

Redaktion:

Udo K. Lindner, Heidelberg

Akuttherapie anaphylaktoider Reaktionen

Ergebnisse einer interdisziplinären Consensuskonferenz

F.W. Ahnefeld, J. Barth, W. Dick, A. Doenicke, T. Fuchs, H. Gervais, H. Laubenthal, H. Löllgen, W. Lorenz, H.H. Mehrkens, G.H. Meuret, H. Möllmann, S. Piepenbrock, B. Przybilla, J. Ring, W. Schmutzler, G. Schultze-Werninghaus, J. Schüttler, H.P. Schuster, P. Sefrin, M. Tryba (*Koordination und Redaktion*), J. Zander, M. Zenz

1 Einleitung

Unter „Anaphylaxie“ versteht man die Maximalvariante der anaphylaktoiden Sofortreaktion, die den ganzen Organismus erfaßt und je nach Schweregrad mit unterschiedlichen Symptomen einhergeht. Von manchen Autoren wird der Begriff „Anaphylaxie“ nur für die IgE-vermittelte Reaktion benutzt. Klinisch nahezu identische Symptome können jedoch auch durch andere Mechanismen, wie z.B. die „Immunkomplexanaphylaxie“ durch zirkulierende IgG- oder IgM-Antikörper, sowie durch nicht-immunologische Reaktionen („Pseudoallergie“) hervorgerufen werden. Im weiteren Text wird der Begriff „anaphylaktoide Reaktion“ zur Beschreibung derartiger Reaktionen verwendet, ohne daß damit eine Aussage über den Pathomechanismus verbunden wäre [57]. Die wichtigsten Definitionen für die in diesem Zusammenhang verwendeten Begriffe sind:

Überempfindlichkeit: eine das normale Maß übersteigende Reizbeantwortung (keine Aussage über den Pathomechanismus).

Allergie: krankmachende Überempfindlichkeit aufgrund immunologischer Sensibilisierung.

Pseudoallergie: nichtimmunologische Überempfindlichkeit mit klinischen Symptomen, die allergischen Erkrankungen entsprechen.

Anaphylaxie: Maximalvariante einer akuten allergischen Sofortreaktion.

Anaphylaktoide Reaktion: akute Unverträglichkeitsreaktion mit den Symptomen einer Anaphylaxie (keine Aussage über den Pathomechanismus).

Schwere und lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen zählen zu den seltenen, aber dramatischen Ereignissen. Solche anaphylaktoiden Reaktionen werden z.B. durch Antibiotika, Anästhetika, Analgetika, Kolloide, Kontrastmittel, Allergietestungen, Hyposensibilisierungsbehandlungen sowie Insektenstiche oder Nahrungsmittel ausgelöst [4, 11, 12, 20, 21].

Kontrollierte Untersuchungen zur Therapie schwerer anaphylaktoider Reaktionen lassen sich allenfalls in Multicenterstudien durchführen. Symptomatik, Verlauf und Ausprägung anaphylaktoider Reaktionen unterscheiden sich je nach auslösendem Agens und Situation. Beispiele sind Allergietestungen, Hyposensibilisierung, Nahrungsmittel- bzw. Kontrastmittelüberempfindlichkeit oder anaphylaktoide Reaktionen im Rahmen der Anästhesie. Empfehlungen zur Therapie anaphylaktoider Reaktionen unterscheiden sich aus diesen Gründen.

In Abstimmung mit der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft fand deshalb in Bochum ein Expertentreffen statt – mit dem Ziel, Empfehlungen zur Akuttherapie anaphylaktoider Reaktionen zu erarbeiten. Die Teilnehmer der Konferenz kamen aus den Bereichen Allergolo-

gie, Anästhesiologie, Dermatologie, Innere Medizin, Kardiologie, Notfallmedizin, Pharmakologie, Pneumologie und theoretische Chirurgie.

Die auf der Konferenz erarbeiteten Empfehlungen beruhen auf Erfahrungen der Teilnehmer, Literaturrecherchen und der Bewertung klinischer Studien, Fallserien, Einzelfallbeschreibungen, experimentellen Untersuchungen sowie theoretischen Überlegungen. Fallserien erlangten die größte Bedeutung, während theoretische Überlegungen nur dann die Bewertung beeinflussten, wenn weder Einzelfälle noch Fallserien oder experimentelle Untersuchungen für die Beurteilung herangezogen werden konnten.

Anaphylaktoide Reaktionen können sowohl auf jeder Stufe spontan zum Stillstand gelangen als auch trotz adäquater Therapie fortschreiten. Diese Unwägbarkeit erschwert es, die Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen zu beurteilen. Einzelfallbeobachtungen erlauben keine Einschätzung darüber, ob spezifische Maßnahmen erfolgreich waren.

2 Pathophysiologie

Anaphylaktoide Reaktionen manifestieren sich im wesentlichen an Haut, Lunge, kardiovaskulärem System und Gastrointestinaltrakt [4, 20, 57]. Sie werden verursacht durch die Freisetzung verschiedenster Mediatoren (z.B. Histamin, Leukotriene, PAF). Deren Bedeutung wird derzeit nicht

einheitlich beurteilt. Es besteht jedoch Einigkeit darüber, daß Histamin bei zahlreichen anaphylaktoiden Reaktionen beteiligt ist. Der Nachweis einer Histaminfreisetzung reicht aber allein nicht aus, um eine Kausalität für die beobachtete anaphylaktoide Reaktion herzustellen. Weiterführende Analysen ermöglichen jedoch eine Unterscheidung, ob die Mediatorfreisetzung im Rahmen der jeweiligen Reaktion als dominant, beitragend oder nur als begleitend anzusehen ist [35]. Die Schwierigkeit besteht im Nachweis der Mediatoren bzw. in der Möglichkeit ihrer Blockierung. Der Mediator spielt eine dominante Rolle, wenn seine Freisetzung Voraussetzung für die klinische Symptomatik ist (Beispiel: Reaktion auf d-Tubocurarin). Der Mediator spielt eine beitragende Rolle, wenn er zwar nicht alleinige Voraussetzung für die Reaktion ist, bei einer Freisetzung jedoch häufiger Reaktionen auftreten (Beispiele: Antibiotika, Muskelrelaxanzien, Knochenzementimplantation, Kontrastmittel). Als begleitend bezeichnet man die Rolle des Mediators, wenn dieser zwar freigesetzt wird, die Häufigkeit und Schwere von Reaktionen jedoch unabhängig von den nachgewiesenen Mediatorkonzentrationen ist (Beispiel: Histamin und Dextran). Nach dieser Definition kommt dem Histamin bei zahlreichen anaphylaktoiden Reaktionen eine beitragende Rolle zu.

3 Klinische Symptomatik

Das klinische Bild hängt ab von der Menge des freigesetzten Histamins, aber auch von der Menge, dem Verhältnis und dem Spektrum der übrigen Mediatoren zueinander, sowie vom Ort der Freisetzung und dem Zielorgan. So wird die unter Histamin auftretende Vasodilatation initial durch H_1 -Rezeptoren vermittelt, während die später auftretende sekundäre, lang anhaltende Vasodilatation durch H_2 -Rezeptorstimulation verursacht wird [5]. Hierzu sind deutlich höhere Histaminkonzentrationen erforderlich als für die initiale H_1 -rezeptorvermittelte Vasodilatation.

Im Zusammenhang mit der anaphylaktoiden Reaktion vermitteln die verschiedenen Mediatoren in der Endstrombahn weitgehend einheitliche Reaktionen. Innerhalb von Sekunden bis Minuten kommt es zu einer Permeabilitätserhöhung der Kapillaren mit nachfolgender Plasmaexsudation. Bei schweren Reaktionen beobachtet man als Ausdruck der relativen Hypovolämie eine Hämokonzentration [17]. Diese wird verstärkt durch eine begleitende (auch lokal begrenzte) Vasodilatation. Bei fulminanter Ausprägung der Symptomatik können Hypovolämie und Vasodilatation initial zu einer reflektorischen Bradykardie führen [18, 27, 37]; im weiteren Verlauf entwickelt sich meist eine Tachykardie [18]. Diese wird noch verstärkt durch den positiv-chronotropen Effekt von Histamin [5]. Bei progredienter Symptomatik kommt es schon primär zur Tachykardie. An Haut und Schleimhäuten zeigen sich Urtikaria, Erythem und (Quincke-)Ödem [4]. Leichtere Reaktionen machen sich zu Beginn lediglich durch Juckreiz (häufig an Handinnenflächen und Fußsohlen) bemerkbar. An der Lunge führen die verschiedenen Mediatoren zur Bronchokonstriktion und in unterschiedli-

chem Ausmaß auch zur Vasokonstriktion mit z.T. extremer Erhöhung des pulmonalen vaskulären Widerstands bis hin zur akuten respiratorischen Insuffizienz [54, 56, 64, 74]. Die gastrointestinalen Symptome lassen sich auf Permeabilitätsstörungen zurückführen [4]. Darüber hinaus stimulieren Histaminrezeptoren im Gastrointestinaltrakt die Darmmotorik. Weitere unspezifische Symptome einer anaphylaktoiden Reaktion sind Harn- bzw. Stuhldrang bis zur Blasenentleerung und Defäkation sowie Uteruskämpfe. Zentralnervöse Symptome sind Unruhe und zerebrale Krämpfe bis hin zur Bewußtlosigkeit. Differentialdiagnostisch muß auch an eine vasovagale Reaktion oder eine Tetanie gedacht werden.

