

Aus der Klinik für Dermatologie und Allergologie  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Michael Hertl  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**„Allergische Reaktionen im Rahmen von Anästhesieverfahren - Die Bedeutung  
von Hauttests mit ausgewählten Opioiden und Narkotika“**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Johanna Magdalena Visse aus Osnabrück

Marburg, 2024

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:

04.11.2024

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Frau Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referent: Herr Prof. Dr. W. Pfützner

1. Korreferent: Prof. Dr. T. Jakob

## Inhaltsverzeichnis

**Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....IV**

**Abkürzungsverzeichnis.....VI**

1	Einleitung .....	1
1.1	Anaphylaxie und Pathomechanismus.....	2
1.1.1	Allergie.....	4
1.2	Perioperative Anaphylaxie.....	5
1.3	Medikamente .....	6
1.3.1	Cationic Amphiphilic Drugs .....	6
1.3.2	Opiode.....	6
1.3.2.1	Morphin .....	7
1.3.2.2	Fentanyl.....	7
1.3.3	Narkotika.....	8
1.3.3.1	Propofol .....	8
1.3.3.2	Thiopental.....	9
1.4	Atopie .....	9
1.5	Diagnostik perioperativer Anaphylaxien .....	10
1.5.1	Hauttests.....	10
1.5.2	In vitro-Testungen .....	12
1.5.2.1	Basophilenaktivierungstest.....	12
1.5.2.2	Immunglobulin E.....	14
1.5.2.3	Tryptase .....	14
1.6	Zielsetzung .....	16
2	Material und Methoden .....	17
2.1	Patientengut, Einschluss- und Ausschlusskriterien .....	17
2.2	Ablauf .....	17
2.3	Hauttests .....	18
2.3.1	Pricktest.....	19

2.3.2	Intracutantest .....	20
2.4	In vitro-Diagnostik.....	22
2.4.1	IgE- und Tryptasebestimmung .....	22
2.4.2	Basophilenaktivierungstest .....	23
2.5	Statistische Auswertung .....	24
3	Ergebnisse .....	26
3.1	Alters- und Geschlechtsverteilung .....	26
3.2	Bisherige Operationen in Allgemeinanästhesie .....	27
3.3	Atopie .....	28
3.4	Auswertung Narkoseprotokoll.....	30
3.4.1	Operationsdauer .....	30
3.4.2	Klinische Hinweise auf Anaphylaxie.....	31
3.5	Tryptasewerte als Biomarker für eine intraoperative Anaphylaxie .....	32
3.6	Hauttests .....	34
3.6.1	Morphin.....	34
3.6.1.1	Auswertung der Quaddelgröße in der Hauttestung Morphin .....	37
3.6.2	Fentanyl.....	39
3.6.3	Propofol.....	39
3.6.4	Thiopental .....	39
3.7	Basophilenaktivierungstest.....	39
4	Diskussion.....	46
4.1	Hauttestung .....	47
4.1.1	Morphin.....	48
4.1.2	Fentanyl.....	51
4.1.3	Propofol.....	54
4.1.4	Thiopental .....	58
4.2	Überblick über die Fälle der Literatur und Einschätzung der Validität der Hauttests .....	60

4.3	Basophilenaktivierungstest.....	65
5	Ausblick.....	68
5.1	Morphin .....	68
5.2	Fentanyl, Propofol, Thiopental.....	69
6	Zusammenfassung.....	71
7	Summary.....	73
8	Literaturverzeichnis .....	75
9	Anhang.....	85
9.1	Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen.....	90
9.2	Danksagung .....	91

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hypersensitivität und Anaphylaxie .....	4
Abbildung 2: Medikamentendilution für den Intracutantest: .....	21
Abbildung 3: Alterspyramide der Studienpopulation .....	26
Abbildung 4: Geschlechterverteilung der Studienpopulation .....	27
Abbildung 5: Anzahl vorheriger Operationen der Studienteilnehmer in Allgemeinanästhesie.....	28
Abbildung 6: Häufigkeit des Vorliegens einer Atopie im Patientenkollektiv.....	29
Abbildung 7: Häufigkeit des Vorliegens von Erkrankungen des atopischen Formkreises innerhalb des Patientenkollektivs.....	29
Abbildung 8: Operationsdauer der Probanden .....	31
Abbildung 9: Tryptaseverlauf:.....	33
Abbildung 10: Veränderung der Tryptase vor und nach der Operation.....	33
Abbildung 11: Hautreaktion Morphintestung.....	34
Abbildung 12: Hautreaktion Morphintestung unterteilt nach Geschlecht.....	35
Abbildung 13: Hautreaktion Morphintestung unterteilt nach Atopiestatus.....	36
Abbildung 14: Überblick der Quaddelgrößen der positiven Morphintestungen .....	38
Abbildung 15: Auswertung eines Basophilenaktivierungstests am Beispiel von Patient Nr. 7.....	42
Abbildung 16: Basophilenaktivierungstest Patient Nr. 1 .....	43
Abbildung 17: Basophilenaktivierungstest Patient Nr. 34 .....	44
Abbildung 18: Basophilenaktivierungstest Patient Nr. 31 .....	45
Abbildung 19: Datenanalyse mit SPSS (Universität Zürich, 2018) .....	85
Abbildung 20: Aufklärungsbogen.....	86
Abbildung 21: Patienteneinverständniserklärung zur Studie.....	87
Abbildung 22: Screeningbogen.....	88

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schweregrade von Soforttypreaktionen nach Ring und Messmer (1977) ..	3
Tabelle 2: Nicht-irritative Testdosis nach Brockow et al. (2013) .....	12
Tabelle 3: Im Pricktest verwendete Medikamente mit Konzentrationen.....	20
Tabelle 4: Im Intracutantest verwendete Konzentrationen (mg/ml).....	22
Tabelle 5: Kreuztabelle zur Berechnung der Spezifität .....	24
Tabelle 6: Testung des Einflusses bestimmter Faktoren auf die Test-abhängige Reaktion mittels Chi-Quadrat-Test .....	37
Tabelle 7: Statistik zu Einflussfaktoren auf die Quaddelgröße.....	38
Tabelle 8: Auswertung Basophilenaktivierungstest .....	40
Tabelle 9: Kreuztabelle Fentanyl. ....	62
Tabelle 10: Kreuztabelle Propofol.....	63
Tabelle 11: Kreuztabelle Thiopental .....	64
Tabelle 12: Überblick über die Validität der Hauttests .....	65
Tabelle 13: Materialtabelle Basophilenaktivierungstest .....	89

## Abkürzungsverzeichnis

Abb .....	Abbildung
bpm.....	beats per minute
CAD .....	Cationic Amphiphilic Drugs
CCR3.....	Chemokinrezeptor Typ 3
EAACI.....	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
EDTA .....	Ethylendiamintetraacetat
ELISA .....	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ENDA.....	European Network for Drug Allergy
fMLP .....	Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalanin
GABA.....	Gamma-Aminobuttersäure
i.v.....	intravenös
IgE .....	Immunglobulin E
IgG.....	Immunglobulin G
LR.....	Likelihood Ratio

MRGPRX2.....	Mas-related G-protein coupled receptor member X2
n. d.....	not done
nAChR.....	Nikotinerger Acetylcholinrezeptor
NaCl.....	Natriumchlorid
NMDA.....	N-Methyl-D-Aspartat
PB.....	Patient Background
SI.....	Stimulationsindex
Tab.....	Tabelle
vgl.....	vergleiche
vs.....	versus
WAO.....	World Allergy Organization

## **Bemerkungen**

In der folgenden Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Das in dieser Studie untersuchte Patientenkollektiv wurde im Rahmen einer weiteren Dissertation auf mögliche positive Testreaktionen gegen andere Arzneimittel untersucht.

## 1 Einleitung

Allergische Reaktionen können schwerwiegende Anaphylaxien mit potentiell lebensbedrohlichen Folgen auslösen (Berrío Valencia 2015) (Dewachter et al. 2009). Die Identifikation der für Immunglobulin E (IgE)-vermittelte Reaktionen verantwortlichen Antigene ist besonders wichtig, um erneute anaphylaktische Reaktionen zu vermeiden (Trautmann et al. 2016). Gerade im Fall perioperativer Anaphylaxien bei Eingriffen in Allgemeinanästhesie stellt die Diagnostik und Identifikation des ursächlichen Arzneimittels eine große Herausforderung dar. Es werden verschiedene Arzneimittel, wie z.B. Hypnotika, Schmerzmittel und Muskelrelaxantien gleichzeitig bzw. mit kurzem Zeitabstand verabreicht, sodass eine direkte Einschätzung, welche Substanz für die allergische Reaktion verantwortlich war, schwierig ist. Daher ist es umso wichtiger, die verursachende Substanz zu identifizieren, damit beispielsweise im Rahmen einer erneuten Allgemeinanästhesie keine Re-Exposition stattfindet (Pfützner und Wulf 2017). Hinzu kommt, dass die Symptome der Anaphylaxie wie beispielsweise Blutdruckabfall, Tachykardie oder Zunahme des Atemwegswiderstands fälschlicherweise als Nebenwirkung der verabreichten Narkosemedikamente interpretiert werden können (Pfützner und Wulf 2017). Die Diagnostik, ob eine unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung eine (vorausschaubare) dosisabhängige Nebenwirkung oder eine nicht vorhersehbare allergische Reaktion darstellt, ist dabei von zentraler Bedeutung (Möbs und Pfützner 2014). Um eine erneute lebensbedrohliche Situation durch wiederholte Gabe des verursachenden Allergens zu verhindern, sind allergologische Untersuchungen nach perioperativen Anaphylaxien essentiell (Dewachter et al. 2015)(siehe auch Kapitel 1.2 „Perioperative Anaphylaxien“).

Die Inzidenz perioperativer Anaphylaxien liegt zwischen 1:5.000 bis 1:25.000 mit einer Mortalität von 3 – 9 % (Belso et al. 2011)(Moneret-Vautrin und Mertes 2010). Die häufigsten perioperativen Anaphylaxien werden durch Muskelrelaxantien, Latex und Antibiotika ausgelöst, jedoch zählen auch andere Substanzen wie Hypnotika oder Opioide zu den potentiellen Auslösern (Dewachter et al. 2009).

Zur korrekten Diagnosestellung bei Anaphylaxieverdacht sind eine genaue Anamnese, Hauttests, *in vitro*-Tests, und ggf. Provokationen sinnvoll (Belso et al. 2011), wobei im Rahmen von perioperativen Anaphylaxien eine Provokation aufgrund des Wirkmechanismus des Medikamentes (z. B. Atemdepression bei Hypnotika oder Muskelrelaxantien) häufig nicht oder nur unter bestimmten Rahmenbedingungen (intravenöser (i.v.) Zugang, kontinuierliches Monitoring, Intubationsbereitschaft; Asserhøj et al. 2016) möglich ist.

Zur allergologischen Testung stehen zwar Hauttests zur Verfügung, allerdings sind falsch positive Hauttestreaktionen möglich, sodass in dieser Arbeit geprüft werden soll, ob ausgewählte Opiate/Opioide und/oder Narkotika gehäuft falsch positive Reaktionen auslösen. So ist beispielsweise bei Opiaten (Morphin) bekannt, dass sie durch direkte Mastzellaktivierung eine unspezifische Histaminliberation auslösen können, welche zu falsch positiven Prick- und/oder Intracutantests (ICT) führen können (Brockow et al. 2013).

### **1.1 Anaphylaxie und Pathomechanismus**

Es gibt unterschiedliche Definitionen der Anaphylaxie, die sich geringfügig unterscheiden. Dewachter et al. (2015) definieren sie als akut lebensbedrohliche Hypersensitivität (Soforttypreaktion), welche normalerweise IgE-vermittelt auftritt. Die *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) definiert die Anaphylaxie als eine schwere lebensbedrohliche generalisierte oder systemische Hypersensitivität, ohne dabei speziell auf den Wirkmechanismus der Anaphylaxie einzugehen (Dhami et al. 2014). Eine Hypersensitivität entspricht wiederum reproduzierbaren Symptomen (s. Tabelle (Tab) 1) auf die Exposition gegenüber einem bestimmten Stoff, der von nicht-sensibilisierten Individuen toleriert wird (Dewachter, Mouton-Faivre et al. 2015).

