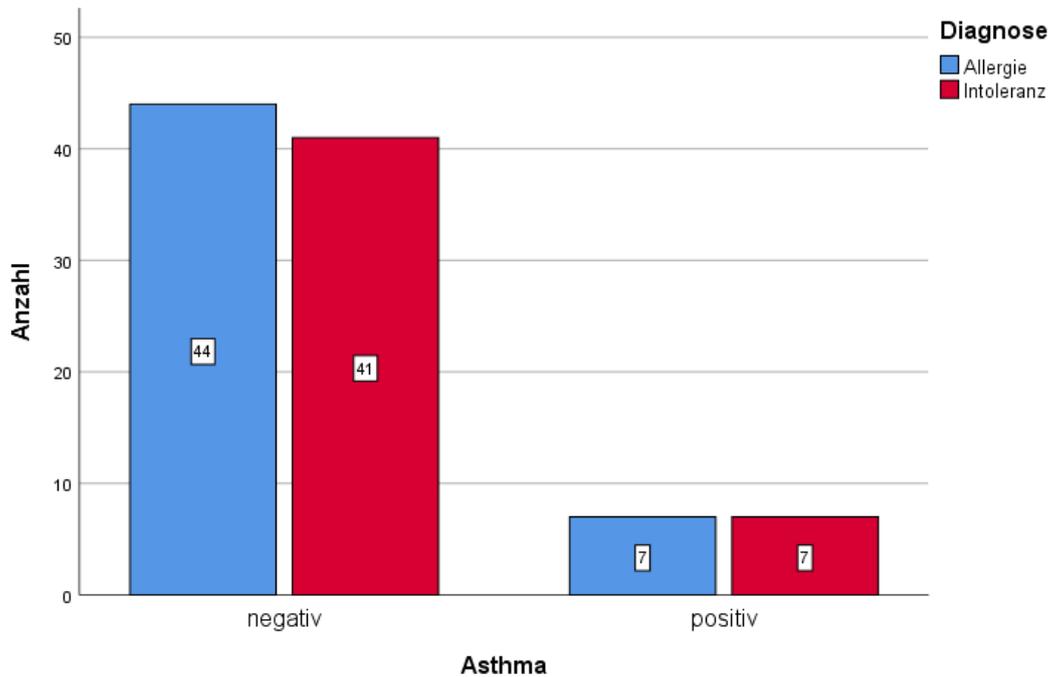


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung von Asthma in Bezug auf die Diagnose.

- Chi-Quadrat-Test:

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,015 ^a	1	,903		
Kontinuitätskorrektur ^b	,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	,015	1	,903		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,565
Zusammenhang linear-mit-linear	,015	1	,903		
Anzahl der gültigen Fälle	99				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 6,79.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

- Bewertung: Die Vergleichsgruppen zeigen bezüglich der Variablen Asthma keine signifikanten Unterschiede (p-Wert =0,90).

4.3.5 Atopie

- Nullhypothese: Die beiden Variablen Diagnose und Atopie sind unabhängig voneinander.

Alternativhypothese: Die beiden Variablen Diagnose und Atopie stehen miteinander in Verbindung.

- Signifikanzniveau (Irrtumswahrscheinlichkeit): $\alpha = 0,05$
- Kreuztabelle:

Kreuztabelle (Atopie * Diagnose)					
			Diagnose		Gesamt
			Allergie*	Intoleranz**	
Atopie	negativ	Anzahl	38	37	75
		% innerhalb von Diagnose	74,5%	74,0%	74,3%
	positiv	Anzahl	13	13	26
		% innerhalb von Diagnose	25,5%	26,0%	25,7%
Gesamt		Anzahl	51	50	101
		% innerhalb von Diagnose	100,0%	100,0%	100,0%

*bei 2 Patienten unklar

**bei 4 Patienten unklar

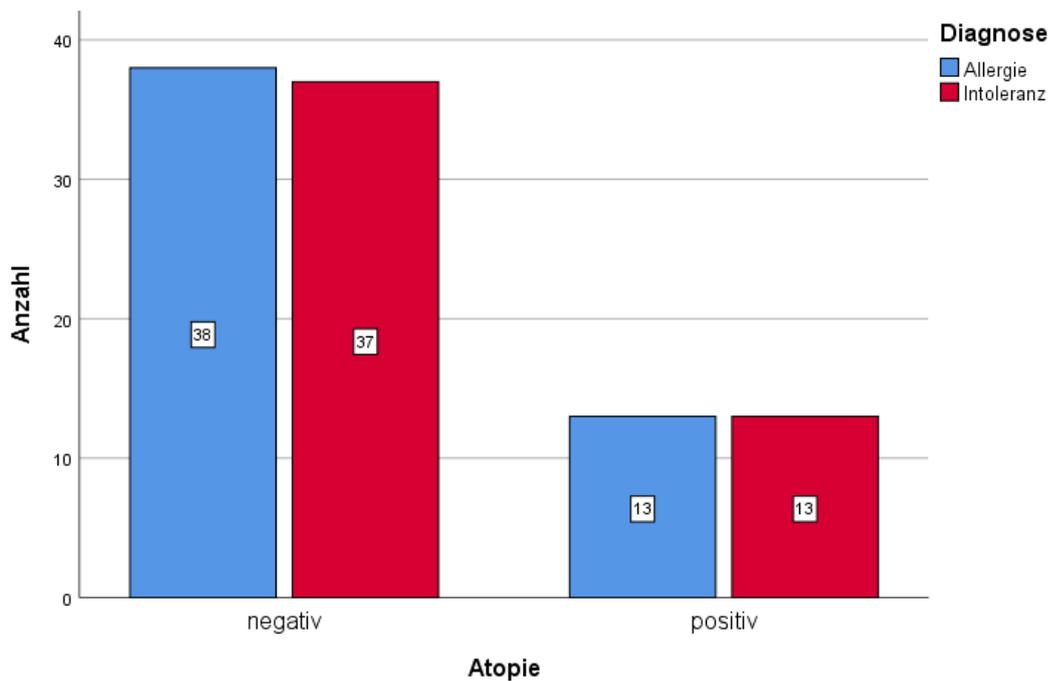


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung von Atopie in Bezug auf die Diagnose.

- Chi-Quadrat-Test:

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Sig-nifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,003 ^a	1	,953		
Kontinuitätskorrektur ^b	,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	,003	1	,953		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,567
Zusammenhang linear-mit-linear	,003	1	,954		
Anzahl der gültigen Fälle	101				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 12,87.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

- Bewertung: Die Vergleichsgruppen zeigen bezüglich der Variablen Atopie keine signifikanten Unterschiede (p-Wert =0,95).

4.3.6 Anzahl der Narkosen vor erstem Narkosezwischenfall

- Nullhypothese: Die Anzahl der Narkosen vor dem ersten Narkosezwischenfall unterscheidet sich zwischen den Vergleichsgruppen nicht.

Alternativhypothese: Die Anzahl der Narkosen vor dem ersten Narkosezwischenfall unterscheidet sich zwischen den Vergleichsgruppen.

- Signifikanzniveau (Irrtumswahrscheinlichkeit): $\alpha = 0,05$
- Rangsummenbildung:

Ränge				
	Diagnose	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Narkosen vor Narkosezwischenfall	Allergie	42	42,55	1787,00
	Intoleranz	43	43,44	1868,00
	Gesamt	85		

- Signifikanztestung:

Statistik für Test ^a	
	Narkosen vor Narkosezwischenfall
Mann-Whitney-U	884,000
Wilcoxon-W	1787,000
Z	-,185
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,853

a. Gruppenvariable: Diagnose

- Bewertung: Die Vergleichsgruppen unterscheiden sich bezüglich der Anzahl der Narkosen vor dem ersten Narkosezwischenfall nicht signifikant.

4.3.7 Zeitpunkt des Narkosezwischenfalls

- Nullhypothese: Der Zeitpunkt der Reaktion während der Narkose unterscheidet sich zwischen den Vergleichsgruppen nicht.

Alternativhypothese: Der Zeitpunkt der Reaktion während der Narkose unterscheidet sich zwischen den Vergleichsgruppen.