Merke: Bei fulminantem Verlauf des anaphylaktoiden Schocks kann ein primärer Kreislaufstillstand eintreten, ohne daß zuvor kutane oder pulmonale Reaktionen beobachtet werden [53, 57].

4 Stadien der anaphylaktoiden Reaktion

Die Ätiopathogenese anaphylaktoider Reaktionen ist sehr unterschiedlich. Im Einzelfall der akuten Notfall-

Tabelle 1
Stadieneinteilung und Symptomatik anaphylaktischer und anaphylaktoider Sofortreaktionen

Stadium	Symptomatik
0 lokal (am Ort des Kontaktes mit dem Auslöser)	lokal begrenzte kutane Reaktion
I leichte Allgemeinreaktion	Disseminierte kutane Reaktionen (z. B. Flush, generalisierte Urtikaria, Pruritus) Schleimhautreaktionen (z. B. Nase, Konjunktiven) Allgemeinreaktionen (z. B. Unruhe, Kopfschmerz)
II ausgeprägte Allgemeinreaktion	Kreislaufdysregulation (Blutdruck-, Pulsveränderung) Luftnot (leichte Dyspnoe, beginnender Bronchospasmus) Stuhl- bzw. Urindrang
III bedrohliche Allgemeinreaktion	Schock (schwere Hypotension, Blässe) Bronchospasmus mit bedrohlicher Dyspnoe Bewußtseinstrübung, -verlust, ggf. mit Stuhl- bzw. Urinabgang
IV vitales Organversagen	Atem-, Kreislaufstillstand

situation kann oft nicht mit hinreichender Wahrscheinlichkeit auf den Pathomechanismus geschlossen werden. Eine rational begründete Therapieempfehlung muß sich deshalb vorrangig an der klinischen Symptomatik orientieren.

Für die Pathogenese, Diagnostik, Prophylaxe und Prognose ist die Unterteilung zwischen immunologisch bedingten, „echten“ allergischen, und nichtimmunologischen, pseudoallergischen Reaktionen bedeutsam. Für die Therapie ist diese Einteilung von untergeordneter Bedeutung. Diese Reaktionen werden deshalb unter dem Begriff der anaphylaktoiden Reaktion zusammengefaßt (s. Definitionen unter Abschn. 1).

Für die Praxis sinnvoll ist die Unterteilung anaphylaktoider Reaktionen in 4 Stadien unter Berücksichtigung der Organmanifestation. Die von den Konferenzteilnehmern erarbeitete Einteilung (s. Tabelle 1)

ermöglicht eine schnelle Orientierung über die Schwere der Reaktion anhand einfacher klinischer Kriterien und erleichtert den frühzeitigen Beginn einer adäquaten Therapie.

- Stadium 0:** Lokale, auf den Kontaktort beschränkte kutane Reaktionen sind ohne klinische Bedeutung.
- Stadium I:** Es stehen Allgemeinreaktionen wie z.B. Unruhe oder Kopfschmerzen sowie Haut- und Schleimhautreaktionen im Vordergrund der Symptomatik. Erste Alarmzeichen einer beginnenden Reaktion können periorales oder/und perianales bzw. palmoplantares Jucken und Brennen sein.
- Stadium II:** ist gekennzeichnet durch ausgeprägte, pulmonale oder/und kardiovaskuläre Reaktionen, ggf. auch durch Stuhl- bzw. Harndrang.
- Stadium III:** lebensbedrohliche Reaktionen wie Schock, schwere Dyspnoe

und/oder Bewußtseinseintrübung.

Stadium IV: Patienten mit manifestem Versagen oder Vitalfunktionen, Herz-Kreislauf-Stillstand.

5 Therapie (s. Tabellen 2 und 3)

5.1 Allgemeine Maßnahmen

Die Therapie ist abhängig vom auslösenden Agens (Anamnese, Befund) und dem klinischen Bild (Erscheinungsbild und Schweregrad). Die sofortige Beendigung der Zufuhr des mutmaßlichen Auslösers ist die erste Maßnahme; ggf. muß durch Anlage eines Tourniquets mit Unterbrechung des arteriellen Bluteinstroms und venösen Abstroms die weitere Einschwemmung des Allergens unterbunden werden. In geeigneten Situationen (z.B. Insektenstich) kann die subkutane Injektion von Adrenalin (0,1–0,2 mg) möglichst um

Tabelle 2

Differentialindikationen zum Einsatz von Medikamenten zur Akutherapie anaphylaktoider Reaktionen

Stadium	Kutane Reaktionen, subjektive Beschwerden		Pulmonale Reaktionen	Kardiovaskuläre Reaktionen	Progredienz/ unzureichender Therapieerfolg	Progredienz erwartet
	Perioperativ	Sonstige Situationen				
0	0	0				
I	0	H ₁ -(+H ₂ -)Antagonisten (Kortikosteroide ^a)	Möglichst: i.v.-Zugang, Sauerstoff	Möglichst: i.v.-Zugang, Sauerstoff		Kortikosteroide i.v. (H ₁ - + H ₂ -Antagonisten)
II	Eventuell H ₁ -(+H ₂ -)Antagonisten (Kortikosteroide)	H ₁ -(+H ₂ -)Antagonisten (Kortikosteroide ^a)	Obligat: i.v.-Zugang, Sauerstoff 1. β-Mimetika/Adrenalininhalation 2. Kortikosteroide i.v.	Obligat: i.v.-Zugang, Sauerstoff 1. Ringer-Laktat 2. Kolloide	H ₁ - + H ₂ -Antagonisten Adrenalin i.v. (i.m.)	Kortikosteroide i.v. (H ₁ - + H ₂ -Antagonisten)
III			Obligat: i.v.-Zugang, Sauerstoff 1. β-Mimetika/Adrenalin inhal. 2. Kortikosteroide i.v. 3. Theophyllin i.v.	Obligat: i.v.-Zugang, Sauerstoff 1. Kolloide 2. Ringer-Laktat Katecholamine: – Adrenalin [i.v. (i.tr.)], – Dopamin i.v.	Nach etwa 1 mg Adrenalin: 1. Noradrenalin 2. H ₁ - + H ₂ -Antagonisten	
IV				Reanimation: – allgemeine Maßnahmen, – Adrenalin (+ Dopamin, Noradrenalin), – Volumen		

^a Bei Patienten mit bekannter Allergiedisposition (z.B. Hyposensibilisierung, Allergietestung)

Tabelle 3

Dosierung von Medikamenten, Beispiele zur Akuttherapie anaphylaktoider Reaktionen

Stadium	I	II	III	Bei Rezidivgefahr zur Prophylaxe
Katecholamine:				
● Adrenalin/ β -Mimetika, Inhalation		Bis Auftreten von Tremor oder/und Tachykardie (bevorzugen: Adrenalin-Medihaler)	Bis Auftreten von Tremor oder/und Tachykardie (bevorzugen: Adrenalin-Medihaler)	
● Adrenalin		1 mg/10 ml: 0,1 mg/min ^b	1 mg/10 ml: 0,1 mg/min	
● Dopamin			2,5–5 mg/70 kg/min, ggf. \uparrow nach 10 min	
● Noradrenalin			1 mg/10 ml: 0,05–1 mg/min ^d	
Kortikosteroide				
● parenteral (Prednisolon-äquivalente)	50–125 mg ^a	250–500 mg	1000 mg	8stündlich für 24 h 80–100 mg per os oder parenteral
Theophyllin			5 mg/kg KG weiter: 10 mg/kg/24 h (Cave: Tachykardie)	
Histaminantagonisten:				
● H ₁ -Antagonisten	Dimetindenmaleat 8 mg Clemastin 4 mg	Dimetindenmaleat 8 mg ^c Clemastin 4 mg	Dimetindenmaleat \geq 8 mg ^d Clemastin \geq 4 mg	8stündlich für 24 h Dosierung wie unter II
● H ₂ -Antagonisten	1. Cimetidin 400 mg 2. Ranitidin 100 mg	1. Cimetidin 400 mg ^c 2. Ranitidin 100 mg	1. Cimetidin \geq 400 mg ^d 2. Ranitidin \geq 100 mg	per os oder parenteral 8stündlich für 24 h Dosierung wie unter II, per os oder parenteral
Volumen:				
● Kristalloide		Ringer-Laktat \geq 500 ml	Unter Umständen mehrere Liter Ringer-Laktat	
● Kolloide			Zum Beispiel HES: 1–2 l, > 2 l Ringer-Laktat	

^a Bei bekannter Allergiedisposition (z.B. Hyposensibilisierungsbehandlung, Allergietestung)

^b Bei zunehmender Kreislaufsymptomatik trotz Volumengabe und Gabe von H₁- und H₂-Antagonisten

^c Bei zunehmender Kreislaufsymptomatik trotz Volumengabe

^d Bei unzureichendem Therapieerfolg nach Volumengabe und Adrenalin

die Nähe der Einstichstelle sinnvoll sein.