Zur Einschätzung der Schwere der anaphylaktischen Reaktion kann die *Ring and Messmer Clinical Scale* hinzugezogen werden (s. Tabelle (Tab) 1),

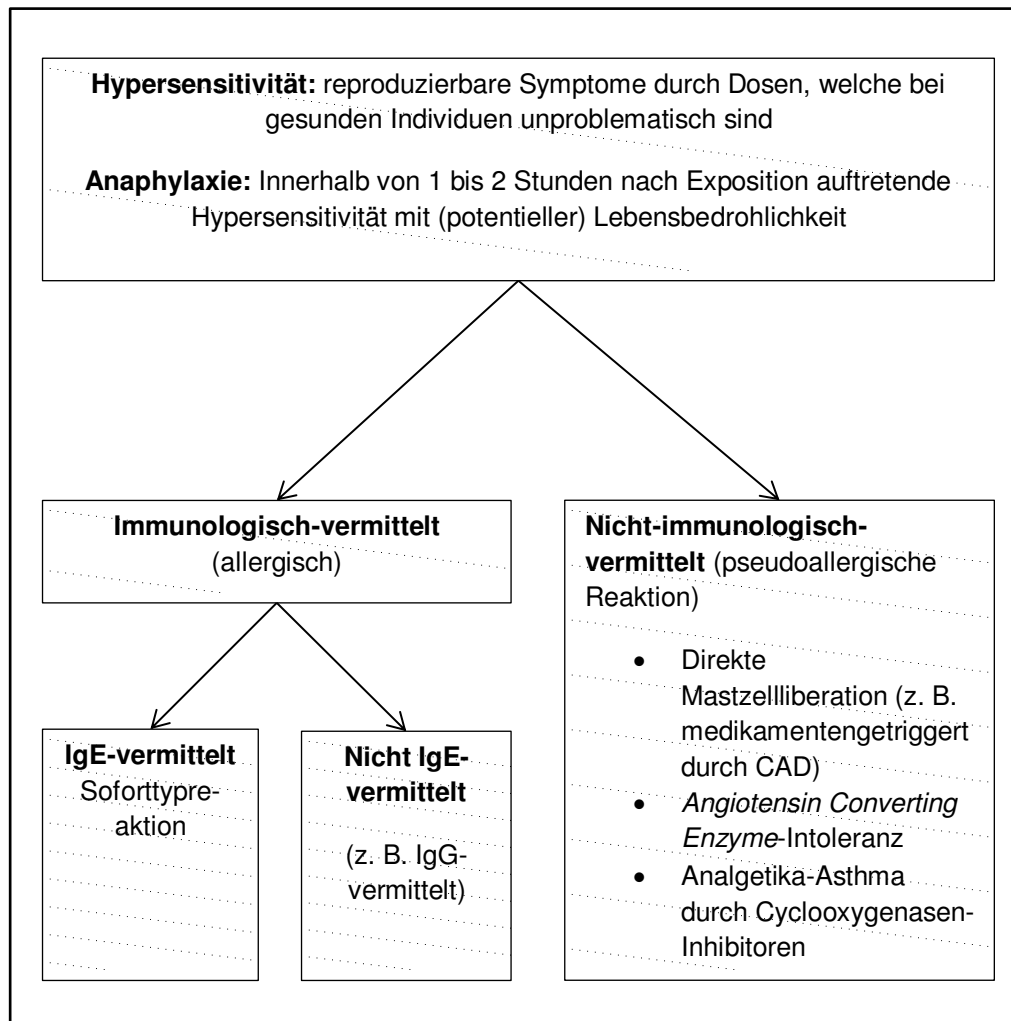
wobei Grad III und IV die lebensbedrohlichen Schweregrade darstellen (Dewachter et al. 2015).

**Tabelle 1: Schweregrade von Soforttypreaktionen nach Ring und Messmer (1977)**

Grad	Symptome
I	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem
II*	+ gastrointestinale Symptome (Übelkeit/Krämpfe), ggf. + Dyspnoe, ggf. Tachkardie ( $\Delta$ 20 <i>beats per minute</i> (bpm)), ggf. Hypotension ( $\Delta$ 20 mmHg systolisch); ggf. Arrhythmie
III*	+ Lebensbedrohung: Larynxödem, Bronchospasmus, Schock, Bewusstlosigkeit
IV*	+ Atemstillstand, Kreislaufstillstand, Reanimationspflichtigkeit

\* Symptome der Schweregrade II bis IV können auch ohne Symptome von Schweregrad I vorliegen.

Bezüglich des Pathomechanismus wird die Anaphylaxie laut *World Allergy Organization* (WAO) in eine immunologisch- oder nicht-immunologisch-vermittelte (bzw. allergisch/nicht-allergische) Reaktion eingeteilt, wobei die immunologisch-vermittelte Anaphylaxie wiederum in IgE-, IgG- und Immunkomplex-vermittelt unterteilt werden kann (s. Abbildung (Abb) 1) (Berrío Valencia 2015). Dabei überwiegen die IgE-vermittelten Typen und können mit höherer Wahrscheinlichkeit zu lebensbedrohlichen Situationen führen (Dewachter, Mouton-Faivre et al. 2015)(Mertes et al. 2011). Bei zellulär vermittelter Allergie (Spättypreaktion, siehe auch Kapitel 1.1.1 „Allergie“) kommt es nach Antigenexposition zur Bildung von allergenspezifischen T-Lymphozyten, welche nach erneuter Allergenexposition aktiviert werden und zur Freisetzung proinflammatorischer Cytokine und somit zur Entzündungsreaktion im Zielgewebe führen (Biedermann 2018). Diese Reaktion findet zeitversetzt statt und entspricht keiner Anaphylaxie, sodass sie nicht in der perioperativen Phase auftritt (Dewachter et al. 2015) und in dieser Arbeit nicht weiter betrachtet wird. Bei den nicht-allergischen Soforttyp-Reaktionen liegt der Ursprung in nicht IgE-vermittelter Aktivierung von Mastzellen und/oder Basophilen beispielsweise durch Komplement oder in der direkten Freisetzung von Histamin. Hier ist ein lebensbedrohlicher Verlauf seltener (Dewachter et al. 2015).



**Abbildung 1: Hypersensitivität und Anaphylaxie**

### 1.1.1 Allergie

Eine Allergie ist eine Überempfindlichkeitsreaktion, welche durch bestimmte immunologische Mechanismen vermittelt wird (Johansson et al. 2004). Die Allergie kann nach Coombs und Gell in vier Typen eingeteilt werden (Typ I: IgE-vermittelte Soforttyp-Reaktion; Typ II: Humorale zytotoxische Immunreaktion; Typ III: Immunkomplexvermittelte Immunreaktion; Typ IV: zelluläre Spättyp-Immunreaktion; Biedermann 2018), wobei im Rahmen der perioperativen Anaphyaxien vor allem die Typ-I-Allergie eine Rolle spielt. Durch Bindung der auf Mastzellen sitzenden IgE-Antikörper an das entsprechende Medikament kommt es zur Freisetzung von Histamin, Tryptase, Leukotrienen und anderen Mediatoren (Pfützner und Wulf 2017).

Voraussetzung ist die Verknüpfung von zwei auf Mastzellen oder basophilen Granulozyten fixierten IgE-Antikörpern durch ein Allergen (Ruëff et al. 2010).

## **1.2 Perioperative Anaphylaxie**

Die perioperative Anaphylaxie kommt vor allem im Erwachsenenalter vor und obliegt meistens einem IgE-vermittelten Pathomechanismus (Typ-I-Allergie) (Dewachter et al. 2015)(Ruëff et al. 2010). Die perioperative Anaphylaxie kann jedoch ebenso auf einer direkten Freisetzung von Histamin, Komplement-Aktivierung oder auf nicht-antikörpervermittelten Pathomechanismen beruhen mit Symptomen, die denen einer allergischen Anaphylaxie entsprechen und deshalb als Pseudoallergie bezeichnet werden. Als Beispiel kann hier die direkte Mastzellaktivierung durch Opiate genannt werden (Pfützner und Wulf 2017).

Perioperative Anaphylaxien sind Reaktionen, die zumeist innerhalb von Minuten nach Applikation des auslösenden Arzneimittels auftreten (Berrío Valencia 2015)(Dewachter et al. 2015). Umso schneller die Reaktion nach Verabreichung des Medikamentes erscheint, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer schweren lebensbedrohlichen Entwicklung (Dewachter et al. 2015).

Als Risikofaktoren für perioperative anaphylaktische Reaktionen gelten IgE-vermittelte Medikamentenallergien, Wiederholungsnarkosen, Atopie, Hyperventilationssyndrom und bei Verwendung von Muskelrelaxantien das weibliche Geschlecht. Pseudoallergische Reaktionen treten bevorzugt unter psychischer Belastung, bei Atopie, gesteigerter Histaminempfindlichkeit und –freisetzungsfähigkeit, Hyperventilationssyndrom und beim weiblichen Geschlecht auf (Theissen et al. 1995).

Zur Inzidenz perioperativer Anaphylaxien finden sich Angaben von 1 : 3.500 bis 1 : 25.000 Prozeduren mit einer Mortalität von 3 bis 6 %. Teilweise wird sogar von einer Mortalität von bis zu 10 % ausgegangen (Belso et al. 2011)(Theissen et al. 1995)(Berrío Valencia 2015)(Dewachter et al. 2009)(Pfützner und Wulf 2017). In einer französischen Studie von Mertes et

al. (2011) ergab sich von 1997 bis 2004 eine Inzidenz von 100,6 Vorfällen auf 1 Million durchgeführte Anästhesien, wobei der Anteil der Frauen deutlich überrepräsentiert war (154,9 Frauen versus (vs) 55,4 Männer). Die tatsächliche Inzidenz dürfte allerdings unterschätzt sein und die Dunkelziffer höher liegen, da Reaktionen aufgrund von Nicht-Erkennen oder eines geringen Schweregrades nicht immer berichtet werden (Dewachter et al. 2009)(Pfützner und Wulf 2017)(Malinovsky et al. 2008).

Ca. 60 % bis 75 % der perioperativen Hypersensitivitäten sind allergischer Natur (Berrío Valencia 2015), während ein Viertel bis ein Drittel als pseudoallergisch (nicht immunologisch-vermittelt) eingestuft werden können (Pfützner und Wulf 2017)(Mertes et al. 2011)(Dong et al. 2012). Als häufigste Auslöser perioperativer Anaphylaxien gelten Muskelrelaxantien (47,4 % - 62 %) und Antibiotika (12,85 % - 18,1 %) sowie Latex (16,5 % - 20 %) (Dewachter et al. 2009, Dewachter et al 2015). Jedoch sind ebenso anaphylaktische Reaktionen auf andere Allergene beschrieben, wie z. B. Hypnotika (1,1 % - 7,4 %) oder Opioide (1,69 % - 1,9 %) (Dewachter et al. 2009)(Michalska-Krzanowska 2012)(Dong et al. 2012).

### **1.3 Medikamente**

#### **1.3.1 Cationic Amphiphilic Drugs**

*Cationic Amphiphilic Drugs* (CAD) sind Arzneimittel, welche hydrophobe und positiv geladene Anteile besitzen und Mastzellen über eine rezeptorunabhängige G-Proteinaktivierung stimulieren können. Calciumanstieg und Histaminfreisetzung mit Symptomen einer Typ-I-Allergie sind die Folge. Zu den CAD gehören neben Morphin nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien, Röntgenkontrastmittel sowie aus der Gruppe der Injektionsnarkotika Thiopental und Propofol (Seifert 2018).