- Signifikanzniveau (Irtumswahrscheinlichkeit): $\alpha = 0,05$
- Kreuztabelle:

Kreuztabelle (Zeitpkt. d. Reaktion * Diagnose)					
			Diagnose		Gesamt
			Allergie	Intoleranz**	
Zeitpkt. d. Reaktion	intraoperativ	Anzahl	44	41	85
		% innerhalb von Diagnose	83,0%	77,4%	80,2%
	postop. <2h	Anzahl	4	4	8
		% innerhalb von Diagnose	7,5%	7,5%	7,5%
	postop. 2-6h	Anzahl	2	1	3
		% innerhalb von Diagnose	3,8%	1,9%	2,8%
	postop. >6h	Anzahl	3	7	10
		% innerhalb von Diagnose	5,7%	13,2%	9,4%
Gesamt		Anzahl	53	53	106
		% innerhalb von Diagnose	100,0%	100,0%	100,0%

**bei einem Patienten unklar

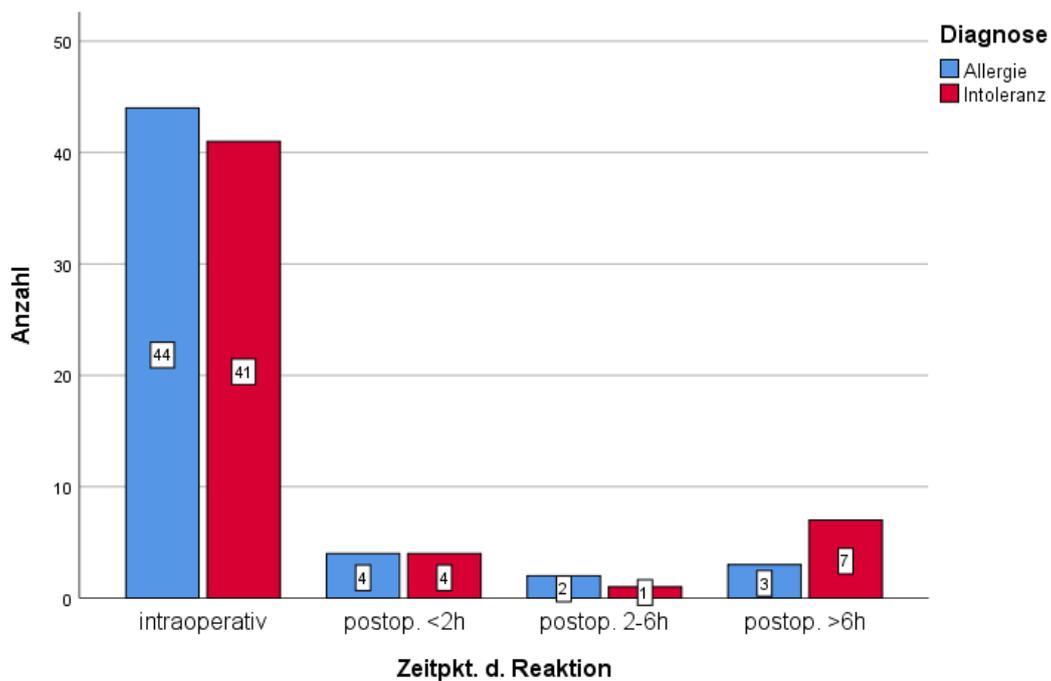


Abbildung 8: Zeitpunkt des Narkosezwischenfalls in Bezug auf die Diagnose.

- Exakter Test nach Fisher:

Chi-Quadrat-Tests						
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifi- kanz (2-seitig)	Exakte Signifi- kanz (1-seitig)	Punkt-Wahr- scheinlichkeit
Chi-Quadrat nach Pearson	2,039 ^a	3	,564	,622		
Likelihood-Quotient	2,091	3	,554	,622		
Exakter Test nach Fisher	2,113			,622		
Zusammenhang linear-mit-li- near	1,080 ^b	1	,299	,354	,177	,049
Anzahl der gültigen Fälle	106					

a. 4 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,50.

b. Die standardisierte Statistik ist 1,039.

- Bewertung: Die Vergleichsgruppen unterscheiden sich bezüglich des Zeitpunkts des Narkosezwischenfalls nicht signifikant (p-Wert = 0,62).

4.4 Daten zur Folgenarkose

Um Informationen zum weiteren Verlauf zu erhalten, wurde erneut mit den Patienten Kontakt aufgenommen. Hierbei konnte mit Hilfe eines Fragebogens ermittelt werden, dass sich insgesamt 53 Patienten nach der Diagnostik in der Allergieabteilung erneut einer Allgemeinanästhesie unterziehen mussten. Die Zeitspanne zwischen der Allergiediagnostik und einer erneuten Operation betrug in 50,9 % der Fälle weniger als ein Jahr. 17 Studienteilnehmer (32,1 %) wurden innerhalb von 1-5 Jahren und 6 Patient (11,3 %) innerhalb von 6-10 Jahren erneut in Allgemeinanästhesie operiert. Nur bei 3 Patienten (5,7 %) erfolgte der Eingriff erst nach Ablauf von mehr als 10 Jahren.

46 Patienten (86,8 %) der insgesamt 53 Patienten, die sich erneut einer Allgemeinanästhesie unterziehen mussten, informierten den behandelten Narkosearzt über den vorhandenen Allergie- bzw. Intoleranzpass. 3 Patienten (5,6 %) taten dies jedoch nicht und bei 4 Patienten (7,6 %) konnte nicht mehr sicher geklärt werden, ob die Patienten ihren Anästhesisten über die Allergiediagnostik informiert hatten.

Bei 26 Patienten entschieden sich die behandelten Narkoseärzte zu einer Prämedikation. Am häufigsten (66,7 %) wurde dabei eine Kombination aus Cortison und einem H₁-Antihistaminikum verabreicht.

Die Patientenmerkmale der 53 Patienten mit Folgenarkose zeigt Tabelle 17.

Tabelle 17: Patientenmerkmale der 53 Patienten mit Folgenarkose: Gesamtzahl, Untergruppe Allergie und Untergruppe Intoleranz.

	Patienten mit Folgenarkose n=53 (%)	Allergie-pa-tienten n=29 (%)	Intoleranz-patienten n= 24 (%)
Geschlecht: weiblich/männlich	16/37 (30,2/69,8)	8/21 (27,6/72,4)	8/16 (33,3/66,7)
Narkoseinduzierte Anaphylaxiesymptome			
Keine	50 (94,3)	28 (96,5)	22 (91,6)
Grad I	1 (1,9)	0	1 (4,2)
Grad II	0	0	0
Grad III	2 (3,8)	1 (3,5)	1 (4,2)
Grad IV	0	0	0
Zeitspanne zwischen Diagnostik und Folgenarkose			
< 1 Jahr	27 (50,9)	18 (62,1)	9 (37,5)
1-5 Jahre	17 (32,1)	6 (20,7)	11 (45,8)
6-10 Jahre	6 (11,3)	3 (10,3)	3 (12,5)
> 10 Jahre	3 (5,7)	2 (6,9)	1 (4,2)
Information des behandelnden Anästhesisten			
Ja	46 (86,8)	27 (93,1)	19 (79,2)
Nein	3 (5,6)	0	3 (12,5)
Unklar	4 (7,6)	2 (6,9)	2 (8,3)
Prämedikation			
H ₁ -Antihistaminika und Glukokortikoide	18 (66,7)	8 (27,6)	10 (41,7)
Nur H ₁ -Antihistaminika	4 (14,8)	1 (3,5)	3 (12,5)
Nur Glukokortikoide	4 (14,8)	2 (6,9)	2 (8,3)
Keine	26 (49,1)	17 (58,6)	9 (37,5)
Unklar	1 (3,7)	1 (3,5)	0

In der Gruppe der Patienten, bei denen eine Allergie diagnostiziert wurde, mussten sich 29 Patienten nach der Diagnostik in der Allergieabteilung erneut einer Narkose unterziehen (Abbildung 9), dabei kam es nur bei einer Patientin (Studienteilnehmer #84; Abbildung 10) abermals zu einem Narkosezwischenfall. Ihr war trotz eines eindeutigen Allergiepasses mit dem Vermerk „Soforttypallergie

gegen Cefazolin“ genau diese Substanz intraoperativ erneut verabreicht worden. Von den 54 Patienten mit nicht-allergischer Intoleranzreaktion wurden 24 nochmals operiert (Abbildung 9). Hier kam es bei 2 Patienten (Studienteilnehmer #37 und #86; Abbildung 11 und 12) erneut zu einem Zwischenfall während der Narkose. Beide Patienten hatte als Prämedikation eine Kombination aus einem H₁-Antihistaminikum und einem Glukokortikoid erhalten.