Zu den Basismaßnahmen bei anaphylaktoiden Reaktionen möglichst schon im Stadium I zählen ein zuverlässiger venöser, möglichst großlumiger Zugang sowie die Applikation von Sauerstoff. Bei manifesten kardiovaskulären Reaktionen empfiehlt sich i.allg. die Flachlagerung des Patienten (Ausnahme Lungenödem). Wenn möglich sollte eine Trendelenburg-Lagerung angestrebt werden. Bei bedrohlicher Hypotension und/oder Dyspnoe reicht die O₂-Zufuhr über eine Sonde allein nicht aus. Be-

atmung mit 100% Sauerstoff und möglichst endotracheale Intubation sind in einer solchen Situation erforderlich. Wenn sich bereits ein massives Larynxödem entwickelt hat, kann die Intubation nicht mehr durchführbar sein. Hier stellt die Koniotomie und die anschließende Beatmung die letzte Möglichkeit zur Aufrechterhaltung der Atmung dar.

5.2 Medikamentöse Therapie

In der spezifischen medikamentösen Therapie haben sich einige wenige Substanzen bewährt.

5.2.1 Katecholamine

Adrenalin

Die größten Erfahrungen in der Therapie anaphylaktoider Reaktionen liegen für Adrenalin vor. Es besteht weitgehende Übereinstimmung darüber, daß Adrenalin wirksam ist [1, 53]. Dies bedeutet nicht, daß sich mit Adrenalin allein alle anaphylaktoiden Reaktionen in jedem Stadium erfolgreich behandeln lassen. Auch für Adrenalin ist in Einzelfällen über unzureichende Wirkungen [10, 53, 57, 73] ode-

unerwünschte Effekte berichtet worden.

Der Vorteil von Adrenalin besteht in der schnellen Verfügbarkeit und den verschiedenen Applikationsmöglichkeiten in ungünstigen Situationen. Insbesondere im außerklinischen Bereich muß damit gerechnet werden, daß bei Patienten mit einer anaphylaktoiden Akutsymptomatik kein venöser Zugang vorliegt und dieser v.a. im Stadium III oder IV auch nur mit Verzögerung zu plazieren ist. In dieser Situation bieten die bronchiale Gabe über einen Endotrachealtubus oder die sublinguale Applikation von Adrenalin eine Alternative [15, 24, 61]. Bei Insektenstichen sollte auch an die Adrenalingabe als Dosieraerosol (Adrenalin-Medihaler®) gedacht werden.

Für Patienten mit bekannter Allergie (typisch: Insektengift-, Nahrungsmittelallergie) besteht im Stadium II nach Exposition die Möglichkeit der sofortigen Selbsttherapie durch eine – möglichst intramuskuläre – Injektion mit kommerziell erhältlichen Adrenalinfertigspritzen (Fastject®) [23]. Die bisher bekanntgewordenen Fallzusammenstellungen lassen eine solche Therapie als erfolgversprechend erscheinen. Offenbar kompensiert der Zeitgewinn die schlechtere Verfügbarkeit von Adrenalin nach intramuskulärer Injektion.

Wirkungsmechanismus von Adrenalin. Adrenalin führt über eine Stimulation der α -Rezeptoren zur Vasokonstriktion und über eine β -mimetische Wirkung zur Bronchodilatation, aber auch zur Tachykardie [1, 39]. Darüber hinaus besitzt Adrenalin direkte, über α -Rezeptoren vermittelte, antiödematöse Eigenwirkungen. Ob die von manchen Autoren postulierte Hemmung der Mediatorfreisetzung klinische Bedeutung besitzt, ist umstritten. Wahrscheinlich lassen sich die hierfür erforderlichen Adrenalinkonzentrationen in vivo nicht erreichen [34a; Schmutzler, noch nicht publizierte Ergebnisse]. Die Adrenalinwirkung ist dosisabhängig. Bei zunehmender, höherer Dosis überwiegt der α -adrenerge Effekt.

Indikationen. Die Indikationen für Adrenalin ergeben sich aus den angeführten Wirkungen. Bei pulmonaler Symptomatik im Stadium II oder III (Bronchospasmus) sind nur der β_2 -mimetische sowie der antiödematöse Effekt erwünscht. Diese können wirksam durch inhalative Applikation erzielt werden. Ein ausreichender Wirkspiegel wird nicht nur durch Inhalation erreicht, sondern auch durch Resorption über die Mundschleimhaut. Als Mittel der Wahl steht Adrenalin-Medihaler® zur Verfügung; bei Nichtverfügbarkeit können jedoch zur Therapie pulmonaler Reaktionen auch die zur Asthmatherapie verwendeten β_2 -Mimetika (z. B. Terbutalin, Fenoterol, Salbutamol u. a.) als Dosieraerosol eingesetzt werden. Bei inhalativer Gabe sind in der Regel höhere Dosierungen der β -Mimetika als zur Asthmatherapie nötig. Die Dosierung richtet sich nach den Nebenwirkungen. Die Maximaldosis ist erreicht, wenn Tachykardie und etwas später Tremor auftreten. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, auch bei inhalativer Gabe adrenerger Wirkstoffe die Herzfrequenz zu überwachen. Bei bekannten Herzkrankheiten (insbesondere KHK) sollte die Dosierung jedoch niedriger liegen. Die Therapie kardiovaskulärer Reaktionen mittels Adrenalininhalation ist nicht gesichert. Man sollte an diese Möglichkeit aber denken, wenn keine parenteral applizierbaren Katecholamine zur Verfügung stehen.

Da die Primärphase der anaphylaktoiden Reaktion in aller Regel nicht durch eine Kardiodepression bestimmt wird [18], ist zur Therapie von Hypotensionen nur der α -agonistische Effekt von Adrenalin erwünscht. Diese Einschränkung gewinnt insbesondere Bedeutung, wenn es aufgrund der relativen Hypovolämie und/oder Histaminfreisetzung zu einer Tachykardie gekommen ist. In diesen Fällen ist ein β -mimetischer Effekt unerwünscht, da er den myokardialen O_2 -Bedarf [43, 52] erhöht (β_1 -Wirkung), eine Hypokaliämie [6] induziert (β_2 -Wirkung) und über diese Effekte Arrhythmien bis zum Kammerflimmern sowie eine myokardiale Ischämie auslösen kann. Aus diesen Gründen darf Adrenalin nur

fraktioniert in kleinen Dosierungen (ca. 0,1 mg/min) möglichst intravenös, und zwar sehr langsam appliziert werden. Um eine ausreichend genaue Dosierung zu ermöglichen, sollte hierbei 1 mg (1 ml) Adrenalin in einer 10 ml Spritze mit 9 ml NaCl 0,9% aufgezogen werden. Eine Maximaldosis von 1 mg Adrenalin (MED nach DAB) sollte in der Regel nicht überschritten werden. Steht kein intravenöser Zugang zur Verfügung, kann Adrenalin aufgrund der schnellen Verfügbarkeit auch endobronchial appliziert werden. In diesem Fall sollte Adrenalin etwa 2- bis 3mal höher als bei intravenöser Gabe dosiert werden (ca. 0,3 mg) und mit NaCl 0,9% oder Aqua bidest. auf ein Volumen von etwa 5 ml verdünnt werden [24, 63]; evtl. erforderliche Wiederholungsgaben sollten möglichst intravenös erfolgen. Die Wirkung von Adrenalin hält bei endobronchialer Gabe länger an als bei intravenöser Verabreichung [63].

Die eindeutige Indikation zur parenteralen (endobronchialen) Gabe von Adrenalin besteht im Stadium III, jedoch kann der Einsatz bei zunehmender Hypotension trotz adäquater Volumengabe schon im späten Stadium II erwogen werden. Besondere Aufmerksamkeit und Vorsicht erfordert der Einsatz von Adrenalin bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder Arrhythmie. In diesen Fällen kann Adrenalin zu einer akuten Koronarinsuffizienz bis hin zum Myokardinfarkt bzw. Kammerflimmern führen. Andererseits muß gerade bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung der Perfusionsdruck ausreichend hoch gehalten werden. Dies gelingt im Stadium III häufig nur durch gleichzeitige Gabe von Volumen und einem Vasokonstriktor in ausreichender Dosierung.