#### **1.3.2 Opioide**

Opioide sind analgetisch wirksame Medikamente. Zu den Opioiden gehören die natürlich vorkommenden Opiumalkaloide (Opiate: Codein, Morphin), die

synthetisch bzw. semisynthetisch hergestellten Opioidsubstanzen (u. a. Fentanyl, Alfentanil, Sufentanil) und die körpereigenen Opioidpeptide (z. B. Endorphin) (Tonner und Hein 2011).

### **1.3.2.1 Morphin**

Morphin gehört zu den natürlich vorkommenden Opiumalkaloiden, welches aus dem eingetrockneten Milchsaft der Früchte des Schlafmohns *Papaver somniferum* hergestellt wird. Es ist ein stark wirksames Opiat und reiner  $\mu$ -Agonist am Opioidrezeptor (Tonner und Hein 2011). Seine analgetische Wirksamkeit gilt als Referenz für alle anderen Opiate und Opioide (Tonner und Hein 2011). Typische Indikationen für die Gabe von Morphin sind akute (z. B. perioperative) sowie chronische (z. B. Tumor-) Schmerzen. Intraoperativ wird es heutzutage selten eingesetzt (Tonner und Hein 2011)(Seifert 2018). Zusätzlich ist Morphin als Histaminfreisetzer aus gewebeständigen Mastzellen bekannt (Baldo und Pham 2012). Diese Histaminfreisetzung macht sich vornehmlich bei lokaler und weniger bei systemischer Injektion bemerkbar (Tonner und Hein 2011), wobei auch eine systemische nicht-immunologisch vermittelte Anaphylaxie nach Morphin-Injektion beschrieben ist (Fahmy 1981). In französischen Studien machte Morphin 0,61 % bis 1,65 % aller IgE-vermittelten perioperativen Reaktionen in Frankreich aus (Mertes et al. 2016) (Dong et al. 2012) (Mertes et al. 2011).

### **1.3.2.2 Fentanyl**

Fentanyl gehört zu den synthetisch bzw. semisynthetisch hergestellten Opioiden (neben z.B. Remifentanil, Alfentanil, Sufentanil). Es gehört zu den stark wirksamen Opioiden und ist ein reiner Agonist am Opioidrezeptor mit einer 70- bis 100-fach stärkeren analgetischen Wirksamkeit als Morphin (Tonner und Hein 2011). Perioperativ wird Fentanyl vorrangig im Rahmen der Allgemeinanästhesie zur Narkoseeinleitung sowie zur Narkoseaufrechterhaltung eingesetzt (Tonner und Hein 2011). Es führt zu keiner relevanten Histaminfreisetzung (Baldo und Pham 2012).

Anaphylaktische Reaktionen nach Fentanylgabe sind selten, kommen jedoch vor. So machte Fentanyl in einer französischen Studie 0,36 % aller IgE-vermittelten perioperativen Anaphylaxien aus (Mertes et al. 2011).

### **1.3.3 Narkotika**

Narkotika sind Medikamente, die mit dem Ziel des Ausschaltens des Bewusstseins zur Einleitung und Aufrechterhaltung von Narkosen eingesetzt werden (Seifert 2018). Sie können untergliedert werden in Inhalations- und Injektionsnarkotika, wobei in dieser Arbeit ausschließlich auf die Injektionsnarkotika eingegangen wird.

#### **1.3.3.1 Propofol**

Propofol ist ein häufig in der Anästhesie verwendetes Narkotikum, dessen hypnotische Wirkung über eine Verstärkung der (inhibitorischen) *Gamma-aminobutyric acid* (GABA)<sub>A</sub>-Rezeptoren und Inhibition exzitatorischer N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren erfolgt (Tonner und Hein 2011). Propofol ist ein allosterischer GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Modulator und in höheren Konzentrationen ein Antagonist an nikotinischen Acetylcholinrezeptoren (nAChR) (Seifert 2018). Da es schlecht wasserlöslich ist, wird es als Emulsion unter Verwendung von raffiniertem Sojaöl, Lecithin und Glycerol eingesetzt (Michalska-Krzanowska 2012). Indikationen sind vor allem Einleitung und Aufrechterhaltung einer Allgemeinanästhesie sowie Sedierung im Rahmen einer Intensivtherapie oder diagnostischer und chirurgischer Verfahren (Tonner und Hein 2011). Propofol wird zu den CAD gezählt, welche bei i. v.-Gabe über eine rezeptorunabhängige G-Proteinaktivierung eine Histaminaktivierung auslösen können (Seifert 2018). Anaphylaktische Reaktionen nach Propofol-Gabe sind beschrieben (Seifert 2018) und machten in französischen Studien 0,38 % – 1,32 % aller IgE-vermittelten perioperativen Anaphylaxien aus (Mertes et al. 2011) (Dong et al. 2012).

### **1.3.3.2 Thiopental**

Thiopental ist ein aus der Gruppe der Barbiturate stammendes Narkotikum. Es wirkt über die GABA-erge Stimulation des (inhibitorisch wirksamen) GABA<sub>A</sub>-Rezeptors. Dies führt über eine Öffnung eines Chloridionenkanals zu einer Hyperpolarisation der Zellmembran mit verminderter Erregbarkeit des postsynaptischen Neurons, was zur Sedierung und Hypnose führt (Tonner und Hein 2011). Perioperativ wird Thiopental vornehmlich zur Kurznarkose oder Einleitung einer Allgemeinanästhesie mit nachfolgendem Wechsel auf ein anderes Narkotikum eingesetzt (Tonner und Hein 2011). Der Einsatz von Thiopental als Narkotikum im klinischen Alltag wurde jedoch durch die Verwendung von Propofol verdrängt (Mertes et al. 2016).

Als Derivat der Barbitursäure kann Thiopental zur Histaminfreisetzung aus Mastzellen führen (Tonner und Hein 2011). So sind Urtikaria und Flush nach Barbituratgabe häufig zu beobachten, während schwerwiegende anaphylaktische Reaktionen selten sind (Tonner und Hein 2011). In französischen Studien wird der Anteil des Thiopental an allen IgE-vermittelten perioperativen Anaphylaxien mit 0,13 % bis 0,22 % angegeben (Mertes et al. 2011) (Dong et al. 2012).

## **1.4 Atopie**

Ring und Brockow definieren die Atopie als „familiär auftretende Neigung zur Entwicklung bestimmter Krankheiten (Rhinokonjunktivitis, Asthma, atopisches Ekzem) auf dem Boden einer Überempfindlichkeit von Haut und Schleimhäuten gegen Umweltstoffe, assoziiert mit erhöhter IgE-Bildung und/oder veränderter unspezifischer Reaktivität“ (Ring und Brockow 2018, S. 454). Entsprechend der Nomenklatur der WAO aus dem Oktober 2003 ist die Atopie eine persönliche oder familiäre Neigung zur Produktion von IgE-Antikörpern (Sensibilisierung) bei Kontakt zu Umweltallergenen, auf welche bei der Mehrheit der Bevölkerung keine IgE-Antikörperproduktion angeregt wird. Bezüglich der Diagnosestellung wird speziell darauf verwiesen, dass der Terminus Atopie erst dann verwendet werden sollte, wenn eine IgE-

Produktion durch Bluttest oder positiven Hautpricktest nachgewiesen wurde (Johansson et al. 2004).

## **1.5 Diagnostik perioperativer Anaphylaxien**

Die Diagnosestellung einer anaphylaktischen Reaktion im perioperativen Setting ist schwierig. Klinische Symptome sind häufig nicht eindeutig von pharmakologischen Nebenwirkungen der verabreichten Medikamente zu trennen oder Frühsymptome (wie z. B. Hautveränderungen) durch Abdeckung der Haut während der Operation nicht sichtbar. Es werden zur Einleitung der Narkose viele Medikamente in engem zeitlichen Rahmen appliziert, sodass eine direkte Identifikation des auslösenden Allergens kaum möglich ist. Nach Verdachtsäußerung (jeder Verdacht auf eine perioperative Anaphylaxie sollte unabhängig des Schweregrades abgeklärt werden; Pfützner und Wulff 2017) aufgrund klinischer Symptome dient zur Diagnosestellung eine Kombination aus genauer Anamnese, Hauttests und Labordiagnostik (z. B. Tryptase, (spezifisches) IgE, Basophilenaktivierungstest (BAT)) (Belso et al. 2015)(Dewachter et al 2015)(Romano et al. 2011). Wesentliche Grundlage der Anamnese stellt das Narkoseprotokoll dar zur Erkenntnisgewinnung über Abfolge der Ereignisse, Schwere der Reaktion und Zeit zwischen Applikation des Medikamentes und Auftreten der Symptome. Um Verdachtsallergene bestmöglich identifizieren zu können, sollten alle verabreichten Arzneimittel als Originalmedikament (Additiva als mögliche Auslöser sind zu beachten) erfasst werden (Pfützner und Wulf 2017).

### **1.5.1 Hauttests**

Hauttests sind in der Diagnostik von IgE-vermittelten Reaktionen auf Arzneimittel der Goldstandard (Dewachter et al. 2009). Im Rahmen des Hauttests soll das Allergen zu den vor allem perivaskulär in der Dermis gelegenen Mastzellen gelangen. Tragen einige dieser Mastzellen spezifische IgE-Antikörper gegen das Testallergen, folgt nach Bindung an zwei dieser

Antikörper die Aktivierung der Mastzellen mit anschließender Mediatorfreisetzung. Diese wiederum löst durch das freigesetzte Histamin die *Lewis-Trias* aus, bestehend aus zentraler Rötung aufgrund Erhöhung der Durchblutung durch Gefäßerweiterung, Ödembildung durch Erhöhung der Kapillarpermeabilität sowie einem peripheren Reflexerythem durch den Axonreflex. Die klinisch sichtbare Reaktion der Haut stellt sich somit als Rötung (Erythem) und Quaddel (Urtika) dar. Das Maximum der Reaktion tritt nach ca. 15 bis 20 Minuten ein und bildet sich innerhalb von ein bis zwei Stunden zurück (Ruëff et al. 2010). Systemische Reaktionen sind sehr selten, können jedoch vorkommen. Kontraindikationen für die Durchführung ergeben sich aus Hautkrankheiten im Testfeld (z. B. Urticaria facticia), einem deutlich beeinträchtigtem Allgemeinzustand oder schwerem, therapeutisch nicht eingestelltem Asthma bronchiale (Ruëff et al. 2010).

Eine Hauttestung beginnt üblicherweise mit der Pricktestung. ICT sind zwar sensitiver, jedoch weniger spezifisch als Pricktests. Zudem können ICT schneller systemische Reaktionen auslösen, sodass bei Verdacht auf eine Soforttypreaktion stets mit dem Pricktest begonnen und nur bei negativem Befund ein ICT angeschlossen werden sollte (Dewachter et al. 2009).

Die Ablesung der Tests erfolgt 15 bis 20 Minuten nach Testdurchführung. Als positive Testreaktion wird beim Pricktest ein mittlerer Quaddeldurchmesser von  $\geq 3$  mm und beim ICT von  $\geq 5$  mm angenommen (Ruëff et al. 2010). Die Hautreagibilität („Testbarkeit“) des Patienten ist durch eine Positiv- sowie Negativkontrolle mit Histamin bzw. Natriumchlorid (NaCl) zu prüfen. Verwertbar sind Testergebnisse dann, wenn die Negativkontrolle keine Reaktion und die Histaminkontrolle eine eindeutig positive Reaktion ( $\geq 3$  mm im Pricktest) aufweist. Ist der Hauttest negativ, kann bei entsprechendem Bedarf bereits am Folgetag weitergetestet werden.

Beim Pricktest wird die zu testende Substanz als Tröpfchen auf die Haut aufgetragen und mit einer (jeweils frischen) Lanzette oberflächlich in die Haut durchgestochen. Beim ICT werden 0,02 bis 0,05 ml Testlösung streng intracutan appliziert, sodass sich ein ca. 3 mm großes Depot bildet. Die Konzentration der Testlösung ist um den Faktor 100 bis 1.000 niedriger als bei Pricktestlösungen. Im Falle eines negativen Ergebnisses bei der

Anfangsdosis ist die Steigerung der Konzentration in 10er-Schritten bis zu einem positiven Ergebnis bzw. der höchsten nicht-irritativen Dosis (s. Tab. 2) möglich, welche durch Brockow et al. (2013) definiert wurden.