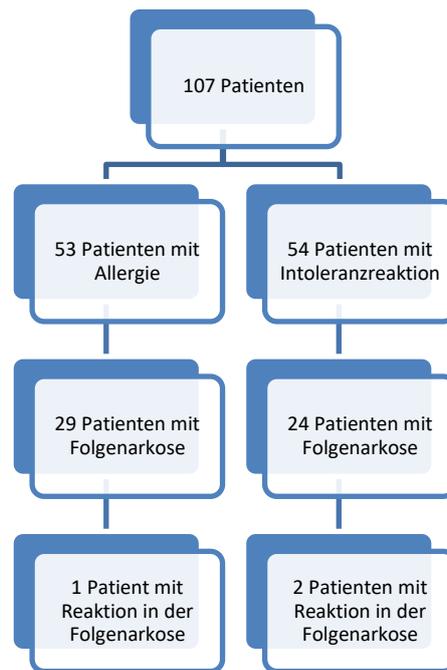


Abbildung 9: Verlauf der Folgenarkose.

Studienteilnehmer #84

Geschlecht: weiblich.
 Alter bei 1. Narkosezwischenfall: 38 Jahre.
 Diagnose nach allergologischer Abklärung im Allergiezentrum Mainfranken:
 Soforttyp-Allergie gegen Cefazolin.
 Zeitspanne zwischen Diagnostik und Folgenarkose: < 1 Jahr.
 Keine Prämedikation vor Folgenarkose erhalten.
 Für erneuten Narkosezwischenfall ursächliches Medikament: Cefazolin.
 Anaphylaxiesymptome bei Folgenarkose: Grad III.

Abbildung 10: Patientenmerkmale von Studienteilnehmer #84.

Studienteilnehmer #37

Geschlecht: männlich.

Alter bei 1. Narkosezwischenfall: 60 Jahre.

Diagnose nach allergologischer Abklärung im Allergiezentrum Mainfranken:
Narkotikaintoleranz.

Zeitspanne zwischen Diagnostik und Folgenarkose: < 1 Jahr.

Prämedikation vor Folgenarkose: H₁-Antihistaminikum und Glukokortikoid.

Während Folgenarkose verabreichte Medikamente:

Muskelrelaxans: Atracurium,

Benzodiazepin: Midazolam,

Injektionsnarkotikum: Propofol +Ketamin,

Opioid: Fentanyl,

Antibiotikum: Cefuroxim,

Analgetikum: Pethidin,

Volumenersatzmittel: Vollelektrolytlösung und

andere: Haloperidol, Theophyllin, Naloxon.

Anaphylaxiesymptome bei Folgenarkose: Grad III.

Abbildung 11: Patientenmerkmale von Studienteilnehmer #37.

Studienteilnehmer #86

Geschlecht: weiblich.

Alter bei 1. Narkosezwischenfall: 67 Jahre.

Diagnose nach allergologischer Abklärung im Allergiezentrum Mainfranken:
Narkotikaintoleranz.

Zeitspanne zwischen Diagnostik und Folgenarkose: < 1 Jahr.

Prämedikation vor Folgenarkose: H₁-Antihistaminikum und Glukokortikoid.

Während Folgenarkose verabreichte Medikamente:

Muskelrelaxans: Cisatracurium,

Benzodiazepin: Midazolam,

Injektionsnarkotikum: Propofol,

Opioid: keines,

Antibiotikum: keines,

Analgetikum: keines,

Volumenersatzmittel: keines und

andere: Metoclopramid.

Anaphylaxiesymptome bei Folgenarkose: Grad I.

Abbildung 12: Patientenmerkmale von Studienteilnehmer #86.

5. Diskussion

In dieser Arbeit konnten Daten von 112 Patienten ausgewertet werden, die sich in den Jahren von 1995 bis 2012 nach einem Narkosezwischenfall am Allergiezentrum Mainfranken der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg vorstellten. Die Allergiediagnostik erfolgte dabei bei allen Patienten mit Hilfe von Haut- und Labortestungen und ggf. Expositionstestungen. Bei der Auswertung der Daten interessierte besonders, welche Merkmale sich bei Patienten finden, die eine allergische oder nicht-allergische Reaktion erleiden und ob sich die Patienten mit Allergie und diejenigen mit einer Intoleranzreaktion signifikant unterscheiden.

Um Informationen über eine eventuelle Folgenarkose nach der allergologischen Diagnostik zu erhalten, konnten 82 Patienten direkt telefonisch kontaktiert werden. Bei 18 Patienten erfolgte die Befragung schriftlich mittels eines Fragebogens. Bei 12 Patienten erhielten wir aus unterschiedlichsten Gründen (Kontaktaufnahme nicht möglich, Patient wollte keine Auskunft geben, Patient leider bereits verstorben) keine weiteren Informationen.

Die während der Narkose verabreichten Medikamente, die genauen Symptome der anaphylaktischen Reaktion und die daraufhin erfolgte Therapie waren den Patienten verständlicherweise nicht bekannt. Aus diesem Grund wurde immer zusätzlich zu einer ausführlichen Anamnese das Narkoseprotokoll zur Einsicht angefordert und ausgewertet.

5.1 Patientenmerkmale

Harboe et al. [36] untersuchten die von 1996 bis 2001 in Norwegen gesammelten Daten über Patienten mit narkoseassoziierten Unverträglichkeitsreaktionen. Insgesamt wurden 83 Patienten in diese Auswertung eingeschlossen. Dabei zeigte sich, dass erwachsene Frauen ca. dreimal häufiger betroffen waren als Männer. Auch in unseren Untersuchungen zeigte sich ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts mit 68,2 % (n=73) zu 31,8 % (n=34) männlichen Studienteilnehmer. Der Altersmittelwert zum Zeitpunkt des Narkosezwischenfalls unserer Patienten

betrug 45,6 Jahre (SD \pm 17,23). Einen Vergleich des Durchschnittsalters mit anderen Studien zeigt die folgende Tabelle 18:

Tabelle 18: Durchschnittsalter von Patienten mit Narkosezwischenfall.

	Durchschnittsalter
Unsere Studienteilnehmer	45,6 Jahre
Lobera et al. [37]	45,3 Jahre
Harboe et al. [36]	38,2 Jahre

5.2 Diagnostik: IgE-vermittelte Allergien und nicht-allergische Intoleranzreaktionen

Die Zeitspanne zwischen der anaphylaktischen Reaktion und der allergologischen Diagnostik ist insofern wichtig, als dass im Laufe der Jahre die IgE-Reaktivität abnehmen kann. Besonders bei Patienten mit einem Intervall von >5 Jahren kann die allergologische Diagnostik daher falsch-negativ sein. In 87 Fällen und somit bei 81,3 % erfolgte die allergologische Diagnostik innerhalb eines Jahres nach der narkoseassoziierten Unverträglichkeitsreaktion. Die weiteren Zeitspannen zwischen Narkosezwischenfall und Diagnostik waren in unserer Studie folgende: 1-5 Jahre =15,0 % (n=16), 6-10 Jahre =0,9 % (n=1) und nur 3 Patienten (2,8 %) stellten sich erst nach mehr als 10 Jahren zur allergologischen Diagnostik vor. Die Mehrzahl der Patienten wurde somit innerhalb eines Jahres untersucht, zumindest bei diesen Patienten ist die Wahrscheinlichkeit falsch-negativer Reaktionen sehr gering.

In einer französischen Studie von Mertes et al. [15] konnte in 72,2 % der Fälle eine IgE-vermittelte Allergie als Ursache der anaphylaktischen Reaktion nachgewiesen werden. Wir diagnostizierten in 49,5 % (53/107) eine IgE-vermittelte Allergie gegen ein im Zusammenhang mit der Narkose gegebenes Arzneimittel, bei 50,5 % (54/107) dagegen eine nicht-allergische Intoleranzreaktion. Die folgende Tabelle 19 zeigt die Häufigkeitsverteilung von Allergie und Intoleranzreaktionen in vergleichbaren Untersuchungen.

Tabelle 19: Häufigkeitsverteilung von Allergien und Intoleranzreaktionen.