Dopamin

Ein günstigeres Wirkprofil für die Therapie kardiovaskulärer Reaktionen bietet Dopamin. Es wirkt dosisabhängig auf α - und β -Rezeptoren und besitzt eine kurze Halbwertszeit. Bei vergleichbarem α -mimetischem Effekt zeichnet sich Dopamin durch eine geringere β_1 - und β_2 -mimetische

Wirkung aus. Steht Dopamin schnell zur Verfügung, kann die Therapie auch hiermit primär begonnen werden. Als Anfangsdosierung empfiehlt sich die Gabe von 35–70 µg/kg/min (2,5–5 mg/70 kg/min) Dopamin. Dies entspricht 0,5–1,0 ml der 10 ml Ampulle (50 mg) beim Erwachsenen; ggf. kann die Dosierung nach Wirkung adaptiert werden. Um die Gefahr unerwünschter Wirkungen (s. oben) zu minimieren, sollte, wenn möglich, auch bei primärer Wirksamkeit von Adrenalin möglichst frühzeitig auf Dopamin gewechselt werden. Der therapeutische Vorteil von Dopamin gegenüber Adrenalin konnte zumindest tierexperimentell bei potentiell letalen allergischen Reaktionen gezeigt werden [46, 47]. In der Klinik sind die Erfahrungen mit Dopamin unter dieser Indikation jedoch noch begrenzt.

Noradrenalin

Läßt sich weder durch Adrenalin noch durch Dopamin eine Kreislaufstabilisierung erzielen, empfiehlt sich nach spätestens 10 min der frühzeitige Einsatz eines Katecholamins mit vorwiegend α -mimetischen Wirkungen. In einer Reihe von Fallberichten konnte erst nach Einsatz von Noradrenalin eine ausreichende Kreislaufstabilisierung erzielt werden [17, 26, 53, 65]. Die Anfangsdosierung von Noradrenalin sollte etwa 0,05–0,1 mg (0,5–1,0 ml der auf 10 ml verdünnten Ampulle Arterenol®) betragen und kann fraktioniert in Minutenabständen wiederholt werden (Maximum etwa 1 mg/10 min).

Kombinationen

Da Dopamin und Noradrenalin den Bronchospasmus nicht lösen können, bleibt Adrenalin aufgrund der β -mimetischen Wirkung bei pulmonaler Manifestation Mittel der Wahl. Bei zunehmender Kreislaufsymptomatik kann eine kombinierte Anwendung mit anderen Katecholaminen wie Noradrenalin sinnvoll sein.

Patienten unter β -Blocker- oder antidepressiver Therapie

Bei Patienten unter β -Blockertherapie sowie unter Medikation mit tri-

zyklischen Antidepressiva besteht eine verminderte Ansprechbarkeit auf Katecholamine [13, 70]. Dies dürfte auch für Patienten unter ACE-Hemmertherapie zutreffen. Durch Dosiserhöhung läßt sich jedoch die erwünschte Wirkung erzielen [14]. In einigen Fallberichten wird auf eine gute Wirkung von Glukagon (2mal 1 mg) bei Patienten unter β -Blockertherapie hingewiesen [76]. Eine Empfehlung zum routinemäßigen Einsatz dieser Substanz bei Patienten unter β -Blockertherapie kann jedoch derzeit noch nicht ausgesprochen werden.

5.2.2 Volumengabe

Plasmaexsudation und Vasodilatation sind Ausdruck der schweren anaphylaktoiden Reaktion und Ursache der kardiovaskulären Symptome. Die kausale Therapie der relativen Hypovolämie ist die adäquate Volumenzufuhr. Diese kann grundsätzlich mit Elektrolytlösungen, den verschiedenen kolloidalen Plasmaersatzmitteln, humanem Plasma oder Albumin erfolgen. Kolloidale Lösungen haben sich jedoch in der Notfallmedizin, präklinisch und in der Klinik als vorteilhaft erwiesen [19].

Elektrolytlösungen

Sie verbleiben nur kurzfristig im Intra-vascularraum. Ihr Effekt auf das intravasale Volumen bei alleiniger Gabe ist deshalb zumindest bei bedrohlichen Reaktionen (Stadium III) unzureichend. Darüber hinaus wird eine verstärkte interstitielle Ödembildung begünstigt. Aus diesen Gründen sind höhermolekulare Lösungen zu bevorzugen.

Natürliche Kolloide

Sie bieten gegenüber künstlichen Plasmaersatzmitteln keine Vorteile. Sie besitzen eher schlechtere rheologische Eigenschaften und sind zudem teuer.

Plasmaersatzmittel

Sie unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Eignung zur Therapie anaphylaktoider Reaktionen. Gelatinepräpara-

te sowie niedrigmolekulare Dextran- und Hydroxyethylstärke-(HES-)lösungen haben die kürzeste intravasale Verweildauer, den geringsten Volumeneffekt und keine positiven rheologischen Eigenschaften [30]. Eine klinisch relevante Histaminfreisetzung tritt unter den jetzt zur Verfügung stehenden gereinigten Gelatinelösungen nur noch selten auf [31], kann jedoch dann immer noch schwerwiegende Folgen haben (Dick, in Vorbereitung).

Dextrane dürfen heute erst nach Vorbehandlung mit niedermolekularem Dextranhapten gegeben werden. Im Rahmen der Akuttherapie anaphylaktoider Reaktionen muß die Notwendigkeit einer Haptenvorgabe als Nachteil der Dextrane angesehen werden, da sie den Beginn einer adäquaten Volumenzufuhr möglicherweise entscheidend verzögert. Meßmer et al. [40] weisen darauf hin, daß auf der Basis experimenteller Studien auf die Haptenvorgabe dann verzichtet werden kann, wenn Dextran sofort als Schnellinfusion zugeführt wird, da durch die rasch erreichte hohe Blutkonzentration die Immunkomplexbildung unterbunden wird. Größere Erfahrungen mit einem solchen Vorgehen in der Klinik bestehen jedoch nicht.

Hydroxyethylstärke (HES) kann im anaphylaktischen Schock sofort in ausreichender Menge zugeführt werden. Die nach HES-Infusion gelegentlich auftretenden subjektiven Nebenwirkungen wie Juckreiz sind unter Berücksichtigung der Indikation tolerabel und werden meist nach hochmolekularer HES beobachtet. Mittelmolekulare HES verfügt darüber hinaus über ähnliche rheologische Eigenschaften wie Dextran [25] und eine ausreichend lange intravasale Verweildauer. Die Gefahr anaphylaktoider Reaktionen nach HES-Infusion ist nicht höher als nach Dextraninfusion mit Haptenprophylaxe [32, 59]. HES mit einem mittleren Molekulargewicht kann deshalb als Volumenmittel der Wahl zur Soforttherapie anaphylaktoider Reaktionen angesehen werden. Wegen der Verminderung des Erythrozytenvolumen bei Infusion von HES mit höherem Molekulargewicht und höherer

Substitutionsrate [30] empfiehlt sich HES 200000/0,5. Begrenzt wird der Einsatz v.a. durch die maximal zu verabreichende Menge von etwa 20–30 ml/kg/Tag (ca. 1,5 l beim Erwachsenen). Neue Untersuchungen zeigen, daß auch höhere Dosierungen von HES (bis 2 l beim Erwachsenen) ohne Gefährdung appliziert werden können (Ahnefeld, noch nicht publizierte Ergebnisse). Eine darüber hinaus erforderliche Volumenzufuhr sollte bevorzugt mit Elektrolytlösungen erfolgen. Die Ödemverstärkung durch Plasmaexsudation stellt dabei keine Kontraindikation dar.

Schwere anaphylaktoide Reaktionen erfordern nicht selten die Zufuhr größerer Mengen Flüssigkeit innerhalb kurzer Zeit (2–3 l in 20–30 min). Dies ist nur über einen großlumigen Zugang zu erreichen. Auch nach primärer Kreislaufstabilisierung können im Verlauf der nächsten Stunden Infusionen von mehreren Litern erforderlich werden [33]. Gelingt die Zufuhr ausreichender Volumina in kürzester Zeit sind häufig keine weiteren therapeutischen Maßnahmen erforderlich [34, 73]. Dies gilt offenbar im besonderen für anaphylaktoide Reaktionen in der perioperativen Phase, die sich primär oder ausschließlich am kardiovaskulären System manifestieren. Demgegenüber erfordert eine pulmonale Symptomatik darüber hinausgehende medikamentöse Maßnahmen. Dies gilt auch in den Fällen, in denen es nicht gelingt, sofort einen ausreichend großen venösen Zugang zu schaffen. Hier wird man frühzeitig versuchen, neben einer begleitenden Volumengabe auch Katecholamine, ggf. zusätzlich Histaminantagonisten [19], zu applizieren.

Bei kardial grenzwertig kompensierten Patienten sollte die Zufuhr großer Volumina unter erhöhter Vorsicht erfolgen, um eine akute kardiale Dekompensation zu vermeiden.

Eine neue Möglichkeit der Volumentherapie anaphylaktoider Reaktionen stellt möglicherweise der Einsatz hypertoner hyperonkotischer Lösungen dar. In einer ersten humanexperimentellen Studie bei anaphylaktoiden Reaktionen (Stadium II–III) erwies sich die Infusion von 50 ml/min NaCl 7,5 % + HES 200000

10 % über maximal 5 min der Infusion von HES 200000 10 % als signifikant überlegen (Tryba, unveröffentlichte Ergebnisse).