**Tabelle 2: Nicht-irritative Testdosis nach Brockow et al. (2013)**

<b>Medikament</b>	<b>Pricktest max. Konzentration (mg/ml)</b>	<b>Intracutantest max. Konzentration (mg/ml)</b>
Morphin	1	0,01
Fentanyl	0,05	0,005
Propofol	10	1
Thiopental	25	2,5

Nach Möglichkeit sollten standardisierte Testlösungen verwendet werden. Ist dies nicht möglich (z. B. weil keine standardisierten Testlösungen erhältlich sind), erfolgen die Tests mit selbst aufbereitetem Material (Ruëff et al. 2010) (Dewachter et al. 2009).

## **1.5.2 In vitro-Testungen**

### **1.5.2.1 Basophilenaktivierungstest**

Während der Pricktest vorwiegend die Reaktivität der (gewebsständigen) Mastzellen aufzeigt, wird beim BAT die Allergenreaktivität der im Blut zirkulierenden Basophilen dargestellt (Appel et al. 2018) (Möbs und Pfützner 2014). Die Aktivierung kann IgE-vermittelt erfolgen (Nachweis einer Sensibilisierung vom Soforttyp), die Basophilen können jedoch ebenso über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren aktiviert werden (MacGlashan 2013).

Beim BAT werden basophile Granulozyten des Patienten nach Blutentnahme mit dem entsprechenden Allergen inkubiert und im Anschluss der Aktivierungsgrad der Basophilen anhand bestimmter Oberflächenmarker, die aufgrund der Aktivierung der Basophilen an der Zelloberfläche erscheinen, im Durchflusszytometer bestimmt (Chirumbolo et al. 2018) (Biedermann 2018).

Die „Hochregulierung“ der Oberflächenmarker erfolgt nach Antigenkontakt durch Vernetzung der an den hochaffinen Fc-Rezeptor gebundenen IgE-Antikörper. Es gibt viele verschiedene Oberflächenmarker, welche zur Detektion von Basophilen genutzt werden können. Unterschieden werden diese nach Identifikationsmarkern (z.B. CCR3, CD203c, CD123) und Aktivierungsmarkern (z.B. CD63, CD69, CD164), welche in Kombination die aktivierten Basophilen von anderen Zellen unterscheiden lassen (Hemmings et al. 2018). Nötig ist dies, da die Aktivierungsmarker wie z. B. CD63 nicht spezifisch nur für Basophile sind (Renz et al. 2010).

Da die Reaktivität der Basophilen nach Blutentnahme deutlich abnimmt, sollte der BAT innerhalb von vier Stunden nach Blutentnahme erfolgen. Zusätzlich wird empfohlen standardisierte Testlösungen für den BAT zu verwenden, da diese im Vergleich zu selbst aufbereiteten Testallergenen diagnostisch besser verwertbar sind (Hemmings et al. 2018).

Da Medikamente als Allergen gewöhnlich zu einer geringeren Aktivierung von Basophilen führen (Ebo et al. 2008), wird in der Bewertung des BAT ein niedriger Grenzwert zur Detektion einer positiven Reaktion gewählt (5 %) und zusätzlich ein Stimulations-Index (SI) berücksichtigt (Verhältnis des Prozentanteils aktivierter Basophilen durch ein Allergen (> 5 % Aktivierung) zu Prozentsatz spontan aktivierter Basophilen (*Patient Background* (PB)) (Bühlmann Laboratories AG, 2012). Diesbezüglich empfehlen Hoffmann et al. (2016) einen SI > 2 als positiv zu bewerten (Dreborg 2018). Dieser Wert wird auch bei dem in dieser Studie verwendeten Test-Kit der Firma Bühlmann Laboratories AG als *cutoff*-Wert empfohlen, wobei auch andere Werte diskutiert werden. So bewerten beispielsweise Salas et al. (2018) einen SI > 1,5 als positiv.

Im BAT sind einige der Zellspender (5 bis 10 %) *non-responder*, das heißt sie zeigen keine „Hochregulierung“ von CD63 oder CD203c. Dies wird durch zwei Positivkontrollen geprüft: Zum Einen durch Nachweis einer IgE-vermittelten Aktivierung über den FcεRI-Rezeptor, zum Anderen durch die Stimulation des fMLP-Rezeptors als Nachweis eines nicht IgE-vermittelten Mechanismus. Bei fMLP handelt es sich um Formyl-Methionyl-Leucyl-

Phenylalanin, ein N-formyliertes Tripetid, dessen Funktion in der Vermittlung von Entzündungsreaktionen liegt (Wittmann et al. 2002).

Zusätzlich zu den Positivkontrollen ist eine Negativkontrolle ausschließlich mit Stimulationspuffer nötig, um die grundsätzliche Spontan- oder Hintergrundaktivität der Basophilen zu erfassen und den SI berechnen zu können (Hemmings et al. 2018).

### **1.5.2.2 Immunglobulin E**

IgE-Antikörper entwickelten sich in Säugetieren als *first line*-Abwehr gegen Pathogene. Sie werden von zu Plasmazellen ausdifferenzierten B-Lymphozyten sezerniert. IgE-Antikörper liegen fast ausschließlich rezeptorgebunden auf Mastzellen und Basophilen vor. Sie vermitteln Immunantworten gegen mehrzellige Parasiten und sind die verantwortlichen Antikörper in der Typ-I-Hypersensitivitätsreaktion (Gould und Sutton 2008)(Wolf 2015).

In der Routinediagnostik etabliert ist der Nachweis von IgE im Serum. Neben dem Gesamt-IgE wird allergenspezifisches IgE gemessen (Biedermann 2018). IgE-Tests sind für einzelne Medikamente wie z.B. Betalaktam-Antibiotika, Chlorhexidin, Suxamethonium und Morphin erhältlich, die Sensitivität ist jedoch moderat (< 60 %) und die Tests häufig nicht gründlich validiert (Decuyper et al. 2017). Eine IgE-Sensibilisierung auf Pholcodin als kreuzreaktiver Indikator einer Sensibilisierung gegen Muskelrelaxantien oder Opioide wird diskutiert (Pfützner und Brockow 2018).

### **1.5.2.3 Tryptase**

Tryptasen sind für Mastzellen weitgehend spezifische Mediatoren (Serin-Proteasen), welche jedoch (in deutlich geringeren Mengen; Ebo et al. 2007) auch von basophilen Granulozyten sezerniert werden können. Die Gesamtryptasekonzentration setzt sich aus den inaktiven Vorstufen der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tryptasen sowie der enzymatisch aktiven reifen  $\beta$ -Tryptase

zusammen, wobei eine Differenzierung der einzelnen Tryptasen mittels Immunoassay nicht erfolgt (Biedermann 2018). Nach einem anaphylaktischen Ereignis ist der Anstieg der Serumtryptase auf die Freisetzung der  $\beta$ -Tryptase zurückzuführen (Renz et al. 2010).

Die Tryptase wird als spezifischster und verlässlichster Marker einer systemischen Mastzellaktivierung angesehen (im Vergleich zu weiteren Mediatoren der Mastzellen wie z. B. Histamin und Prostaglandin P2; Valent et al. 2019). Eine Erhöhung der Tryptase kann somit einen Hinweis auf eine akute oder abgelaufene anaphylaktische Reaktion (Aktivierung von Mastzellen und Basophilen) geben. Ein erhöhter Wert ( $> 20 \mu\text{g/l}$ ) gilt als Minorkriterium für systemische Mastozytose (Biedermann 2018).

Berrío Valencia (2015) beschreibt einen Anstieg der Tryptase auf über  $25 \mu\text{g/l}$  als Indikator für eine Anaphylaxie. Allein den absoluten Anstieg des Tryptasewertes als Anaphylaxieindikator zu betrachten, reicht allerdings nicht aus. Zur Diagnosestellung eines signifikanten Anstiegs der Tryptase als Kriterium für eine Mastzellaktivierung gilt aufgrund der individuell unterschiedlichen basalen Tryptasewerte (auch bei offensichtlich gesunden Individuen) ein Anstieg nach der Formel "20 % des Basiswerts + 2" als Bemessungsgrundlage. Die „20 % + 2“- Formel erlaubt es unabhängig des Baseline-Levels eine relativ verlässliche Aussage über eine Mastzellaktivierung zu treffen und wird daher hauptsächlich in der Diagnostik (schwerer) Anaphylaxien angewendet (Valent et al. 2019).

Der Vorteil der Messung der Tryptase im Serum im Gegensatz zum Histamin in der Diagnostik einer eventuellen anaphylaktischen Reaktion liegt in der längeren Halbwertszeit (ca. 2 h bei Tryptase vs. wenige Minuten bei Histamin; Renz et al. 2010). Eine verlässliche Aussage mittels Tryptasediagnostik kann daher bei Abnahme innerhalb von zwei bis vier Stunden nach anaphylaktischem Ereignis erfolgen (Valent et al. 2019), spätestens nach 24 Stunden sollte der Tryptasewert wieder den Basalwert erreicht haben (Biedermann 2018)(Berrío Valencia 2015).

Der prädiktive Wert einer Tryptaseerhöhung liegt bei ca. 80 bis 90 % unabhängig davon, ob sie allergischer oder pseudoallergischer Natur ist. Bei

einer Sensitivität von 60 bis 80 % kann bei unverändertem Tryptasewert eine Anaphylaxie jedoch nicht ausgeschlossen werden (Pfützner und Wulf 2017).

## 1.6 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist die Zuverlässigkeit von Hauttests (Pricktest und ICT) in Bezug auf nicht-allergische Patienten zu testen, da bei alternativen Diagnostikmöglichkeiten wie der IgE-Bestimmung oder dem BAT keine ausreichend validierten Tests verfügbar (im Fall der IgE-Bestimmung) oder sie relativ umständlich durchzuführen sind (beim BAT ist Frischblut notwendig, die Zeitspanne zur Auswertung im Labor ist kurz, s. Kapitel 1.5.2.1 „Basophilenaktivierungstest“) und bisher keine Validierung an entsprechenden Patienten erfolgt ist.

Da, wie zuvor beschrieben, bei einigen Medikamenten Histamin-liberisierende Eigenschaften bekannt sind, sollte geprüft werden, ob bei gesunden Patienten tatsächlich gehäuft falsch-positive Testergebnisse auftreten. Es wurden daher in dieser Pilotstudie (zum Zeitpunkt der Studie lagen hierzu keine Daten vor) Patienten ohne Allergieanamnese und vertragener Operation in Allgemeinanästhesie mit ausgewählten Opioiden (Morphin und Fentanyl) und Injektionsnarkotika (Propofol und Thiopental) im Pricktest und ICT getestet, um die Spezifität der Hauttests an einer Population, die nachweislich hierauf nicht allergisch ist, zu prüfen. Zusätzlich sollte untersucht werden, ob bestimmte Einflussfaktoren (zum Beispiel ein positiver Atopiestatus eines Patienten) falsch-positive Testreaktionen begünstigen können. Ausgangsbasis war der Verdacht, dass

1. *Morphin aufgrund von histaminfreisetzenden Eigenschaften bei Nicht-Allergikern zu falsch positiven Hautreaktionen führen kann.*
2. *Fentanyl aufgrund nicht bekannter histaminfreisetzender Eigenschaften bei Nicht-Allergikern wirklich zu keinen falsch positiven Hautreaktionen führt.*
3. *Propofol aufgrund von histaminfreisetzenden Eigenschaften bei Nicht-Allergikern zu falsch positiven Hautreaktionen führen kann.*

4. Thiopental aufgrund von histaminfreisetzenden Eigenschaften bei Nicht-Allergikern zu falsch positiven Hautreaktionen führen kann.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientengut, Einschluss- und Ausschlusskriterien**

Es wurde nach Erhalt des positiven Ethikvotums eine Gruppe bestehend aus 34 anamnestisch nicht arzneimittelallergischen Patienten, die einen operativen Eingriff in Allgemeinanästhesie erhalten hatten, untersucht. Die Patientenakquirierung und -testung erfolgte im Rahmen der Pilotstudie nach Machbarkeitskriterien zwischen Oktober 2014 und Mai 2015 in der Klinik für Dermatologie und Allergologie des Universitätsklinikums Marburg. Die Probanden wurden mindestens einen Tag vor ihren jeweiligen Operationen über die Studie aufgeklärt (Aufklärungsbogen und Einverständniserklärung: Abb. 20 und 21 im Anhang) und um ihre Zustimmung gebeten. Zu den Einschlusskriterien (s. Abb. 22 im Anhang) zählten ein Mindestalter von 18 Jahren, die Dauer der Vollnarkose von mindestens einer Stunde, anamnestisch keine bekannten allergischen Reaktionen auf Narkosemedikamente sowie eine basale Konzentration der Mastzelltryptase im Normbereich ( $< 20 \mu\text{g/l}$ ). Im Falle fehlender Aufklärungs- und Entscheidungsfähigkeit der Patienten, einer bestehenden Schwangerschaft oder bekannten Urticaria factitia wurden die Patienten von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Zudem wurden Patienten mit immunsuppressiver Medikamenten in der Hausmedikation wie beispielsweise Glukokortikoide oder Medikamenten, die die Histaminfreisetzung hemmen (z.B. trizyklische Antidepressiva), nicht für die Studie berücksichtigt.