	Allergie	Intoleranzreaktion
Mertes et al. [15] (n=2516)	72,2%	27,8%
Krishna et al. [38] (n=161)	64,0%	36,0%
Gibbs et al. [39] (n=264)	66,0%	34,0%
Leysen et al. [40] (n=344)	72,0%	28,0%
Harboe et al. [36] (n=83)	71,1%	28,9%
Lobera et al. [37] (n=48)	56,0%	44,0%
Unsere Auswertung (n=107)	49,5%	50,5%

Die Studie von Mertes et al. [15] zeigte folgende Ursachen einer narkoseassoziierten allergischen Reaktion: Allergie gegen Muskelrelaxanzien (58,1 %) gefolgt von einer Allergie gegen Latex (19,7 %) oder Antibiotika (12,9 %). Eine ähnliche Häufigkeitsverteilung zeigte auch eine belgische Studie [40], die die Daten von 246 Patienten mit einer IgE-vermittelten allergischen narkoseassoziierten Reaktion verglich. Muskelrelaxanzien (40%), Latex (25%) und Antibiotika (12%) waren auch hier die häufigsten Ursachen für einen anaphylaktischen Narkosezwischenfall. Bei unseren Studienteilnehmern zeigte sich hingegen am häufigsten eine allergische Reaktion auf Antibiotika. Am zweithäufigsten wurde eine Reaktion auf Muskelrelaxanzien diagnostiziert, eine Latexallergie als Ursache konnte nur in einem Fall nachgewiesen werden (Tabelle 20).

Florvaag et al. [23] berichteten in einer Studie, dass eine Kreuzreaktivität zwischen Pholcodin (einem Hustenmittel, das in Norwegen häufig verwendet wird) und Ammoniumgruppen in Muskelrelaxanzien für die relative Häufigkeit von IgE-vermittelten anaphylaktischen Reaktionen gegen Muskelrelaxanzien verantwortlich sein könnte. In Deutschland ist kein Pholcodin-haltiges Medikament auf dem Markt. Im Gegensatz dazu sind in Frankreich, wie auch in Norwegen, Pholcodin-haltige Medikamente zugelassen. Eine Tatsache, die eine Erklärung für die höhere Rate an Allergien gegen Muskelrelaxanzien in diesen Ländern sein könnte [51].

Tabelle 20: Ursachen einer narkoseassoziierten IgE-vermittelten allergischen Reaktion.

	Mertes et al. (Frankreich) [15]	Leysen et al. (Belgien) [40]	Lobera et al. (Spanien) [37]	Krishna et al. (UK) [38]	Unsere Auswertung
Muskelrelaxanzien	58,1%	40,0%	37,0%	38,0%	28,3%
Latex	19,7%	25,0%	7,4%	0,6%	1,9%
Antibiotika	12,9%	12,0%	44,0%	8,0%	45,3%
Volumenersatzmittel	3,4%	–	–	–	5,7%
Nicht-steroidale Analgetika	–	–	7,4%	–	13,2%

Im Gegensatz zu anderen Studien wurde bei unseren Studienteilnehmern, ähnlich wie in einer britischen Studie von Krishna et al. [38], selten eine Latexallergie nachgewiesen (n=1) (Tabelle 20). Möglicherweise ist diese unterschiedliche Häufigkeitsverteilung von Latexallergien Folge der verschiedenartigen Verwendung von latexfreien medizinischen Produkten in den einzelnen Ländern [36]. Sowohl die Auswertung unserer Studiendaten als auch die Daten aus Großbritannien [38] zeigten zudem allergische Reaktionen auf Patentblau, wie sie in den letzten Jahren bereits in einigen Fallberichten beschrieben wurden [41-44].

Interessanterweise beschreiben Mertes et al. [14] in einer weiteren Veröffentlichung einen Anstieg sowohl der Reaktionen auf Antibiotika (1996= 8,3 %; 1999 u. 2000= 15,0-19,0 %) als auch auf Volumenersatzmittel (2,1 % vs. 4,0 %) im Vergleich zu ihren vorherigen Analysen. Gelatine war dabei das Volumenersatzmittel, das am häufigsten als Ursache vermutet wurde. Mertes et al. führen diesen Anstieg auf den häufigeren Einsatz von Gelatine als Volumensubstitutionsmittel zurück. Auch in unserer Studie war Gelatine für 5,7 % der allergischen Unverträglichkeitsreaktionen verantwortlich.

Die folgende Tabelle 21 zeigt die Substanzen aus den Klassen der Muskelrelaxanzien und Antibiotika, die am häufigsten für die intraoperative IgE-vermittelte Anaphylaxie verantwortlich waren. In unserer Studie und in einer spanischen Studie von Lobera et al. [37] waren dies meist Cephalosporine, im Gegensatz zu einer französischen [15] Studie von Mertes et al., in welcher Penicillinallergien

am häufigsten diagnostiziert wurden. Ursächlich hierfür könnte möglicherweise die unterschiedlich häufige Anwendung der einzelnen Substanzen in den jeweiligen Ländern sein.

Tabelle 21: Allergien gegen bestimmte Muskelrelaxanzien und Antibiotikagruppen.

	Mertes et al. [15] (n=1816)	Krishna et al. [38] (n=103)	Lobera et al. [37] (n=48)	Unsere Auswertung (n=53)
Muskelrelaxanzien	Succinylcholin (n=356)	Atracurium (n=30)	Rocuronium (n=5)	Atracurium (n=7)
Antibiotika	Penicilline (n=115)		Cephalosporine (n=6)	Cephalosporine (n=15)

5.3 Anaphylaxie: Schweregrade und Therapie

Bisher konnte sich keine Einteilung der Anaphylaxiegrade international durchsetzen, auch weil die Klassifikation der Anaphylaxie durch die dynamische Entwicklung der Symptome grundsätzlich schwierig ist. In unserer Auswertung wurde die in Deutschland häufig verwendete Klassifikation in die Schweregrade I-IV verwendet (vgl. Kapitel 1.1), um allergische Reaktionen und Intoleranzreaktionen, die klinisch häufig nicht zu differenzieren sind, einzuteilen. Folgende Häufigkeitsverteilung der Schweregrade fand sich bei unseren Patienten: Grad I =33,6 % (n=36), Grad II =28,0 % (n=30), Grad III =31,8 % (n=34), Grad IV =4,7 % (n=5), unklar =1,9 % (n=2). Ähnliches zeigte sich auch in einer Untersuchung von Gibbs et al. [39], in denen ebenfalls der Schweregrad IV nur selten beobachtet wurde.

In der Literatur finden sich nur sehr wenige Daten, welche Behandlung bei anaphylaktischen Narkosezwischenfällen durch den jeweils behandelnden Narkosearzt erfolgte. Nur Garvey et al. [47] untersuchten die Verwendung von Adrenalin in der Therapie von allergischen Narkosezwischenfälle. In dieser dänischen Studie erhielten 123 (45,6 %) der insgesamt 270 Patienten mit narkoseassoziiertes Anaphylaxie Adrenalin. Dabei erhöhte sich der Anteil der Patienten, denen Adrenalin verabreicht wurde, mit zunehmenden Anaphylaxiegrad. Dies zeigte sich auch bei der Auswertung unserer Daten. Insgesamt musste bei 36 Patienten (33,6 %) Adrenalin verabreicht werden, 12

Patienten mit einer Anaphylaxie Grad II, 24 Patienten mit einem Schweregrad III. Alle unsere 5 Patienten mit einer Anaphylaxie vom Schweregrad IV wurden erfolgreich kardiopulmonal reanimiert. Erstaunlicherweise konnte bei 3 dieser Patienten keine IgE-vermittelte Allergie nachgewiesen werden, während bei 2 Patienten eine Allergie gegen intraoperativ verabreichte Cephalosporine diagnostiziert wurde.

In der dänischen Studie [47] zeigte sich des Weiteren, dass 21 Patienten (17,2 %) mit einer anaphylaktischen Reaktion vom Schweregrad III oder IV kein Adrenalin verabreicht wurde, obwohl hier Adrenalin als first-line Therapie gilt. Garvey et al. vermuteten als Ursache hierfür u. a. mangelnde Erfahrung und Kenntnis der Therapie-Algorithmen für Anaphylaxie oder die Hemmung der Narkoseärzte einem eventuell tachykardem Patienten mit einer positiv chronotropen Substanz zu behandeln. Auch unsere Datenauswertung zeigte, dass 10 Patienten mit Anaphylaxiegrad III kein Adrenalin erhielten.