5.2.3 Histaminantagonisten

Da Histamin bei zahlreichen anaphylaktoiden Reaktionen beteiligt ist, werden Histaminantagonisten in der Therapie anaphylaktoider Reaktionen empfohlen. Einen festen Platz in den Empfehlungen zur Therapie haben bisher jedoch nur Histamin- H_1 -Antagonisten gefunden. Ihr Indikationsgebiet betrifft *kutane Reaktionen*. Ob die nachgewiesene juckreizhemmende [3, 58] und bronchodilatatorische Wirkung [8, 50, 55] von Histamin- H_1 -Antagonisten im Rahmen akuter anaphylaktoider Reaktionen eine klinische Bedeutung besitzt, ist nicht geklärt. Wegen des erforderlichen raschen Wirkungseintritts kommen für die Therapie anaphylaktoider Reaktionen nur die älteren, sedierenden H_1 -Antagonisten infrage (z. B. Clemastin, Dimetinden, Chlorpheniramin), nicht aber die neuen, nichtsedierenden wie z. B. Astemizol, Azelastin, Terfenadin. Kardiovaskuläre Reaktionen lassen sich durch H_1 -Antagonisten allein nicht wirksam beeinflussen [71].

Prophylaxe

In der Vergangenheit wurden Histaminantagonisten v.a. unter dem Gesichtspunkt der Prophylaxe histaminerger Reaktionen untersucht. In zahlreichen experimentellen und klinischen Studien konnte durch die Kombination von H_1 - mit H_2 -Antagonisten sowohl gegenüber Placebo als auch gegenüber der alleinigen Gabe von H_1 -Antagonisten eine größere Kreislaufstabilität nachgewiesen werden [36, 60]. In den meisten Studien wurde als H_2 -Antagonist Cimetidin eingesetzt. Für andere H_2 -Antagonisten (Famotidin, Ranitidin, Nizatidin, Roxatidin) liegen entweder keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen vor. Von besonderer Bedeutung sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse einer Untersuchung zur präventiven Wirksamkeit verschiedener Kombinationen vor H_1 - mit H_2 -Ant-

agonisten im septischen Schock. Neugebauer et al. [51] wiesen nach, daß die Wirksamkeit verschiedener Kombinationen z.T. signifikant unterschiedlich war. Einige Kombinationen führten sogar zu schlechteren Resultaten als in der Kontrollgruppe. Aus diesen Ergebnissen folgt, daß nur solche Kombinationen empfohlen werden können, die sich in kontrollierten Studien als effektiv erwiesen haben. Unter diesem Gesichtspunkt liegen für die Kombination von Dimetindenmaleat mit Cimetidin (Fenistil® mit Tagamet®) die meisten positiven Berichte vor. Eine wirksame Prävention histaminerger Reaktionen kann nach Gabe von etwa 0,1 mg Dimetindenmaleat/kg und 5 mg Cimetidin/kg erzielt werden. Darüber hinaus liegen erste Hinweise für die Wirksamkeit der Kombinationen von Dimetindenmaleat mit Ranitidin (1 mg/kg) sowie von Clemastin (Tavegil®) (0,05 mg/kg) mit Cimetidin vor.

Therapie

Aus den positiven Befunden zur präventiven Wirksamkeit der Prophylaxe mit Kombinationen von H_1 - mit H_2 -Antagonisten kann jedoch nicht auf die Wirksamkeit auch in der Therapie anaphylaktoider Reaktionen geschlossen werden. Inzwischen liegen aber eine Reihe von Fallberichten zum Einsatz dieser Kombination in der Therapie vor. Während als H_1 -Antagonisten verschiedene Substanzen zum Einsatz kamen, beschränkte sich die Auswahl eines H_2 -Antagonisten fast ausschließlich auf Cimetidin. In der weit überwiegenden Zahl der Fälle wird der Einsatz der H_1 - und H_2 -Blockade als wirksam beurteilt [18, 22, 29, 38, 75]. In einigen Fällen wurden H_1 - und H_2 -Antagonisten sogar erfolgreich als Ultima ratio eingesetzt, nachdem die konventionelle Therapie mit Ketacholaminen und Volumensubstitution nicht ausreichend gewirkt hatte [10, 29]. Im Vergleich zu Cimetidin sind die Fallberichte mit Ranitidin als H_2 -Antagonist uneinheitlich.

Indikationen

Die bisher vorliegenden Fallberichte und experimentellen Studien [72] las-

sen den Einsatz von H₁- und H₂-Antagonisten auch in der Therapie histamininduzierter anaphylaktoider Reaktionen als erfolgversprechend erscheinen. Angesichts der begrenzten Erfahrungen und Untersuchungen ist die Diskussion über die therapeutische Wirksamkeit noch nicht abgeschlossen. Histaminantagonisten können derzeit nicht als Mittel der ersten Wahl bei schweren kardiovaskulären Reaktionen empfohlen werden. Ihr Einsatz erscheint gerechtfertigt zu sein, wenn die primär eingeschlagene Therapie nicht innerhalb kürzerer Zeit zu einer Stabilisierung des Kreislaufs führt. Aufgrund des Wirkungsmechanismus und der bisherigen Befunde ist unter dieser Voraussetzung eine kombinierte Gabe von H₁- und H₂-Antagonisten sinnvoll. Die Dosierung sollte nicht unterhalb derjenigen liegen, die präventiv wirksam ist. Da der therapeutische Erfolg auch von einem frühen Wirkeintritt abhängt, sind Substanzen mit möglichst schnellem Wirkbeginn zu bevorzugen. Die meisten H₁-Antagonisten haben jedoch einen relativ langsamen Wirkeintritt. Geringer sind die Unterschiede zwischen den H₂-Antagonisten. Auch unter diesem Gesichtspunkt erscheinen Dimetindenmaleat und Cimetidin besonders geeignet für die Therapie anaphylaktoider Reaktionen.

Nach Gabe von H₁-Antagonisten kommt es häufig zu Müdigkeit. Bolusinjektionen von H₂-Antagonisten können selten zum Blutdruckabfall oder zur Bradykardie führen. Es ist jedoch unklar, ob diese Nebenwirkungen der H₂-Antagonisten auch unter den Bedingungen der anaphylaktoiden Reaktion auftreten können. Da höhere Dosierungen von Histaminantagonisten bei Bolusinjektion Histamin freisetzen können, empfiehlt es sich, Histaminantagonisten grundsätzlich als Kurzinfusion über mindestens 5 min zu verabreichen.

5.2.4 Glukokortikosteroide

Kortikosteroide nehmen in den bisherigen Empfehlungen zur Therapie des anaphylaktischen Schocks einen festen Platz ein. Aufgrund des Wirk-

prinzips ist es jedoch notwendig, diesen Platz genauer zu definieren. Prinzipiell können die durch Kortikosteroide ausgelösten Effekte in „spezifische“ und „nichtspezifische“ Effekte unterteilt werden [45].

Spezifische Kortikoidwirkungen

Sie werden nach Bindung des Steroidmoleküls an präformierte, intrazelluläre Rezeptormoleküle vermittelt [2, 7]. Als primäre spezifische Zellantwort kommt es zu einer gesteigerten (oder verminderten) ribosomalen Produktion definierter Proteine. So hemmen Lipocortine die Phospholipase A₂, während Vasocortin die Gefäßpermeabilität beeinflusst. Unter den vielfältigen auf diesem Wege in Gang gesetzten pharmakodynamischen Effekten scheinen im Rahmen der anaphylaktoiden Reaktion die Hemmung der IgE-induzierten Histamin- und Arachidonsäurefreisetzung sowie die Beeinflussung der Synthese verschiedener Lymphokine von besonderer Bedeutung zu sein [2, 9]. Es muß jedoch betont werden, daß alle Kortikoideffekte, die durch diese an die Neusynthese von spezifischen Proteinen gekoppelten Wirkmechanismen erklärbar sind, frühestens nach 1–2 h klinisch bedeutsam werden [45]. Kortikosteroide können deshalb zur Prophylaxe anaphylaktoider Reaktionen nur dann wirksam werden, wenn mit der Gabe frühzeitig (Intervall > 12 h) begonnen wird.

Unspezifische Kortikoidwirkungen

Demgegenüber sollen die unspezifischen Kortikosteroidwirkungen, oft auch mit dem Begriff „membranstabilisierend“ bezeichnet, bereits nach 10–30 min klinisch in Erscheinung treten können. Solche Wirkungen sind biochemisch-pharmakologisch noch unzureichend definiert und derzeit klinisch nicht zweifelsfrei belegt. Erklärt werden sie mit direkten Wechselwirkungen (unspezifische, nichtkovalente Bindungen) der bipolaren Steroidmoleküle an allen zellulären Membranen im Organismus [44, 45]. Dieser Wirkmechanismus setzt hohe Konzentrationen von Ste-

roidmolekülen (etwa 10⁻⁵ mol/l) im Organismus voraus. Sie werden nach systemischer Gabe kurzzeitig erreicht, wenn mindestens 500–1000 mg des Kortikoids intravenös appliziert werden [44, 45]. Wichtig ist, daß diese unspezifischen Wirkungen nur von der Molekülzahl, nicht jedoch von der Kortikosteroidpotenz abhängen.