### **2.2 Ablauf**

Die Blutentnahmen und Hauttestungen im Rahmen dieser Studie erfolgten an verschiedenen Tagen. Während der Narkose wurde den Patienten Blut entnommen, um den intraoperativen Verlauf der Mastzelltryptase als Hinweis

auf eine intraoperative Anaphylaxie bestimmen zu können. Die Blutentnahme erfolgte 120 Minuten nach Narkoseeinleitung, die Bestimmung des basalen Tryptasewerts erfolgte im Rahmen der Hauttestung. Bei dieser Blutentnahme wurden zusätzlich Gesamt- und spezifische IgE-Werte bestimmt sowie bei einzelnen Probanden ein weiteres Ethylendiamintetraacetat (EDTA)-Röhrchen für einen BAT abgenommen. Zur Prüfung der Verträglichkeit der applizierten Narkosemedikamente wurden die Narkoseprotokolle ausgewertet. Es wurden Medikamentengabe, OP-Dauer, Verlauf von Blutdruck, Sauerstoffsättigung und mögliche Kommentare der Anästhesie zur Prüfung auf potentielle Zeichen einer intraoperativen Anaphylaxie erfasst wie von Brown et al. (2013) beschrieben (Hauterscheinungen wie Flush, Urtikaria, systolische Hypotension mit RR <90 mmHg und SpO<sub>2</sub> < 93 %).

Zur Feststellung des Atopiestatus wurden Gesamt-IgE, spezifische IgE-Werte und Pricktestsensibilität gegen bestimmte Allergene (Katze, Gräser, Hausstaubmilbe, Birke), sowie anamnestisch bekannte atopische Erkrankungen (Rhinokonjunktivitis allergica, Asthma bronchiale, atopisches Ekzem) bzw. Allergien der Patienten erfasst.

Die Hauttestungen wurden postoperativ, meistens einen bzw. zwei Tage nach der Operation im Allergiezentrum Hessen des Universitätsklinikums Marburg durchgeführt. Getestet wurden zum Einen Morphin als bekanntes histaminfreisetzendes Opiat und Fentanyl als ein häufig in Allgemeinanästhesien eingesetztes Opioid und zum Anderen das häufig in Allgemeinanästhesien verwendete Propofol sowie Thiopental (als mögliche Ausweichsubstanz bei Propofolallergie) als Auswahl für Injektionsnarkotika mit histaminfreisetzenden Eigenschaften. Zusätzlich erfolgten Pricktestungen auf eine Auswahl bekannter Allergene zur Erfassung des Atopiestatus des Patienten (Birke, Gräser, Hausstaubmilbe, Katze).

### **2.3 Hauttests**

Entsprechend den Leitlinien zur Hauttestung erfolgte bei jedem Patienten initial eine Positiv- und Negativkontrolle (Histaminhydrochloridlösung (10 mg/ml) vs. Kochsalzlösung; vergleiche (vgl.) Kapitel 1.5.1 „Hauttests“).

### 2.3.1 Pricktest

Es erfolgte nach gründlicher Desinfektion der Innenarme die Applikation eines Tropfens der Atopieallergene (Birke, Hausstaubmilbe, Gräser, Katze; Hersteller: ALK-Abelló Arzneimittel GmbH, Hamburg) bzw. der zu testenden Medikamente (s. Tab. 3: Morphinsulfat (Morphin-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg/ml, Ratiopharm) 20 mg/ml; Fentanyl (Fentanyl-ratiopharm<sup>®</sup>, Ratiopharm) 50 µg/ml; Propofol (Propofol Lipuro 1 %<sup>®</sup>, B. Braun Melsungen AG) 200 mg/20 ml; Thiopental (Thiopental-Inresa 0,5 g<sup>®</sup>; Inresa Arzneimittel GmbH) 2,5 %) in unverdünnter Form auf die Haut. Im Falle von Thiopental wurde die Lösung durch Mischen des Pulvers (0,5 g) mit 20 ml Wasser für Injektionszwecke hergestellt, was zu einer Konzentration von 25 mg/ml führte.

Für Morphin ist anzumerken, dass nicht die von Brockow et al. (2013) empfohlene nicht-irritative Testdosierung von 1 mg/ml verwendet wurde, sondern eine deutlich höhere Dosierung (20 mg/ml), um so die grundsätzliche Aktivierbarkeit der Mastzellen der Probanden nachweisen zu können.

**Tabelle 3: Im Pricktest verwendete Medikamente mit Konzentrationen**

<b>Medikament</b>	<b>Verdünnung</b>	<b>Konzentration (mg/ml)</b>
<i>Analgetika</i>		
Morphin (Ratiopharm)	unverdünnt	20
Fentanyl (Ratiopharm)	unverdünnt	0,05
<i>Narkotika</i>		
Propofol (B. Braun Melsungen AG)	unverdünnt	10
Thiopental (Inresa Arzneimittel GmbH)	unverdünnt*	25

\* nach Herstellung der Lösung durch Mischung von Pulver (0,5 g) und 20 ml Wasser für Injektionszwecke (s.oben)

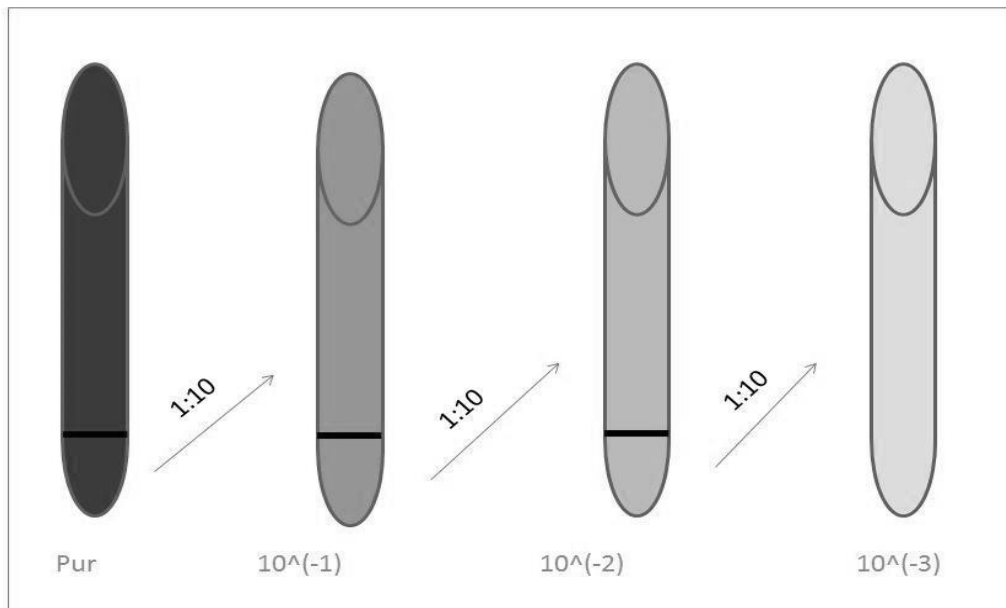
Im Anschluss wurden die Lösungen mit einer Lanzette in die Haut geprickt. Hierbei wurde zur Vermeidung von Allergenverschleppung darauf geachtet, für jedes Allergen eine neue Lanzette zu verwenden.

Die Ablesung der Hautreaktion erfolgte nach 15 Minuten. Es wurden jeweils der größte Durchmesser des Erythems und der Quaddel sowie dessen Orthogonale gemessen und im Anschluss der mittlere Durchmesser bestimmt. Ein Vergleich mit der Histaminquaddelgröße (vorausgesetzt die Negativkontrolle war auch negativ) erfolgte nicht, da die Bewertung der Testreaktion in Relation zur Histaminquaddel nicht empfohlen wird (Ruëff et al. 2010).

Die Testung der Atopieallergene war mit dem Pricktest abgeschlossen. Mit den Arzneimittellösungen erfolgte im Anschluss bei ausbleibender Testreaktion im Pricktest ein ICT.

### **2.3.2 Intracutantest**

Die Herstellung der Verdünnungsstufen der einzelnen Medikamente erfolgte durch schrittweise Verdünnung der Medikamente mit isotonischer Kochsalzlösung nach unten aufgeführtem Schaubild (s. Abb. 2), wobei initial 0,1 ml unverdünnter Lösung mit 0,9 ml NaCl (0,9%) aufgezogen wurde, um eine Verdünnungsstufe von  $10^{-1}$  zu erlangen. Auf gleiche Weise wurden die weiteren Verdünnungsstufen bis zur Verdünnungsstufe von  $10^{-3}$  hergestellt und die unter Tab. 4 angegebenen Verdünnungsstufen erreicht.



**Abbildung 2: Medikamentendilution für den Intracutantest:** das unverdünnte Medikament wurde in drei Schritten jeweils um den Faktor 10 mit 0,9 %iger NaCl-Lösung verdünnt indem 0,1 ml Medikament bzw. Verdünnungsstufe mit 0,9 ml NaCl-Lösung vermischt wurde.

Es wurden sterile Tuberkulinspritzen (1 ml) mit einer 27G x 1/2 (0,4 x 13 mm) Sicherheitsinjektionskanüle der Firma Becton Dickinson GmbH verwendet und etwa 0,2 ml der verdünnten Medikamentenlösung intracutan appliziert, sodass sich ein Depot von circa 3 mm Durchmesser bildete. Es wurde jeweils mit einer Verdünnung von 10<sup>-3</sup> begonnen. Nach 15 Minuten erfolgte die erste Ablesung. Bei negativem Testergebnis erfolgte die nächste Injektion in der Verdünnungsstufe 10<sup>-2</sup>. Als letzte Verdünnungsstufe erfolgte nach erneuter 15-minütiger Wartezeit die letzte Injektion bei 10<sup>-1</sup>. Wenn auch hier keine Reaktion festzustellen war, wurden die Hauttests als negativ bewertet. Unverdünnte Lösungen wurde aufgrund des potentiell irritativen Potenzials nicht im ICT getestet.

**Tabelle 4: Im Intracutantest verwendete Konzentrationen (mg/ml)**

<b>Medikament</b>	<b>Stufe 1: 10<sup>-3</sup></b>	<b>Stufe 2: 10<sup>-2</sup></b>	<b>Stufe 3: 10<sup>-1</sup></b>
<i>Analgetika</i>			
Morphin (Ratiopharm)	0,02	0,2	2
Fentanyl (Ratiopharm)	0,00005	0,0005	0,005
<i>Narkotika</i>			
Propofol (B. Braun Melsungn AG)	0,01	0,1	1
Thiopental* (Inresa Arzneimittel GmbH)	0,025	0,25	2,5

\* nach Herstellung der Lösung durch Mischung von Pulver (0,5 g) und 20 ml Wasser für Injektionszwecke (s.oben)

Für jede Injektion wurde bei jedem Medikament und jeder Titrationsstufe eine neue Nadel verwendet, um eine Verfälschung der Konzentration oder Allergenverschleppung zu vermeiden.