5.4 Vergleich zwischen Allergie- und Intoleranzpatienten

Sowohl bei den Patienten mit Allergie als auch bei den Patienten mit Intoleranzreaktion überwogen bei uns die weiblichen Patienten (Allergie: weiblich= 69,8 %; männlich= 30,2 %; Intoleranzreaktion: weiblich= 66,7 %; männlich= 33,3 %). Zwischen den Vergleichsgruppen gab es hinsichtlich des Geschlechterverhältnisses hingegen keinen signifikanten Unterschied (p-Wert = 0,73). Der höhere Anteil an weiblichen Patienten in beiden Gruppen wird auch in anderen Studien beschrieben [14, 39, 40] (Tabelle 22). Trotz des Überwiegens des weiblichen Geschlechts empfehlen Mertes et al. [14] auch für Frauen kein allgemeines präoperatives Screening auf Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Narkotika.

Bezüglich des Alters und des Zeitpunktes, wann im Verlauf des operativen Eingriffes eine Überempfindlichkeitsreaktion des Patienten auftrat, fanden sich zwischen den Vergleichsgruppen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 22: Geschlechterverhältnis bei Allergie- und Intoleranzpatienten.

	Allergie		Intoleranzreaktion	
	weiblich	männlich	weiblich	männlich
Unsere Studienteilnehmer	69,8 %	30,2 %	66,7 %	33,3 %
Mertes et al. [14]	70 %	30 %	66 %	34 %
Gibbs et al. [39]	70 %	30 %	67 %	33 %
Leysen et al. [40]	67 %	33 %	69 %	31 %

Einige Studien [15, 45] konnten zeigen, dass es Patienten mit allergischen Reaktionen auf Muskelrelaxanzien gibt, ohne dass diese bereits vorher eine Allgemeinanästhesie erhalten haben. Fisher und Baldo [46] vermuteten bei Frauen eine Sensibilisierung auf Muskelrelaxanzien durch eine mögliche Kreuzreaktivität zwischen den sowohl in Muskelrelaxanzien als auch in Kosmetika oder Haushaltsmitteln vorkommenden quartären Ammoniumstrukturen. Eine Hypothese, die bisher allerdings nicht bestätigt werden konnte [15]. Wie bereits weiter oben erwähnt, fanden nur Florvaag et al. [23] in einer aufsehenerregenden Publikation Hinweise, dass für die relative Häufigkeit von IgE-vermittelten anaphylaktischen Reaktionen gegen Muskelrelaxanzien eine Kreuzreaktivität zwischen Pholcodin und Ammoniumgruppen in Muskelrelaxanzien ursächlich sein könnte. Eine Tatsache, die vermuten lässt, dass es auch andere bisher unbekannte Substanzen gibt, die zu einer Sensibilisierung gegen Muskelrelaxanzien führen könnten [23]. Interessanterweise zeigten 3 unserer Patienten ebenfalls eine intraoperative allergische Reaktion ohne vorherige Narkose. Die Patienten #11 und #74 zeigten beide eine Soforttyp-Allergie gegen Atracurium Grad II. Bei Patient #60 zeigte sich dagegen eine anaphylaktische Reaktion Grad III durch eine bisher unbekannte Allergie gegen Penicilline. Hier ist natürlich eine Sensibilisierung durch eine narkoseunabhängige Penicillintherapie sehr wahrscheinlich.

Bezüglich der Anaphylaxiegrade zeigte sich zwischen unseren Vergleichsgruppen ein signifikanter Unterschied (p-Wert = 0,03). Bei den Patienten mit einer Allergie fand sich bei 52,8 % ein moderater Schweregrad I oder II; bei den Patienten mit der Diagnose Intoleranz hingegen fand sich bei 73,1 % ein Grad I oder

II. Nur 26,9 % der Intoleranzreaktionen wurden als Schweregrad III oder IV klassifiziert. Mertes et al. [14] und auch einige andere Autoren [39, 40] berichteten ebenfalls darüber, dass Patienten mit allergischen Anaphylaxien im Vergleich zu Intoleranzpatienten einen höheren Schweregrad aufweisen (Tabelle 23).

Tabelle 23: Häufigkeitsverteilung der Anaphylaxiegrade hinsichtlich der Diagnose.

	Anaphylaxiegrad	Allergie	Intoleranzreaktion
Leysen et al. [40]	Grad I und II	57 %	43 %
	Grad III und IV	84 %	16 %
Gibbs et al. [39]	Grad I und II	32 %	78 %
	Grad III und IV	68 %	22 %
Unsere Auswertung	Grad I und II	52,8 %	73,1 %
	Grad III und IV	47,2 %	26,9 %

Die Studien belegen aber, dass sich auch allergische Reaktionen mit leichteren Anaphylaxiegraden manifestieren können. Eine sorgfältige allergologische Abklärung auch einer moderaten Reaktion zur Differenzierung zwischen Allergie und Intoleranz ist somit zwingend notwendig, um im Falle einer Allergie die Ursache und etwaige Kreuzallergien sicher zu diagnostizieren. In diesem Zusammenhang ist es besonders wichtig zu wissen, dass Intoleranzreaktionen durch eine Prämedikation zumindest supprimiert werden können, während das bei IgE-vermittelten Reaktionen definitiv nicht möglich ist. Bei einer Reexposition mit dem Allergen ist sogar eine höhergradige Reaktion wahrscheinlich [8, 14].

Eine Atopie oder ein Asthma können nicht grundsätzlich als Risikofaktor für eine narkoseassoziierte, IgE-vermittelte anaphylaktische Reaktion angesehen werden. Nur für die Latexallergie konnte ein erhöhtes Risiko bei Atopikern gezeigt werden [14]. Bisher fanden sich keine Hinweise auf unterschiedliche Häufigkeitsverteilung von Atopie oder Asthma bei Patienten mit Allergie oder Intoleranzreaktion [15]. Dementsprechend zeigten auch unsere Patienten bezüglich Atopie und Asthma keine signifikanten Unterschiede (p-Wert = 0,95 bzw. p-Wert = 0,90).

Die Anzahl der Narkosen vor dem ersten Narkosezwischenfall unterschied sich zwischen den Vergleichsgruppen ebenfalls nicht signifikant. Wie andere Autoren

[15] so schlussfolgern auch wir, dass eine allergische Sensibilisierung durch wiederholte Narkosen sehr unwahrscheinlich ist.

5.5 Folgenarkosen

53 unserer Studienteilnehmer mussten sich nach dem ersten Narkosezwischenfall erneut einer Narkose unterziehen. Bei ca. der Hälfte der Patienten (50,9 %; n=27) betrug die Zeitspanne zwischen der allergologischen Diagnostik und der erneuten Operation in Narkose weniger als ein Jahr. Bei 50 der 53 Studienteilnehmer, die erneut operiert werden mussten, verlief die Folgenarkose komplikationslos. Erfreulicherweise hatten 46 und damit 86,8 % der Patienten ihren behandelnden Narkosearzt über die vorausgegangene Allergiediagnostik und den vorhandenen Allergie- bzw. Intoleranzpass informiert. Daraus kann man schließen, dass die Patienten gut über das vorhandene Risiko aufgeklärt wurden, sie erkannten die Notwendigkeit, ihre behandelnden Ärzte darüber zu informieren.

Zu den Empfehlungen gemäß der überarbeiteten Leitlinien für den Umgang mit narkoseassoziierten Anaphylaxien gehört natürlich, eine positiv getestete Substanz in einer erneuten Narkose strikt zu meiden. Eine Prämedikation zur Vermeidung einer IgE-vermittelten allergischen Reaktion ist nicht wirksam [8]. Um eine nicht-allergische Intoleranzreaktion abzuschwächen oder sogar zu vermeiden, wird hingegen eine Prämedikation mit H₁-Antihistaminika und Glukokortikoiden empfohlen [2, 52]. 26 unserer Patienten erhielten bei einer erneuten Narkose eine Prämedikation. Details zur klinischen Einschätzung und Entscheidung zu einer etwaigen Prämedikation durch die behandelnden Narkoseärzte bei den Folgenarkosen unserer Studienteilnehmer zeigt die folgende Tabelle 24.