Aus diesen Überlegungen ergeben sich zwangsläufig klinische Konsequenzen. Kortikosteroide haben kaum direkten Einfluß auf die pathogenen Folgewirkungen freigesetzter Mediatoren (z.B. Histamin, Leukotriene, PAF). Sie können sinnvoll dort eingesetzt werden, wo sich die Symptomatik verzögert progredient entwickelt. Solche Situationen werden bei allergischen Typ-I-Reaktionen (IgE-vermittelt) wie bei der Entwicklung einer asthmatischen Atemwegsobstruktion, bei der Nahrungsmittelallergie, bei Insektenstichen mit anfangs nur lokaler Symptomatik, aber auch im Rahmen einer Hyposensibilisierungsbehandlung deutlich häufiger beobachtet als im Operationsaal oder auf der Intensivstation. Eine Akutwirkung der Kortikosteroide gewinnt deshalb vorwiegend bei kutanen und pulmonalen Symptomen Bedeutung, während kardiovaskuläre Reaktionen keine Indikation für Kortikosteroide darstellen.

Kutane Reaktionen

Während passagere *kutane Reaktionen* im Rahmen der Anästhesie selten einer Therapie bedürfen, kann es im Rahmen von Kontrastmittelreaktionen, Nahrungsmittelüberempfindlichkeiten, Hyposensibilisierungsbehandlungen sowie nach Insektenstichen zu einer im Verlaufe von Minuten bis Stunden progredienten Symptomatik kommen, die unbehandelt in einer schweren Reaktion enden kann. Bei deutlichen Hinweisen auf einen solchen Verlauf läßt sich häufig durch rechtzeitige Gabe von 50–125 mg Prednisolon i. v. oder entsprechenden Äquivalenten im Stadium I bei noch ausschließlich kutaner Reaktion das Fortschreiten zu einer systemischen Reaktion verhindern.

In der Therapie akuter *pulmonaler Reaktionen* (Bronchokonstriktion) werden Kortikosteroide neben den β -Mimetika eingesetzt. Der Einsatz von Kortikosteroiden in dieser Situation ist sinnvoll, da die permissive Kortikoidwirkung eine Verstärkung der über die β -Mimetika erzielbaren Bronchodilatation, Beeinflussung des bronchialen Schleimhautödems und der Mukosekretion erzeugt [48, 49, 67]. Da in der Akuttherapie kortikoidspezifische systemische Nebenwirkungen von untergeordneter Bedeutung sind, kann ohne Bedenken auch eine größere Einmaldosis parenteral verabreicht werden. Im Stadium II sind jedoch 50–150 mg Prednisolonäquivalente meist ausreichend. Im Stadium III können die unspezifischen Kortikoidwirkungen mit höherer, kurzzeitiger Dosierung noch besser ausgenutzt werden.

Bei den intravenös zu applizierenden Präparaten stehen Phosphatester und Hemisuccinate zur Verfügung. Phosphatester werden schneller gespalten. Angesichts der dargestellten Wirkungsmechanismen und Zeitraster ist es aber zweifelhaft, ob dieser Zeitvorteil klinisch bedeutsam wird. Die Gabe von Kortikosteroiden mit schneller Elimination (z. B. Triamcinolonacetonid) muß in kürzeren Intervallen wiederholt werden. Darüber hinaus sollte für bewußtseinsklare Patienten bedacht werden, daß Phosphatester in höherer Dosierung im Einzelfall einen unangenehmen perianalen Juckreiz induzieren können.

Prophylaxe

Eine besondere Bedeutung gewinnen Kortikosteroide in der *Prophylaxe* von Rezidivreaktionen und in der Therapie der allergischen Spätreaktion. Insbesondere nach Kontrastmittel-, Hyposensibilisierungs- und Nahrungsmittelreaktionen sowie nach Insektenstichallergien beobachtet man nicht selten einen biphasischen Verlauf [66]. Zur Verhinderung derartiger Reaktionen empfiehlt sich deshalb eine Rezidivprophylaxe über 24 h mit Kortikosteroiden (3mal 40–125 mg Prednisolonäquivalente). Ernsthafte

Nebenwirkungen sind hierbei nicht zu erwarten, u.U. ist bei Diabetikern eine kurzzeitige Anpassung der Insulindosis nötig.

5.2.5 Theophyllin

Der angenommene Wirkungsmechanismus von Theophyllin umfaßt die Hemmung der Ermüdbarkeit der Atemmuskulatur und der Mediatorfreisetzung, die Erhöhung der AdrenalinKonzentration, die Bronchodilatation sowie protektive Wirkungen gegen Überempfindlichkeitsreaktionen [62]. In der Therapie anaphylaktoider Reaktionen besitzt Theophyllin nur einen begrenzten Stellenwert. Seine ausschließliche Indikation bei anaphylaktoiden Reaktionen ist die schwere bronchospastische Reaktion, die auf die Therapie mit β -Mimetika und Kortikosteroiden nicht anspricht. Theophyllin wirkt deutlich schwächer bronchodilatatorisch als die β -Mimetika, seine Wirkung addiert sich jedoch zu deren Wirkung hinzu. Erreicht man mit der Dosis von β -Mimetika aufgrund der Nebenwirkungen den Grenzbereich, kann die zusätzliche Gabe von Theophyllin deshalb einen therapeutischen Gewinn bedeuten.

Im Rahmen anaphylaktoider Reaktionen in der Anästhesie dürfte das Einsatzgebiet von Theophyllin begrenzt sein. Die vorliegenden Untersuchungen belegen, daß Theophyllin nach einer histamininduzierten Bronchokonstriktion unter Halothannarkose (1,5 MAC) im Gegensatz zu den β -Mimetika keine zusätzlichen bronchodilatatorischen Wirkungen entfaltet [28, 68, 69].

Erscheint die Gabe von Theophyllin angezeigt, sollte mit einer initialen Dosis von etwa 5 mg/kg begonnen und, falls erforderlich, weitere 10 mg/kg über 24 h gegeben werden. Die wichtigste Nebenwirkung ist die Entwicklung einer Tachykardie. Sie begrenzt die Theophyllindosis.

5.2.6 Kalzium

Kalzium wurde v.a. zur Therapie anaphylaktoider Reaktionen im Rahmen der Anästhesie eingesetzt [34]. Es existieren jedoch keine Hinweise auf

einen positiven Effekt von Kalzium bei systemischen anaphylaktoiden Reaktionen. Kalzium kann im Schock insbesondere nach Adrenalintherapie eine Verschlimmerung der Zellzerstörung, eine Myokardkontraktur, ein irreversibles Flimmern und eine Verstärkung der zerebralen Minderperfusion verursachen [16, 41, 42]. Angesichts dieser potentiell gefährlichen Folgen muß vom Einsatz von Kalzium bei anaphylaktoiden Reaktionen dringendst abgeraten werden.

5.2.7 Stadium IV

Die manifeste Organinsuffizienz erfordert Maßnahmen entsprechend den interdisziplinären Empfehlungen der Bundesärztekammer zur kardiopulmonalen Reanimation.

6 Schlußfolgerungen

Die Erscheinungsvielfalt anaphylaktoider Reaktionen erfordert individuelle therapeutische Maßnahmen. Jede strenge Schematisierung der Therapie hat Grenzen. Allerdings ermöglicht ein Basiskonzept dem Arzt, aus der Vielzahl möglicher Substanzen, Dosierungen und Applikationsrouten in der konkreten Situation unter Berücksichtigung des klinischen Bildes diejenigen auszuwählen, die sich bewährt haben oder zumindest aufgrund experimenteller Untersuchungen oder theoretischer Überlegungen sinnvoll erscheinen. Das hier vorgestellte Therapieschema berücksichtigt die unterschiedlichen Manifestationsorte anaphylaktoider Reaktionen und erleichtert die symptomorientierte Therapie. Die Zahl der wirksamen Medikamente ist begrenzt. Katecholamine und Volumengabe bilden die Grundpfeiler einer rationalen Therapie schwerer Reaktionen. Sie werden bei Bedarf ergänzt durch Histaminantagonisten. Kortikosteroide entfalten keine Soforteffekte, können jedoch insbesondere bei prolongierter pulmonaler Symptomatik sinnvoll eingesetzt werden. Demgegenüber nimmt Theophyllin nur einen begrenzten Stellenwert ein. Kalzium hat in der Therapie anaphylaktoider Reaktionen keinen Platz

mehr. Es darf aufgrund seiner negativen Wirkungen nicht gegeben werden.