## **2.4 In vitro-Diagnostik**

### **2.4.1 IgE- und Tryptasebestimmung**

Die IgE- (spezifisch und Gesamt-IgE) und Tryptase-Bestimmungen erfolgten mittels ImmunoCAP der Firma Phadia GmbH/Thermo Fisher Scientific Incorporation, Freiburg. Hierbei handelt es sich um einen Sandwich *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA), welcher eine quantitative Bestimmung der IgE-Antikörper bzw. Tryptase ermöglicht (Thermo Fisher Scientific Inc. 2012 a-d).

Als *cutoff*-Wert der spezifischen IgE-Antikörper wurde wie von Phadia empfohlen und im klinischen Alltag gängig der Wert 0,35 kUA/l genutzt (Thermo Fisher Scientific Inc. 2012 b).

## 2.4.2 Basophilenaktivierungstest

Der BAT wurde selbständig im Forschungslabor der Klinik für Dermatologie und Allergologie des Universitätsklinikums Marburg durchgeführt. Er erfolgte mittels Flow CAST<sup>®</sup> der Firma Bühlmann Laboratories AG zum Nachweis des CD63 Oberflächenmarkers auf basophilen Granulozyten entsprechend der Anleitung der Firma Bühlmann (Bühlmann Laboratories AG 2012; s. auch Tab. 13 „Materialtabelle Basophilenaktivierungstest“). Die Testung erfolgte direkt nach Blutentnahme, um eine Abnahme der Reaktivität der Basophilen zu verhindern. Getestet wurden validierte Allergene der Firma Bühlmann, in diesem Fall Propofol.

Es wurde initial das Allergen in Stimulationspuffer zum EDTA-Vollblut des Patienten gegeben. Hierdurch wird die *in vivo* stattfindende Reaktion nachgestellt, bei der über eine Signalkaskade nach Kreuzvernetzung des spezifischen IgE an der Zelloberfläche die Basophilenaktivierung erfolgt und es zu einer CD63-Präsentation an der Zelloberfläche kommt. Gleichzeitig wurde ein Färbereagenz (Gemisch aus monoklonalen Antikörpern gegen humanes CD63) sowie gegen den humanen Chemokinrezeptor Typ 3 (CCR3) (CCR3 = Identifikationsmarker, wird u.a. auf Basophilen konstitutiv exprimiert) hinzugegeben. Die Erythrozyten wurden mittels einer Lyse-Reaktion entfernt und abzentrifugiert. Im Anschluss konnten die aktivierten Basophilen durchflusszytometrisch bestimmt werden.

Die Analyse wurde entsprechend der Anleitung nach Messung von 500 bis 600 basophilen Zellen gestoppt. Als Qualitätskontrollen wurden eine Negativkontrolle (Puffer-Kontrolle) und zwei Positivkontrollen (zum Einen Stimulation des IgE-vermittelten Mechanismus über den FcεRI Rezeptor, zum Anderen Stimulation eines nicht- IgE-vermittelten Mechanismus über den fMLP-Rezeptor (unspezifischer Zellaktivator)) durchgeführt.

Als positiv bewertet wurde ein Anteil von  $\geq 5\%$  CD63 positiver Basophilen bei einem Stimulationsindex von  $\geq 2$ .

## 2.5 Statistische Auswertung

Ziel der Arbeit war die Prüfung, ob das Opiat Morphin oder das im Rahmen einer Allgemeinanästhesie eingesetzte Opioid Fentanyl bzw. Injektionsnarkotika wie Propofol und Thiopental im Hauttest aufgrund unspezifischer Histaminliberation (falsch-positive) Reaktionen auslösen. Dies kann die Spezifität des Hauttests beeinflussen. Sie gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass ein Test einen Gesunden als gesund klassifiziert (negatives Testergebnis bei gesundem Patienten) und bestimmt neben der Sensitivität (Wahrscheinlichkeit, dass ein Test einen Kranken als krank einstuft) die Validität als Gütekriterium eines Testsystems (Weiß 2013). Da es sich in dieser Arbeit um eine Pilotstudie mit nachweislich gesunden Patienten handelt (in Tab. 5 ausschließlich zu B und D gehörende Patienten), kann durch die hier ermittelten Daten nur die Spezifität berechnet werden. Es wurde folgende Formel verwendet: (nach Habicht aus Fisher 1981).

**Tabelle 5: Kreuztabelle zur Berechnung der Spezifität**

		<u>Krankheit</u>	
		+	-
<u>Test</u>	+	A	B
	-	C	D

$$\text{Spezifität} = D/(B+D)$$

*(richtig negatives Testergebnis/(falsch positive + richtig negative Ergebnisse)  
= richtig negatives Testergebnis/ Anzahl aller gesunden Probanden).*

Um nur nachweislich gesunde Patienten in die Studie einzuschließen, wurden ausschließlich Patienten untersucht, die zuvor eine komplikationslose Operation in Allgemeinanästhesie erlebt hatten. Da alle eingeschlossenen Patienten Fentanyl und Propofol im Rahmen ihrer Allgemeinanästhesie erhalten hatten (s. Kapitel 3.4 „Auswertung Narkoseprotokoll“), wurde für diese beiden Medikamente der Goldstandard der Provokation (Eberlein et al.

2017) erfüllt. Bezüglich der Medikamente Thiopental und Morphin konnte eine mögliche Allergie nur anamnestisch beurteilt werden.

Zusätzlich wurde bei falsch-positiven Hauttests untersucht, ob sich Einflussfaktoren auf die Hautreaktion (im Pricktest bzw. im ICT) ableiten lassen. Hierfür erfolgte eine Kontingenzanalyse mittels Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest ( $\chi^2$ -Test) (Signifikanzniveau von 5 %) mit den Einflussfaktoren Anzahl bisheriger Operationen in Allgemeinanästhesie, Geschlecht und Atopiestatus. Um eventuelle Unterschiede der Quaddelgrößen durch bestimmte Einflussfaktoren (Art der Testung: ICT/Prick, Atopiestatus, Geschlecht) zu detektieren, erfolgten weitere Tests (Mann-Whitney-U-Test, Korrelation nach Spearman bzw. Pearson entsprechend der Skalierung der jeweiligen Variablen (s. Abb. 19 im Anhang „Datenanalyse mit SPSS, Universität Zürich 2018)). Waren die ermittelten p-Werte  $< 0,05$ , wurden sie als statistisch signifikant angesehen.

Es erfolgte eine statistische Beratung durch Frau Dr. Nina Timmesfeld im Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Universität Marburg. Die statistische und graphische Auswertung der Daten erfolgte mithilfe des Statistikprogrammes SPSS.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Von ursprünglich 34 Patienten musste ein Patient (Patient Nr. 24) nach Erhalt der Laborwerte aufgrund eines erhöhten Basaltrypasewertes von  $> 20 \mu\text{g/l}$  ausgeschlossen werden, sodass die in der Bewertung berücksichtigte Untersuchungsgruppe  $n = 33$  betrug mit einem Durchschnittsalter von 47,06 Jahren (Standardabweichung: 10,35; Median: 48, Altersspanne von 24 bis 63 Jahren) (s. Abb. 3). 45,45 % der Patientenpopulation war weiblich (15 Patientinnen im Alter von 27 bis 60 Jahren, Mittelwert 43,93 Jahre, Median 45 Jahre) und 54,55 % männlich (18 Männer zwischen 24 und 63 Jahren, Mittelwert 49,67 Jahre, Median 50,5 Jahre)(s. Abb. 4).

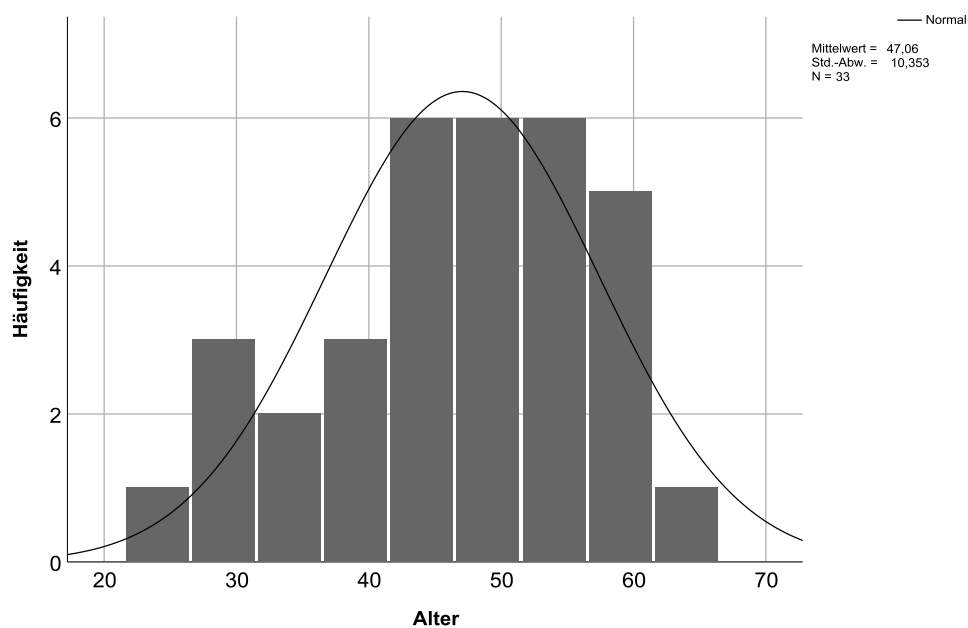
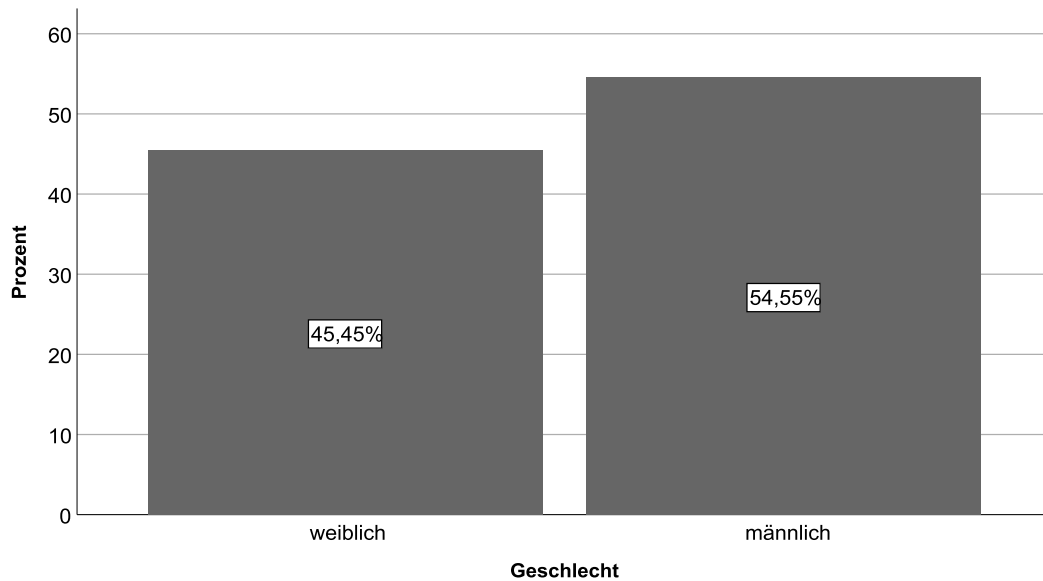