Tabelle 24: Prämedikation in den Folgenarkosen. * Prednisolonäquivalent

	Allergiepazienten n=29	Intoleranzpatienten n=24
keine Prämedikation	17	9
Prämedikation erhalten		
• Glukokortikoide >100 mg*	2	2
• Glukokortikoide + H ₁ -Antihistaminikum	8	10
• H ₁ -Antihistaminikum	1	3
• unklar	1	0

Insgesamt drei Patienten erlitten bei der Folgenarkose erneut eine anaphylaktische Reaktion. Alle waren innerhalb eines Jahres nach der Diagnostik operiert worden. Von den Allergiepazienten zeigte eine Studienteilnehmerin eine anaphylaktische Reaktion Grad III. Ihr war trotz eindeutigem Allergiepazient mit dem Inhalt „Soforttypallergie gegen Cefazolin“, genau diese Substanz intraoperativ erneut verabreicht worden. Ob die Patientin den Narkosearzt über ihren Allergieausweis informiert hatte, blieb unklar. Zwei Intoleranzpatienten zeigten ebenfalls erneut eine Unverträglichkeitsreaktion. Interessanterweise hatten beide ihren behandelnden Narkosearzt über ihren Intoleranzpazient informiert und als Prämedikation eine Kombination aus H₁-Antihistaminikum und Glukokortikoiden erhalten. Trotzdem zeigte Patient #86 eine Grad I-Reaktion; die Reaktion von Patient #37 wurde sogar als Grad III klassifiziert. Dies unterstreicht, dass eine Prämedikation eine Intoleranzreaktion zwar abschwächen kann, aber nicht immer vollständig verhindern kann. Zudem kann in diesen beiden Fällen das Vorliegen einer nur selten beschriebenen Allergie (z.B. auf Desinfektionsmittel) [53, 54] nicht vollständig ausgeschlossen werden, da diese Substanzen im untersuchten Zeitraum noch nicht in die Allergietestung standardmäßig miteinbezogen wurden.

6. Zusammenfassung

Viele während einer Narkose verwendete Medikamente können eine anaphylaktische Unverträglichkeitsreaktion auslösen. Solche Reaktionen sind selten, aber potentiell lebensbedrohlich und können pathogenetisch in allergische, IgE-vermittelte oder nicht-allergische Intoleranzreaktionen unterteilt werden [1-3]. Daneben gibt es eine Anzahl an Differentialdiagnosen, die einzelne oder mehrere anaphylaxieartige Symptome verursachen können [7]. Die diagnostische Abklärung gestaltet sich häufig schwierig, auch durch die Vielzahl der Substanzen, die gleichzeitig oder in kurzem Abstand im Rahmen einer Narkose verabreicht werden. Trotzdem ist eine solche allergologische Diagnostik sehr wichtig, da eine Prämedikation eine IgE-vermittelte allergische Anaphylaxie nicht verhindern kann. Nur eine sichere Identifikation und somit Vermeidung der auslösenden Substanz kann den Patienten vor einer erneuten narkoseassoziierten Anaphylaxie schützen [14].

Unsere Daten bestätigen einerseits die in der medizinischen Literatur beschriebenen Merkmale von Patienten mit einer IgE-vermittelten Anaphylaxie oder nicht-allergischen Intoleranzreaktionen, andererseits zeigten sich in unserem Kollektiv andere Tendenzen. So fand sich auch bei unseren Studienteilnehmern ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts mit einem Häufigkeitsgipfel im 4. Lebensjahrzehnt. Bei 49,5 % (53/107) unserer Patienten konnte eine IgE-vermittelte Allergie gegen einzelne oder mehrere der Substanzen, die im Zusammenhang mit der Narkose gegeben wurden, als Anaphylaxieursache identifiziert werden. Am häufigsten fanden sich dabei eine Allergie gegen Antibiotika (45,3 %) und gegen Muskelrelaxanzien (28,3 %), gefolgt von Allergien gegen nicht-steroidale Analgetika (13,2 %), Volumenersatzmittel (5,7 %) und andere Substanzen (Patentblau V =3,8 % und Heparin =1,9 %). Eine Naturlatexallergie, die in anderen Studien häufig diagnostiziert wurde, war bei unseren Patienten hingegen selten (1,9 %); ein Hinweis auf die Effektivität von Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung der Latexallergie, die seit den 90er Jahren implementiert wurden. Überraschenderweise zeigten zwei Patienten eine IgE-vermittelte allergische

Reaktion auf Atracurium ohne eine vorherige Narkose und somit mögliche Sensibilisierung. Eine Kreuzreaktivität zwischen einer narkoseunabhängigen Substanz (dem Hustenmittel Pholcodin) und Ammoniumgruppen in Muskelrelaxanzien als Ursache für IgE-vermittelte anaphylaktische Reaktionen gegen Muskelrelaxanzien wurde bereits in einer Studie beschrieben [23], somit ist es wahrscheinlich, dass es noch andere bisher nicht identifizierte Substanzen gibt, die zu einer Sensibilisierung gegen Muskelrelaxanzien führen können.

Wie auch in anderen Studien [14, 29, 40] zeigte sich auch in unserer Untersuchung ein signifikant höherer Anaphylaxiegrad bei IgE-vermittelten allergischen Reaktionen im Vergleich mit nicht-allergischen Intoleranzreaktionen. Eine sichere Identifikation der allergenen Substanz ist gerade bei Patienten mit IgE-vermittelter Allergie sehr wichtig, da im Gegensatz zu Intoleranzreaktionen bei einer Reexposition höhergradige Reaktionen wahrscheinlich sind. Bezüglich der Häufigkeit von Atopie, Asthma oder Anzahl der Narkosen vor der narkoseassoziierten Anaphylaxie fanden sich hingegen zwischen den Patienten mit IgE-vermittelter Allergie und denen mit nicht-allergischen Intoleranzreaktionen keine signifikanten Unterschiede. Mit Ausnahme der Naturlatexallergie, für die ein erhöhtes Risiko bei Atopie gezeigt werden konnte, bleiben die Risikofaktoren für eine narkoseassoziierte Unverträglichkeitsreaktion größtenteils unklar.

53 unserer Patienten mussten sich nach der allergologischen Diagnostik erneut einer Operation in Allgemeinanästhesie unterziehen. Erfreulicherweise verlief bei 94,3 % der Patienten (n=50) diese Folgenarkose ohne Unverträglichkeitsreaktion. Bei 46 Patienten zeigte unsere Recherche, dass sie den behandelten Anästhesisten über ihren Allergie- bzw. Intoleranzpass informiert hatten. Diese Daten belegen die praktische Relevanz der allergologischen Diagnostik einer narkoseassoziierten Anaphylaxie, die entsprechenden Diagnosen und Empfehlungen wurden offensichtlich umgesetzt. Von unseren Allergiepatienten erlitt nur eine Patientin eine erneute narkoseassoziierte anaphylaktische Reaktion, weil ihr trotz Allergiepass erneut Cefazolin verabreicht wurde. Ob die Patientin ihren Narkosearzt über den

Allergiepass informierte, blieb letztlich unklar. Eine Überprüfung des diesbezüglichen Risikomanagements der beteiligten Abteilungen und Personen wäre sicherlich wünschenswert. Nur zwei Intoleranzpatienten zeigten im Rahmen der nächsten Allgemeinanästhesie trotz Prämedikation mit einer Kombination aus H₁-Antihistaminikum und Glukokortikoid erneut eine nicht-allergische Intoleranzreaktion. Diese Beobachtung unterstreicht, dass eine Prämedikation eine Intoleranzreaktion zwar abschwächen, aber nicht immer vollständig verhindern kann.

Nur mit einer vollständigen und umfangreichen allergologischen Diagnostik inklusive Anamnese, Labor- und Hauttestungen sowie eventuell zusätzlichen Expositionstestungen kann man eine IgE-vermittelte Allergie gegen Arzneimittel, die im Zusammenhang mit einer Narkose gegeben wurden, diagnostizieren oder ausschließen. Im Falle einer Allergie müssen die auslösende Substanz sowie eventuell kreuzreagierende, strukturverwandte Substanzen in einer erneuten Narkose konsequent vermieden werden. Nicht-allergische Intoleranzreaktionen dagegen können nicht vollständig verhindert werden, einerseits weil es sich oft um Summationseffekte mit mehreren beteiligten Substanzen handelt und weil andererseits eine Prämedikation nicht immer ausreichend wirksam ist.