Literatur

1. Barach EM, Nowak RM, Lee TG, Tomlanovich MC (1984) Epinephrine for treatment of anaphylactic shock. *JAMA* 251:2118-2122
2. Blackwell GJ, Carnuccio R, DiRosa M, Flower RJ, Parente L, Persico P (1980) Macro cortin: a polypeptide causing the antiphospholipase effect of glucocorticoids. *Nature* 287:147-149
3. Bleehner SS, Thomas SE, Greaves MW (1987) Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. A multi-center randomized double blind study. *Br J Dermatol* 117:81-88
4. Bchner BS, Lichtenstein LM (1991) Anaphylaxis. *N Engl J Med* 324:1785-1790
5. Boyce MJ (1982) Pharmacological characterization of cardiovascular histamine receptors in man in vivo. *Klin Wochenschr* 60:978-982
6. Brown MJ, Brown DC, Murphy MB (1983) Hypokalemia from beta-2-receptor stimulation by circulating epinephrine. *N Engl J Med* 309:1414-1419
7. Buller RE, Malley BWO (1976) The biology and mechanism of steroid hormone receptor interactions. *Biochem Pharmacol* 25:1-12
8. Busse WW (1989) The role of antihistamines in asthma management. *J Respir Dis [Nov Suppl]*: S26-S30
9. Charlesworth EN, Kagey-Sobotka A, Schleimer RP, Norman PS, Lichtenstein LM (1991) Prednisone inhibits the appearance of inflammatory mediators and the influx of eosinophils and basophils associated with the cutaneous late-phase response to allergen. *J Immunol* 146:671-676
10. De Soto H, Turk P (1989) Cimetidine in anaphylactic shock refractory to standard therapy. *Anesth Analg* 69:264-265
11. de Weck AL, Bundgaard M (Hrsg) (1984) Allergic reactions to drugs. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo (Handbook of experimental pharmacology, vol 63)
12. Dukor P, Kallos P, Schlumberger H, West GB (Hrsg) (1980) Pseudo-allergic reactions, vol I-III. Karger, Basel
13. Eibs HG, Oberdisse U, Brambach U (1982) Intoxikationen mit Beta-Rezeptorenblockern. *Dtsch Med Wochenschr* 107:1139-1143
14. Eichwede F, Komar K, Müller R, Grote B, Tarnow J (1990) Präoperative Therapie mit beta-Rezeptorenblockern und Isoflurananästhesie. Häodynamische Interaktionen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Anaesthesist* 39:361-366
15. Elenbaas RM (1980) Anaphylactic shock. *Crit Care Quart* 2:77-84
16. Erdmann E, Reuschel-Janetschek E (1991) Calcium for resuscitation? *Br J Anaesth* 67:178-184
17. Fisher MMcd (1987) Anaphylaxis. *Dis Mon* 33:433-479
18. Fisher MMcd (1986) Clinical observations on the pathophysiology and treatment of anaphylactic cardiovascular collapse. *Anaesth Intensive Care* 14:17-21
19. Fisher MMcd, Dicks I (1979) Volume replacement in acute anaphylactoid reactions. *Anaesth Intensive Care* 7:375-376
20. Fisher MMcd, More DG (1981) The epidemiology and clinical features of anaphylactic reactions in anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 9:3
21. Fuchs E, Schulz KH (1988) *Manuale allergologicum*. Dustri, München Deisenhofen
22. Gerlock GA (1983) Cimetidine: a useful drug for the treatment of anaphylaxis. *J Am Assoc Nurse Anesth* 608
23. Grabenstein JD, Smith LJ (1989) Incidence of anaphylactic self-treatment in an outpatient population. *Ann Allergy* 63:184-188
24. Greenberg MI, Roberts JR, Krsz JC, Baskin SI (1979) Endotracheal epinephrine in a canine anaphylactic shock model. *JACEP* 8:500-503
25. Haaß A (1989) Hämodilution mit mittel-molekularer Stärke zur Therapie des ischämischen Infarkts, der Subarachnoidalblutung und intrazerebralen Blutung. Hämorheologische und gerinnungsphysiologische Probleme. In: Lawin P, Zander J, Weidler B (Hrsg) *Hydroxyethylstärke*. Thieme, Stuttgart New York (INA, Bd 74)
26. Hancke E (1976) Noradrenalin statt Adrenalin beim (anaphylaktischen) Schock. *Dtsch Med Wochenschr* 101:1970
27. Jacobsen H, Secher NH (1988) Slowing of the heart during anaphylactic shock. A report of five cases. *Acta Anaesth Scand* 32:401-403
28. Jones JG, Jordan C, Slavin B, Lehane JR (1987) Prophylactic effect of aminophylline and salbutamol on histamine-induced bronchoconstriction. *Br J Anaesth* 59:498-502
29. Kambam JR, Merrill WH, Smith BE (1989) Histamine-2 receptor blocker in the treatment of protamine related anaphylactoid reactions: two case reports. *Can J Anaesth* 36:463-465
30. Köhler H (1989) Volumenwirksamkeit verschiedener Hydroxyethylstärken. In: Lawin P, Zander J, Weidler B (Hrsg) *Hydroxyethylstärke*. Thieme, Stuttgart New York (INA, Bd 37, S 137-150)
31. Kurz-Müller K, Tryba M, Diehl B (1991) Histaminfreisetzung durch Plasmaersatzmittel bei isovolämischer Hämodilution. *Anästhesist* 40 [Suppl 2] S 280
32. Laubenthal H (1986) *Dextrananaphylaxie, Pathomechanismus und Prophylaxe*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo (Anaesthesiologie und Intensivmedizin, Bd 169, S 47)
33. Laubenthal H (1986) *Dextrananaphylaxie, Pathomechanismus und Prophylaxe*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo (Anaesthesiologie und Intensivmedizin, Bd 169, S 80)
34. Laubenthal H (1986) *Dextrananaphylaxie, Pathomechanismus und Prophylaxe*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo (Anaesthesiologie und Intensivmedizin, Bd 169, S 92-113)
- 34a. Lichtenstein LM, Margolis S (1968) Histamine release in vitro: Inhibition by catecholamines and methylxanthines. *Science* 161:902-903
35. Lorenz W, Dietz W, Ennis M, Stinner B, Doenicke A (1991) Histamine in anaesthesia and surgery: causality analysis. Springer, Berlin Heidelberg New York (Handbook of experimental pharmacology, vol 97, pp 385-439)
36. Lorenz W, Ennis M, Doenicke A, Dick W (1990) Perioperative uses of histamine antagonists. *J Clin Anesth* 2:345-360
37. Mark AL (1983) The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart. *J Am Coll Cardiol* 1:90-102
38. Mayumi H, Kimura S, Asano M, Shimokawa T, Au-Yong TF, Yayama T (1987) Intravenous cimetidine as an effective treatment for systemic anaphylaxis and acute skin reactions. *Ann Allergy* 58:447
39. Meltzer DL, Kemp JP (1991) Beta-2-agonists: pharmacology and recent developments. *J Asthma* 28:179-186
40. Meßmer K, Laubenthal H, Peter K, Richter AW, Hedin H (1982) Prophylaxe dextran-induzierter anaphylaktoider Reaktionen. *Dtsch Med Wochenschr* 107:917
41. Meuret GH, Löllgen H (1988) *Reanimationsfibel*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 70
42. Meuret GH, Schindler HFO (1983) Calcium-Antagonismus - Ein neues pharmakologisches Prinzip in der Reanimation. Vergleich von Calcium und Calcium-Antagonisten. *Schweiz Med Wochenschr* 113:1153-1157
43. Meuret GH, Lenders HG, Schindler HFO, Scholler KI (1983) Orciprenalin (Alupent®) in der Reanimation nach Kreislaufstillstand? Experimenteller Vergleich zwischen Orciprenalin und Adrenalin an Hunden. *Anaesthesist* 32:352-358