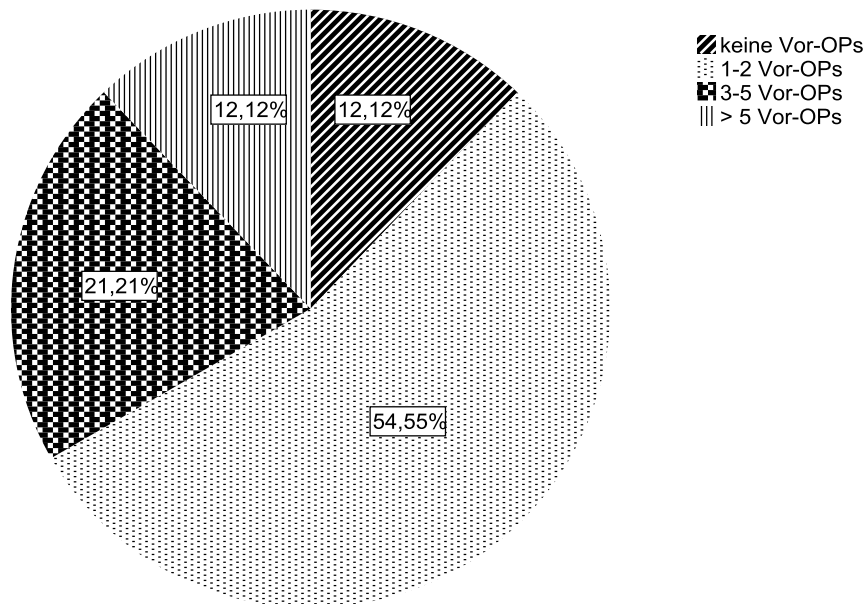
Abbildung 3: Alterspyramide der Studienpopulation



**Abbildung 4: Geschlechterverteilung der Studienpopulation**

### **3.2 Bisherige Operationen in Allgemeinanästhesie**

Um den Einfluss von vorherigen Operationen auf eine spätere Anaphylaxie einordnen zu können (im Sinne einer möglichen Sensibilisierung durch vorherigen Kontakt zum Allergen), wurde bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten die Anzahl vorheriger Operationen in Allgemeinanästhesie erhoben. 87,9 % des Studienkollektives hatte sich in der Vergangenheit bereits Operationen in Allgemeinanästhesie (Vollnarkose) unterziehen müssen. 54,55 % der Patienten gaben an, bisher ein- bis zweimal operiert worden zu sein, 21,21 % wurden drei- bis fünfmal operiert, je 12,12 % wurden mehr als fünfmal bzw. noch nie in Vollnarkose operiert (s. Abb. 5). Keiner der Patienten hatte bisher intraoperative Komplikationen oder Hinweise auf eine Anaphylaxie erlebt.

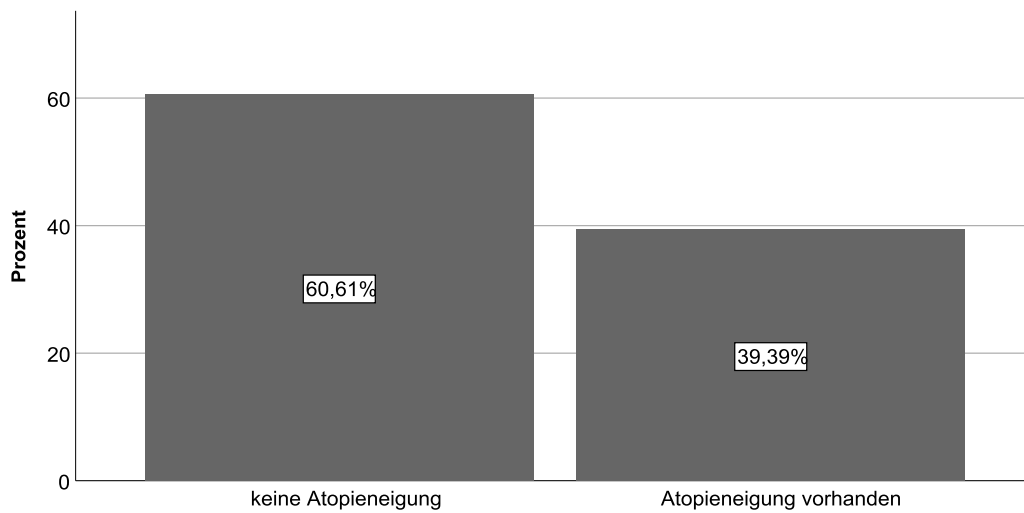


**Abbildung 5: Anzahl vorheriger Operationen der Studienteilnehmer in Allgemeinanästhesie**

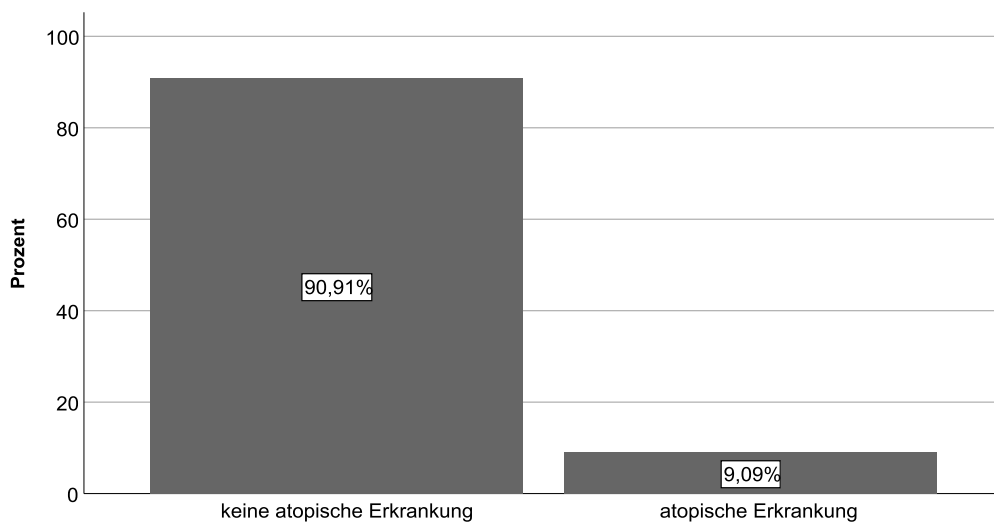
### 3.3 Atopie

Wie in Kapitel 1.4 („Atopie“) beschrieben liegt eine Atopie bei Nachweis einer Soforttypsensibilisierung gegen Umweltallergene (Katze, Gras, Hausstaubmilbe, Birke) in Form von spezifischen IgE-Antikörpern im Serum oder eines positiven Pricktests gegen diese Allergene vor. Zudem wurde eine Atopie aufgrund anamnestisch berichteter atopischer Erkrankungen (atopische Dermatitis, allergisches Asthma, Rhinokonjunktivitis allergica) geprüft.

Insgesamt konnte bei 39,39 % der Probanden anhand eines positiven Pricktests oder Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern gegen Umweltallergene von dem Vorliegen einer Atopie ausgegangen werden. Bei 9,09 % der Probanden wurde mittels Anamnese eine Erkrankung des atopischen Formkreises festgestellt (ausschließlich Rhinokonjunktivitis allergica, die übrigen Erkrankungen aus dem atopischen Formkreis waren bei keinem der Patienten vertreten) (s. Abb. 6 und Abb. 7).



**Abbildung 6: Häufigkeit des Vorliegens einer Atopie im Patientenkollektiv** (erfasst durch Vorliegen eines positiven Pricktests und/oder spezifischer IgE gegen Umweltallergene (Katze, Gras, Hausstaubmilbe, Birke))



**Abbildung 7: Häufigkeit des Vorliegens von Erkrankungen des atopischen Formkreises innerhalb des Patientenkollektivs** (hier ausschließlich Rhinokonjunktivitis allergica)

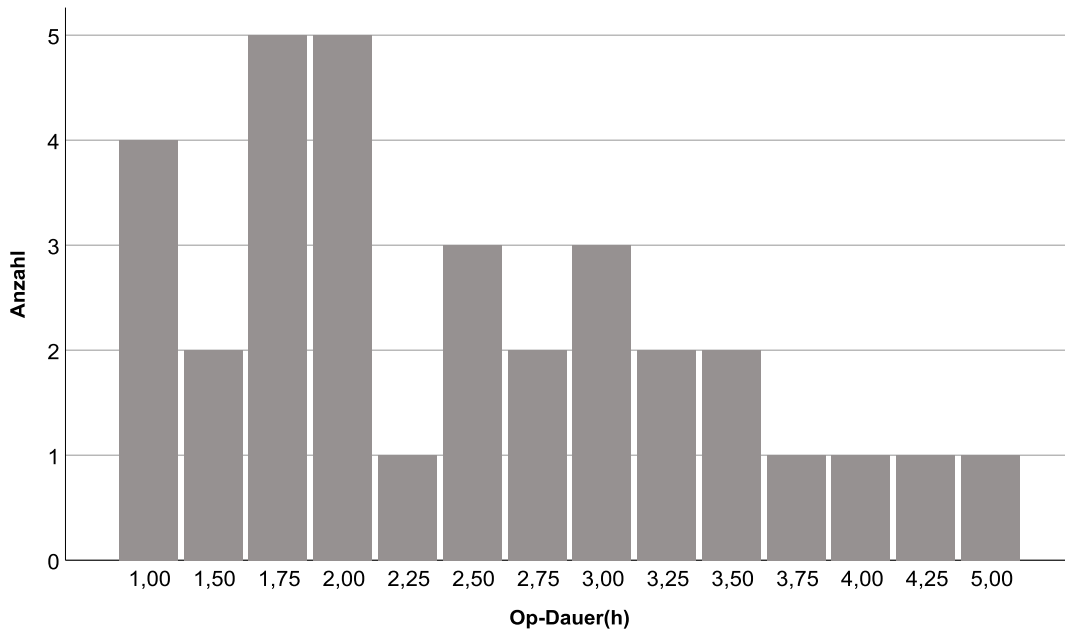
### **3.4 Auswertung Narkoseprotokoll**

Um einen Überblick über die Operationslänge der einzelnen Operationen, die verabreichten Medikamente und eventuelle Anaphylaxiezeichen zu erhalten, wurden die Narkoseprotokolle der Patienten ausgewertet. Da die Vitalparameter per Hand vom Anästhesisten eingetragen wurden, war das Ablesen nicht immer eindeutig möglich, jedoch war deutlich zu erkennen, ob beispielsweise ein Blutdruckwert über oder unter 90 mmHg lag.

Alle Probanden wurden in Vollnarkose operiert und erhielten Propofol als Narkotikum. Als Analgetikum wurde bei einem Patienten (3 %) intraoperativ ausschließlich Fentanyl und bei allen übrigen Patienten (97 %) sowohl Fentanyl als auch Remifentanyl verabreicht. Zusätzlich erhielten 42,42 % der Patienten Muskelrelaxantien (15,15 % Rocurionium, 24,24 % Mivacurium, 3,03 % Succinylcholin), während 57,58 % ohne Muskelrelaxantien operiert wurden. 18 der 33 Patienten erhielten im Rahmen einer Prophylaxe gegen postoperative Übelkeit und Erbrechen Dexamethason. Fünf dieser Patienten erhielten 4 mg und 13 Patienten 8 mg Dexamethason. Die Dexamethasongaben erfolgten meist zwischen 15 und 40 Minuten nach Beginn der Propofolgabe (Median 30 Minuten). Einmalig erfolgte die Dexamethasongabe nach 90 Minuten, einmal direkt nach Beginn der Propofolgabe.

#### **3.4.1 Operationsdauer**

Als Operationslänge wurde der Zeitraum der Propofolgabe gewertet. Sie wurde auf 15 Minuten gerundet. Wie in Abb. 8 erkennbar betrug die minimale Operationslänge eine Stunde, die maximale Operationsdauer fünf Stunden. Im arithmetischen Mittel ergibt sich eine durchschnittliche Operationszeit von 2,44 h (Median: 2,25 h).