Literaturverzeichnis

1. Thong, B.Y. and C. Yeow, *Anaphylaxis during surgical and interventional procedures*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2004. **92**(6): p. 619-28.
2. Trautmann, A. and J. Kleine-Tebbe, *Allergologie in Klinik und Praxis*. 2. Auflage. 2013: Thieme Verlag.
3. Rosenberger, A.D., et al., *Allergien und pseudoallergische Reaktionen auf Narkosemittel*. Der Hautarzt, 1997. **11/97**: p. 791-798.
4. Mertes, P.M. and M.C. Laxenaire, *Allergic reactions occurring during anaesthesia*. Eur J Anaesthesiol, 2002. **19**(4): p. 240-62.
5. Trautmann, A., *Allergiediagnose, Allergietherapie*. 1. Auflage. 2006: Stuttgart: Thieme.
6. Ring, J. and K. Messmer, *Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes*. Lancet, 1977. **1**(8009): p. 466-9.
7. Duda, D. and I. Celik, *(Pseudo-) Allergische Probleme während der Narkose*. Haut, 2001. **8/2001**: p. 300-303.
8. Mertes, P.M., et al., *Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2011. **21**(6): p. 442-53.
9. Pezzutto, A., T. Ulrichs, and G.-R. Burmester, *Taschenatlas der Immunologie*. 2. Auflage. 2007: Thieme Verlag.
10. Schütt, C. and B. Bröher, *Grundwissen Immunologie*. 1. Auflage. 2006: Elsevier Verlag.
11. Siegenthaler, W. and H.E. Blum, *klinische Pathologie*. 9. Auflage. 2006: Thieme Verlag.
12. Plewig, G., et al., *Braun Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. 6. Auflage. 2012, Berlin Heidelberg: Springer Verlag.
13. Mertes, P.M., et al., *Perioperative anaphylaxis*. Med Clin North Am, 2010. **94**(4): p. 761-89, xi.
14. Mertes, P.M., M.C. Laxenaire, and F. Alla, *Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000*. Anesthesiology, 2003. **99**(3): p. 536-45.

15. Mertes, P.M., et al., *Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey*. J Allergy Clin Immunol, 2011. **128**(2): p. 366-73.
16. Moscicki, R.A., et al., *Anaphylaxis during induction of general anesthesia: subsequent evaluation and management*. J Allergy Clin Immunol, 1990. **86**(3 Pt 1): p. 325-32.
17. Fisher, M.M. and B.A. Baldo, *The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anesthesia in Australia*. Ann Fr Anesth Reanim, 1993. **12**(2): p. 97-104.
18. Light, K.P., et al., *Adverse effects of neuromuscular blocking agents based on yellow card reporting in the U.K.: are there differences between males and females?* Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2006. **15**(3): p. 151-60.
19. Mertes, P.M. and M.C. Laxenaire, *Adverse reactions to neuromuscular blocking agents*. Curr Allergy Asthma Rep, 2004. **4**(1): p. 7-16.
20. Fellingner, C., et al., *Clinical characteristics and risk profile of patients with elevated baseline serum tryptase*. Allergol Immunopathol (Madr), 2014. **42**(6): p. 544-52.
21. Ebo, D.G., et al., *Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach*. Allergy, 2007. **62**(5): p. 471-87.
22. Brockow, K., et al., *Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients*. Allergy, 2008. **63**(2): p. 226-32.
23. Florvaag, E. and S.G. Johansson, *The pholcodine story*. Immunol Allergy Clin North Am, 2009. **29**(3): p. 419-27.
24. Ring, J., et al., *Guidelines for acute therapy and management of anaphylaxis. S2 guideline of DGAKI, AeDA, GPA, DAAU, BVKJ, ÖGAI, SGAI, DGAI, DGP, DGPM, AGATE and DAAB*. Allergo J Int, 2014. **23**: p. 96-112.
25. Przybilla, B., J. Ring, and F. Ruëff, *Anaphylaxie: klinisches Bild und Diagnose*. Der Hautarzt, 2007. **12/2007**: p. 1025-1031.
26. Fisher, M.M. and B.A. Baldo, *Mast cell tryptase in anaesthetic anaphylactoid reactions*. Br J Anaesth, 1998. **80**(1): p. 26-9.
27. Fisher, M.M. and D.J. Roffe, *Allergy, atopy and IgE. The predictive value of total IgE and allergic history in anaphylactic reactions during anaesthesia*. Anaesthesia, 1984. **39**(3): p. 213-7.

28. Erdmann, S.M., et al., *Basophil activation tests in the diagnosis of drug reactions*. *Hautarzt*, 2005. **56**(1): p. 38-43.
29. Wurpts, G. and J.M. Baron, *Narkosemittelunverträglichkeit- selten, aber gefährlich?* *Der Hautarzt*, 2007. **1/2007**: p. 96-98.
30. Wedi, B. and A. Kapp, *Zelluläre In-vitro-Diagnostik*. *Der Hautarzt*, 2010. **11/2010**: p. 954-960.
31. Ebo, D.G., et al., *The in vitro diagnosis of drug allergy: status and perspectives*. *Allergy*, 2011. **66**(10): p. 1275-86.
32. Hepner, D.L. and M.C. Castells, *Anaphylaxis during the perioperative period*. *Anesth Analg*, 2003. **97**(5): p. 1381-95.
33. Ramirez, L.F., et al., *Negative predictive value of skin tests to neuromuscular blocking agents*. *Allergy*, 2012. **67**(3): p. 439-41.
34. Bortz, J., *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. 6. Auflage. 2005: Springer Verlag.
35. Bortz, J., G.A. Lienert, and K. Boehnke, *Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik*. 3. Auflage. 2008: Springer Verlag.
36. Harboe, T., et al., *Anaphylaxis during anesthesia in Norway: a 6-year single-center follow-up study*. *Anesthesiology*, 2005. **102**(5): p. 897-903.
37. Lobera, T., et al., *Study of hypersensitivity reactions and anaphylaxis during anesthesia in Spain*. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2008. **18**(5): p. 350-6.
38. Krishna, M.T., et al., *Multi-centre retrospective analysis of anaphylaxis during general anaesthesia in the United Kingdom: aetiology and diagnostic performance of acute serum tryptase*. *Clin Exp Immunol*, 2014. **178**(2): p. 399-404.
39. Gibbs, N.M., et al., *Survival from perioperative anaphylaxis in Western Australia 2000-2009*. *Br J Anaesth*, 2013. **111**(4): p. 589-93.
40. Leysen, J., et al., *Anaphylaxis during general anaesthesia: a 10-year survey at the University Hospital of Antwerp*. *Proceeding of the Belgian Royal Academies of medicine*, 2013. **Vol. 2**: p. 88-100.
41. Tripathy, S. and P.V. Nair, *Adverse drug reaction, patent blue V dye and anaesthesia*. *Indian J Anaesth*, 2012. **56**(6): p. 563-6.