44. Möllmann HW, Rohdewald P, Barth J, Möllmann C, Verho M, Derendorf H (1988) Comparative pharmacokinetics of methylprednisolone phosphate and hemisuccinate in high doses. *Pharm Res* 5:509-513
45. Möllmann HW, Barth J, Schött D, Ulmer WT, Derendorf H, Hochhaus G (1989) Differentialdiagnostische Aspekte zum Einsatz von Glukokortikoiden nach Reizgasvergiftungen. *Intensivmed Notfallmed* 26:2-15
46. Molls M, Bernauer W (1976) Effect of catecholamines and sympatholytics on survival and circulatory parameters in protracted anaphylactic shock in guinea pigs. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 52:15-20
47. Molls M, Bernauer W (1976) Influence of adrenaline, dibenamine and dopamine on acidosis, hemoconcentration and lethality in protracted anaphylactic shock of guinea pigs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 222:243-251
48. Morris HG (1985) Mechanisms of action and therapeutic role of corticosteroids in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 75:1-13
49. Morris HG (1985) Mechanisms of glucocorticoid action in pulmonary disease. *Chest* 88:133S-141S
50. Nathan RA, Segall N, Schocket AL (1981) A comparison of the actions of H1 and H2-antihistamines on histamine-induced bronchoconstriction and cutaneous wheal response in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 67:171-177
51. Neugebauer E, Lorenz W, Beckurts T, Maroske D, Merte H (1987) Significance of histamine formation and release in the development of endotoxic shock: proof of current concepts by randomized controlled studies in rats. *Rev Infect Dis* 9 [Suppl 5]:S585-593
52. Nozawa T, Yasumara Y, Futaki S, Tanaka N, Uenishi M, Suga T (1988) Efficiency of energy transfer from-pressure volume area to external mechanical work increases with contractile state and decreases with afterload in the left ventricle of the anesthetized closed-chest dog. *Circulation* 77:1116-1124
53. Pavek K, Wegmann A (1981) Pathophysiologie des anaphylaktischen und anaphylaktoiden Schocks. *Fortschr Med* 99:1994-1999
54. Proud D, Baumgarten CR, Naclerio RM, Lichtenstein LM (1986) The role of kinins in human allergic disease. *N Engl J Med* 7:213-218
55. Rafferty P, Holgate ST (1987) Terfenadine (Seldane) is a potent and selective histamine H1-receptor-antagonist in asthmatic airways. *Am Rev Respir Dis* 135:181-184
56. Revenäs B, Smedegard G, Arfors KE (1979) Anaphylaxis in the monkey: respiratory mechanics, acid-base status and blood gases. *Acta Anaesthesiol Scand* 23:278-284
57. Ring J (1987) Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. In: Baethmann A, Meßmer K (eds) *Surgical research: recent concepts and results*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 210-221
58. Ring J, Behrendt H (1990) H1- and H2-antagonists in allergic and pseudoallergic diseases. *Clin Exp Allergy* 20 [Suppl 2]:43-49
59. Ring J, Meßmer K (1977) Incidence and severity on anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1:466-469
60. Ring J, Rothenberger KH, Clauß W (1985) Prevention of anaphylactoid reactions after radiographic contrast media infusion by combined histamine H1- and H2-receptor-antagonists: results of a prospective controlled trial. *Int Arch Allergy Immunol* 78:9-14
61. Roberts JR, Greenberg MI, Baskin SI (1979) Endotracheal epinephrine in cardiorespiratory collapse. *JACRP* 8:515-519
62. Sandstrom T, Andersen JR, Boethius G et al. (1991) Efficacy of enprofylline in acute airway obstruction. *Allergy* 46:40-44
63. Schüttler J (1990) Die endobronchiale Pharmakotherapie bei der kardiopulmonalen Reanimation. *Notfallmedizin* 16:760-769
64. Smedegard G, Revenäs B, Arfors KE (1979) Anaphylaxis in the monkey: hemodynamics and blood flow distribution. *Acta Physiologica Scand* 106:191
65. Smith PL, Kagey-Sobotka A, Bleecker ER, Traystman R, Kaplan AP, Gralnick H, Valentine MD, Permutt S, Lichtenstein LM (1980) Physiologic manifestations of human anaphylaxis. *J Clin Invest* 66:1072-1080
66. Stark BJ, Sullivan TJ (1986) Biphasic and protracted anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 78:76-83
67. Sullivan TJ (1988) III. Systemic anaphylaxis. In: Lichtenstein LM, Fauci AS (eds) *Current therapy in allergy, immunology, and rheumatology*, vol 3. Decker, Toronto, pp 91-98
68. Tobias JD, Kubos KL, Hirshman CA (1989) Aminophylline does not attenuate histamine-induced airway constriction during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 71:723-729
69. Tobias JD, Hirshman CA (1990) Attenuation of histamine-induced airway constriction by albuterol during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 72:105-110
70. Toogood JH (1987) Beta-blocker therapy and the risk of anaphylaxis. *Can Med Assoc J* 136:929-933
71. Tryba M, Zevounou F, Zenz M (1984) Prophylaxe anaphylaktoider Reaktionen mit Promethazin und Cimetidin bei intramuskulärer Applikation. *Untersuchungen am Histamininfusions-Modell. Anaesthesist* 33:218-223
72. Tryba M, Zenz M, Thole H (1992) Therapeutic efficacy of combined H1- + H2-receptor-antagonists on severe histamine-induced cardiovascular reactions in humans. *Agents Actions (Special Conference Issue):C238-C241*
73. Waldhausen E, Marquardt B, Helms U (1981) Erfahrungen aus 31 anaphylaktoiden Reaktionen. *Anaesthesist* 30:47-51
74. Weiss JW, Drazen JM, Coles N, McFadden ER jr, Weller PF, Corey EJ, Lewis RA, Austen KF (1982) Bronchoconstrictor effects of leukotriene C in humans. *Science* 216:196-198
75. Yarbrough JA, Moffitt JE, Brown DA, Stafford CT (1989) Cimetidine in the treatment of refractory anaphylaxis. *Ann Allergy* 63:235-237
76. Zaloga GP, Delacey W, Holmboe E, Chernow B (1986) Glucagon reversal of hypotension in a case of anaphylactoid shock. *Ann Intern Med* 105:65-66

Prof. Dr. M. Tryba
Universitätsklinik für Anästhesiologie,
Intensiv- und Schmerztherapie
Bergmannsheil Bochum
Gilsingstraße 14
D-44789 Bochum

Mitarbeiterverzeichnis

Ahnefeld, F.W., Prof. em. Dr. med.
Univ.-Klinik für Anästhesiologie,
Klinikum der Universität Ulm,
Steinhövelstr. 9, 89075 Ulm

Barth, J., Dr. med.
Medizinische Universitätsklinik,
„Bergmannsheil“ Bochum,
Gilsingstr. 14, 44789 Bochum

Dick, W., Prof. Dr. med.
Klinik für Anästhesiologie
der Universität Mainz,
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz

Doenicke, A., Prof. Dr. med.
Institut für Anästhesiologie,
Ludw.-Maximilians-Universität,
Pettenkoferstr. 8a, 80336 München

Fuchs, T., Dr. med.
Zentrum Dermatologie,
Universität Göttingen,
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen

Gervais, H., Dr. med.
Klinik für Anästhesiologie
der Universität Mainz,
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz

Laubenthal, H., Prof. Dr. med.
Klinik für Anästhesiologie,
St.-Josef-Hospital, Univ.-Klinik,
Gudrunstr. 56, 44791 Bochum

- Löllgen, H., Prof. Dr. med.
Klinikum Remscheid, Akad. Lehr-
krankenhaus der Ruhr-Univ. Bochum,
Burger Str. 211, 42859 Remscheid
- Lorenz, W., Prof. Dr. med.
Zentrum für operative Medizin,
Philipps-Universität,
Baldingerstr., 35033 Marburg
- Mehrkens, H.H., Prof. Dr. med.
Abt. Anästhesiologie,
Rehabilitationskrankenhaus Ulm,
Oberer Eselsberg 45, 89081 Ulm
- Meuret, G.H., Prof. Dr. med.
Zimmermannweg 15, 64289 Darmstadt
- Möllmann, H., Prof. Dr. med.
Medizinische Universitätsklinik,
„Bergmannsheil“ Bochum,
Gilsingstr. 14, 44789 Bochum
- Piepenbrock, S., Prof. Dr. med.
Anästhesiologie II,
Medizinische Hochschule Hannover,
Konstanty-Gutschow-Str. 8,
30625 Hannover
- Przybilla, B., Prof. Dr. med.
Dermatologische Klinik und
Poliklinik der Universität,
Frauenlobstr. 9–11, 80337 München
- Ring, J., Prof. Dr. med. Dr. phil.
Dermatologische Klinik,
Universitätsklinikum Eppendorf,
Martinistr. 52, 20251 Hamburg
- Schmutzler, W., Prof. Dr. med.
Institut für Pharmakologie,
Rheinisch-Westf.
Technische Hochschule Aachen,
Pauwelsstr. 1, 52074 Aachen
- Schultze-Werninghaus, G., Prof. Dr. med.
Medizinische Universitätsklinik,
Abt. Pneumologie/Allergologie,
„Bergmannsheil“ Bochum,
Gilsingstr. 14, 44789 Bochum
- Schuster, H.P., Prof. Dr. med.
Medizinische Klinik des
Städtischen Krankenhauses,
Weinberg 1, 31134 Hildesheim
- Schüttler, J., Prof. Dr. med.
Klinik für Anästhesiologie und
spezielle Intensivmedizin,
Rhein. Friedr.-Wilhelms-Univ. Bonn,
Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn
- Sefrin, P., Prof. Dr. med.
Institut für Anästhesiologie
der Universität Würzburg,
Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg
- Tryba, M., Prof. Dr. med.
Univ.-Klinik für Anästhesiologie,
„Bergmannsheil“ Bochum,
Gilsingstr. 14, 44789 Bochum
- Zander, J., Priv.-Doz. Dr.
Klinik für Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin,
Westf. Wilhelms-Univ. Münster,
Albert-Schweitzer Str. 33, 48149 Münster
- Zenz, M., Prof. Dr. med.
Univ.-Klinik für Anästhesiologie,
Intensiv- und Schmerztherapie,
„Bergmannsheil“ Bochum,
Gilsingstr. 14, 44789 Bochum