42. Manson, A.L., et al., *Anaphylaxis to Patent Blue V: a case series*. Asia Pac Allergy, 2012. **2**(1): p. 86-9.
43. Haque, R.A., et al., *Anaphylaxis to patent blue V: a case series and proposed diagnostic protocol*. Allergy, 2010. **65**(3): p. 396-400.
44. Mertes, P.M., et al., *Anaphylaxis to dyes during the perioperative period: reports of 14 clinical cases*. J Allergy Clin Immunol, 2008. **122**(2): p. 348-52.
45. Laxenaire, M.C. and P.M. Mertes, *Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France*. Br J Anaesth, 2001. **87**(4): p. 549-58.
46. Fisher, M. and B.A. Baldo, *Anaphylaxis during anaesthesia: current aspects of diagnosis and prevention*. Eur J Anaesthesiol, 1994. **11**(4): p. 263-84.
47. Garvey, L.H., et al., *Treatment with epinephrine (adrenaline) in suspected anaphylaxis during anaesthesia in Denmark*. Anesthesiology, 2011. **115**(1): p. 111-6.
48. Ewan, P.W., et al., *BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia*. Clin Exp Allergy, 2010. **40**(1): p. 15-31.
49. Weiß, C., *Basiswissen medizinische Statistik*, 6. überarbeitete Auflage. 2013. Springer Verlag.
50. Mann, H.B. and D.R. Whitney, *On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other*. Ann. Math. Statist., 1947. **18**: p. 50-60.
51. Johansson, S.G., et al., *National pholcodine consumption and prevalence of IgE-sensitization: a multicentre study*. Allergy, 2010. **65**: p. 498-502.
52. Guyer, A.C., et al., *Comprehensive allergy evaluation is useful in the subsequent care of patients with drug hypersensitivity reactions during anaesthesia*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2015. **3**: p. 94-100.
53. Garvey, L.H., J. Roed-Petersen, and B. Husum, *Anaphylactic reactions in anaesthetised patients - four cases of chlorhexidine allergy*. Acta Anaesthesiol Scand, 2001. **45**: p. 1290-4.
54. Bache, S., J.T. Petersen, and L.H. Garvey, *Anaphylaxis to ethylene oxide - a rare and overlooked phenomenon?* Acta Anaesthesiol Scand, 2011. **55**: p. 1279-82.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Klassifikation unerwünschter arzneimittelinduzierter Narkosereaktionen (mit freundlicher Genehmigung von A. Trautmann, Universitätsklinikum Würzburg).	4
Abbildung 2:	Sensibilisierungsphase (1. Kontakt) und Auslösephase (2. Kontakt) der IgE-vermittelten Allergie (aus pharmazeutische Zeitung Ausgabe 04/2014).....	5
Abbildung 3:	Übersicht über das Ergebnis der allergologischen Diagnostik.	32
Abbildung 4:	Geschlechterverteilung hinsichtlich Diagnose.....	36
Abbildung 5:	Häufigkeitsverteilung der Anaphylaxiegrade hinsichtlich der Diagnose.....	39
Abbildung 6:	Häufigkeitsverteilung von Asthma in Bezug auf die Diagnose.....	41
Abbildung 7:	Häufigkeitsverteilung von Atopie in Bezug auf die Diagnose.....	43
Abbildung 8:	Zeitpunkt des Narkosezwischenfalls in Bezug auf die Diagnose.....	435
Abbildung 9:	Verlauf der Folgenarkose.....	48
Abbildung 10:	Patientenmerkmale von Studienteilnehmer #84.....	48
Abbildung 11:	Patientenmerkmale von Studienteilnehmer #37.....	49
Abbildung 12:	Patientenmerkmale von Studienteilnehmer #86.....	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Schweregrade anaphylaktischer Reaktionen (modifiziert nach Ring und Messmer [6]).....	1
Tabelle 2:	Differentialdiagnosen (DD) zu nicht-allergischen Intoleranzreaktionen oder IgE-vermittelter Anaphylaxie bei narkoseinduzierten anaphylaxieartigen Symptomen (modifiziert nach [2]).....	3
Tabelle 3:	Relative Bedeutung bestimmter Narkotika als nicht-allergische Histaminliberatoren oder als Ursache für IgE-vermittelte allergische Anaphylaxien [modifiziert nach 3] n.b. = nicht bekannt.....	7
Tabelle 4:	Stadiengerechte Therapie der Anaphylaxie (nach [24]).	12
Tabelle 5:	Zeitintervall zwischen dem anaphylaktischen Narkosezwischenfall und der Allergiediagnostik.	16
Tabelle 6:	Narkosen vor dem anaphylaktischen Narkosezwischenfall.....	16
Tabelle 7:	Übersicht über die während der Narkose verwendeten Medikamente.	17
Tabelle 8:	Zeitpunkt der anaphylaktischen Reaktion.	17
Tabelle 9:	Therapie des anaphylaktischen Narkosezwischenfalls.	18
Tabelle 10:	Verdünnungen im Intrakutantest mit Narkotika.	19
Tabelle 11:	Einteilung der spezifischen IgE-Konzentrationen in Klassen.	19
Tabelle 12:	Diagnosen.....	20
Tabelle 13:	Zeitspanne zwischen der Allergiediagnostik und der erneuten Narkose.	21

Tabelle 14:	Medikamente zur Prämedikation.....	22
Tabelle 15:	Patientenmerkmale: Gesamtzahl, Untergruppe Allergie und Untergruppe Intoleranz	32
Tabelle 16:	IgE-vermittelte Allergie gegen Medikamente, die im Rahmen der Narkose verabreicht wurden.....	35
Tabelle 17:	Patientenmerkmale der 53 Patienten mit Folgenarkose: Gesamtzahl, Untergruppe Allergie und Untergruppe Intoleranz.	47
Tabelle 18:	Durchschnittsalter von Patienten mit Narkosezwischenfall.	51
Tabelle 19:	Häufigkeitsverteilung von Allergien und Intoleranzreaktionen.....	52
Tabelle 20:	Ursachen einer narkoseassoziierten IgE-vermittelten allergischen Reaktion.....	53
Tabelle 21:	Allergien gegen bestimmte Muskelrelaxanzien und Antibiotikagruppen.	54
Tabelle 22:	Geschlechterverhältnis bei Allergie- und Intoleranzpatienten.....	56
Tabelle 23:	Häufigkeitsverteilung der Anaphylaxiegrade hinsichtlich der Diagnose.....	57
Tabelle 24:	Prämedikation in den Folgenarkosen.	59

Anhang

Fragebogen zur Reexposition nach Narkose-induzierter Anaphylaxie

Name:

Geburtsdatum:

Datum (Jahr) der Testung in der Hautklinik:

➤ Hatten Sie nach den Hauttestungen in der Universitätsklinik eine erneute Vollnarkose?

- Nein
- Ja

➤ Wenn ja,

1. wann und in welcher Klinik? (nur erste OP nach Hauttestungen falls mehrere OPs)
2. welche Art von Operation wurde durchgeführt?
3. haben Sie diese Narkose gut vertragen oder wurde Ihnen von Komplikationen berichtet?

- keine Unverträglichkeiten
- Auftreten von Komplikationen (auch wenn nicht erinnerlich welche)

➤ Falls Komplikationen auftraten,

- was haben Sie selbst bemerkt?

- Hauterscheinungen
 - Juckreiz
 - Hautrötung
 - Nesselsucht
 - Lippen-/Gesichtsschwellung
- Magen-Darm-Symptome:
 - Übelkeit
 - Bauchschmerzen
 - Erbrechen
 - Urin-/Stuhlabgang
- Symptome der Atemwege:
 - Rhinitis
 - Atemnot
 - Bronchospasmus, Asthmaanfall
 - Atemstillstand
- Herz-Kreislauf-Symptome:
 - Herzasen
 - Blutdruckabfall
 - Bewusstlosigkeit
 - Herz-Kreislaufstillstand

- wann traten diese Symptome auf?
 - Während der Operation
 - Nach der Operation
 - <2 Stunden nach dem Eingriff
 - 2-6 Stunden später
 - >6 Stunden später
 - wie wurden diese therapiert?
 - Keine Therapie
 - Glukokortikoide, Antihistaminika, beta-Agonisten
 - Adrenalin i.v.
 - Reanimation
 - Keine Angaben möglich
4. Hatten Sie den behandelten Anästhesisten über Ihren Allergiepass/Narkotikaintoleranzpass informiert?
- Nein
 - Ja, Pass wurde vom Anästhesisten beachtet
5. Erinnern Sie sich, ob Sie eine Prämedikation als Prophylaxe (H1-, H2-Antihistaminika, Glukokortikoide) erhalten haben?
- keine Prämediaktion erhalten
 - Prämedikation zur Prophylaxe erhalten

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank Herrn Professor Dr. med. Axel Trautmann, leitender Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universität Würzburg, für die Themastellung und die wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Außerdem gilt mein besonderer Dank den medizinischen Fachangestellten der Allergieambulanz Frau Petra Pfeiffer und Frau Petra Raith, die mich während der Einarbeitungsphase und während der gesamten Phase der Datenerfassung stets unterstützt haben und mir mit Rat und Tat zu Seite standen.

Besonders möchte ich an dieser Stelle auch meinen Eltern für die uneingeschränkte Unterstützung und stetige Motivierung danken, sowie für das stets offene Ohr für meine Gedanken.

Lebenslauf

Name, Vorname: Seidl, Cornelia

Hochschulausbildung

04/2007 – 06/2014 Studium der Humanmedizin,
Julius-Maximilians-Universität, Würzburg

06/2014 Approbation als Ärztin,
Würzburg

Publikation

A. Trautmann, C. Seidl, J. Stoevesandt, C. S. Seitz; General anaesthesia-induced anaphylaxis: impact auf allergy testing on subsequent anaesthesia; *Clinical and Experimental Allergy*, 2015; 46, 125-132. <https://doi.org/10.1111/cea.12632>