**Abbildung 8: Operationsdauer der Probanden**

### 3.4.2 Klinische Hinweise auf Anaphylaxie

Das Narkoseprotokolls wurde über die Dokumentation der Vitalparameter nach möglichen Hinweisen auf eine Anaphylaxie als Zeichen einer allergischen Reaktion ausgewertet (vgl. Kapitel 2.2 „Ablauf“: Hauterscheinungen, Hypotension, Sauerstoffsättigung). Alle Patienten haben während der Operation einen Blutdruckabfall erlebt, bei den meisten Patienten zeigte sich der deutlichste Blutdruckabfall innerhalb der ersten 15 Minuten nach der Narkoseeinleitung. Ein Patient hatte nach Einleitung einen stabilen Blutdruck, jedoch im Verlauf einen Blutdruckabfall um 25 mmHg auf 95 mmHg systolisch. Durchschnittlich lag der Abfall des Blutdruckes bei 37,5 mmHg (Median 40 mmHg). Neun Patienten hatten einen minimalen systolischen Blutdruck von 90 mmHg. Dieser wurde bei fünf Patienten innerhalb der ersten 15 Minuten nach Einleitung dokumentiert, bei den übrigen vier Patienten im Verlauf der weiteren Operation. Bei 12 Patienten wurde ein minimaler systolischer Blutdruckwert von 80 mmHg dokumentiert, von denen bei acht Patienten der Blutdruckabfall direkt nach der Einleitung erfolgte. Insgesamt 20 Patienten erhielten eine medikamentöse Therapie zur hämodynamischen Unterstützung. 13 Patienten erhielten einmalig Epinephrin oder Noradrenalin, drei Patienten erhielten zweimal Epinephrin und 2

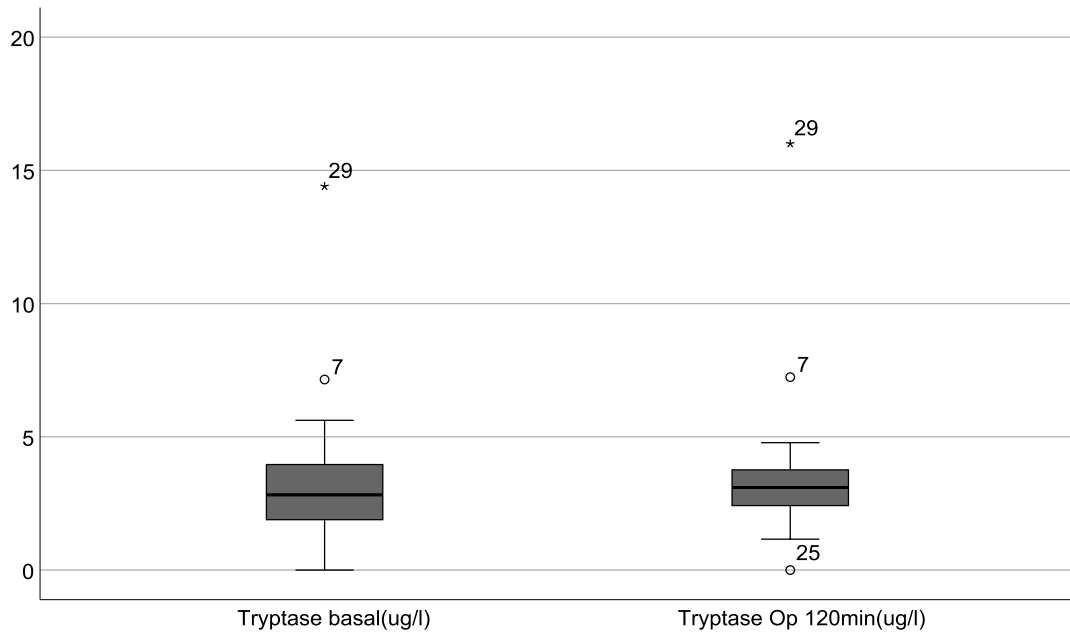
Patienten erhielten (für 30 bzw. 60 Minuten) einen Noradrenalinperfusor. Im Anschluss zeigten sich stets stabile Blutdruckwerte. Ein Patient mit kardiologischen Vorerkrankungen (zum Zeitpunkt der Operation Herzinsuffizienz NYHA II-III) wurde während der gesamten Operationszeit mit einem Noradrenalinperfusor therapiert (ohne Blutdruckabfälle unter 110 mmHg). Nach Ausleitung wurde bei allen Patienten ein Blutdruckanstieg dokumentiert. Eine Patientin hatte einen Blutdruck von 100 mmHg, alle anderen Patienten hatten mindestens einen Blutdruck von 110 mmHg.

Weitere Auffälligkeiten im Sinne einer Anaphylaxie (z. B. Abfall des SpO<sub>2</sub> oder typische Hauterscheinungen) wurden nicht dokumentiert.

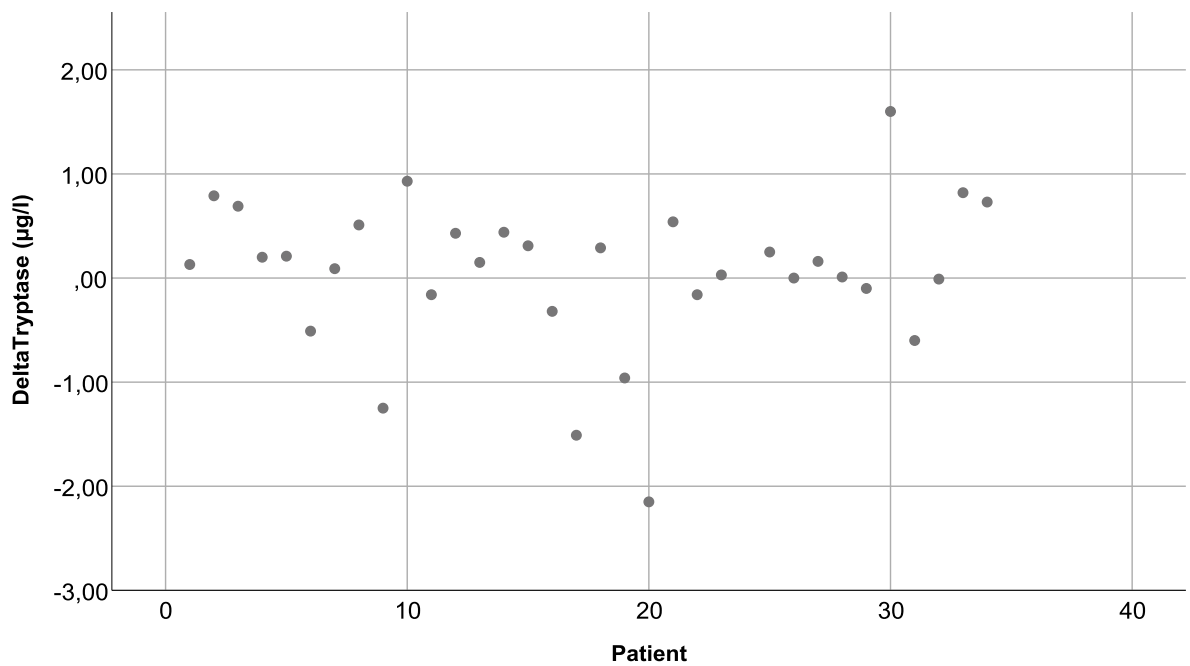
### **3.5 Tryptasewerte als Biomarker für eine intraoperative Anaphylaxie**

Neben den klinischen Hinweisen auf eine Anaphylaxie wurde als Biomarker die Tryptase intraoperativ 120 Minuten nach Narkoseeinleitung und basal (im Rahmen der Hauttestung mindestens 24 Stunden nach der OP) bestimmt, um anaphylaktische Reaktionen ausschließen zu können. Der durchschnittliche basale Tryptasewert (arithmetisches Mittel) der Patienten lag bei 3,35 µg/l. Der durchschnittliche Tryptasewert nach 120 Minuten hat sich mit 3,4 µg/l kaum zum Basalwert verändert (s. Abb. 9). Zur Auswertung bzw. graphischen Darstellung der Tryptasewerte wurde beim Ergebnis < 1 µg/l der Wert 0 angenommen

Wie in Abb. 10 ersichtlich stieg bei keinem der Patienten die Tryptase in den zwei Stunden nach Narkosebeginn um mehr als 2 µg/l an.



**Abbildung 9: Tryptaseverlauf:** dargestellt ist der Verlauf der Tryptasewerte basal sowie nach 120 Minuten. Die Nummern stellen die Patientennummern dar.

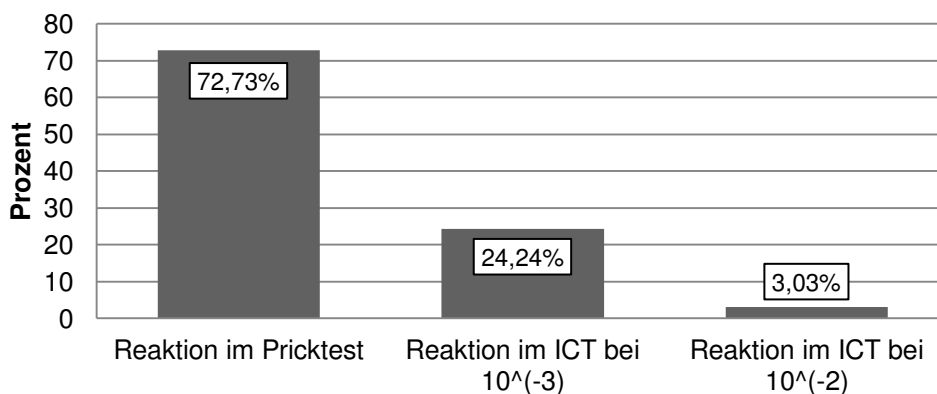


**Abbildung 10: Veränderung der Tryptase vor und nach der Operation:** dargestellt wurde mit dem Wert DeltaTryptase die Differenz zwischen dem Basalwert und dem Tryptasewert 120 Minuten nach Narkoseeinleitung)

## 3.6 Hauttests

### 3.6.1 Morphin

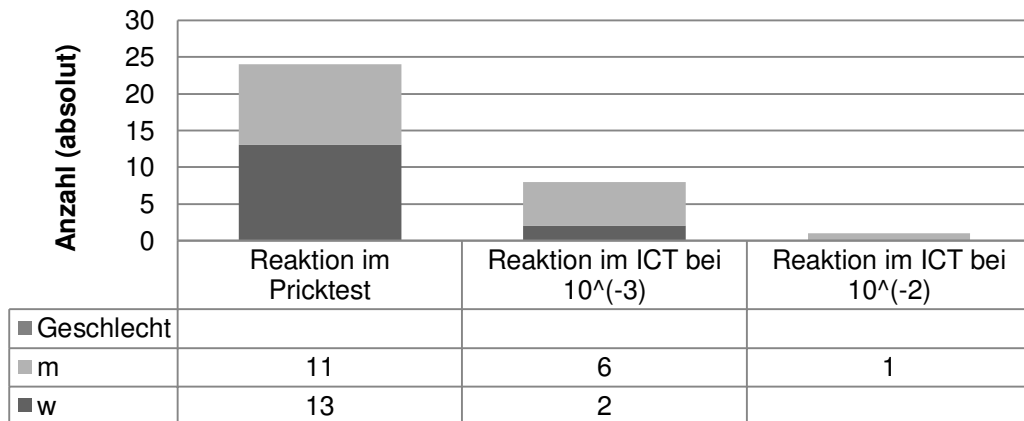
Bei der Testung mit dem Opiat Morphin entwickelten 100 % der Probanden eine positive Hauttestreaktion. Bei 72,73 % der Probanden war eine positive Reaktion bereits im Pricktest, bei 24,24 % im ICT der Verdünnungsstufe  $10^{-3}$  und bei 3,03 % erst im ICT der Verdünnungsstufe  $10^{-2}$  ablesbar (s. Abb. 11).



**Abbildung 11: Hautreaktion Morphintestung:** dargestellt ist die erste Hautreaktion (alle Patienten mit positiver Reaktion im Pricktest würden aufgrund der höheren Sensitivität des ICT im ICT ebenfalls eine positive Reaktion zeigen)

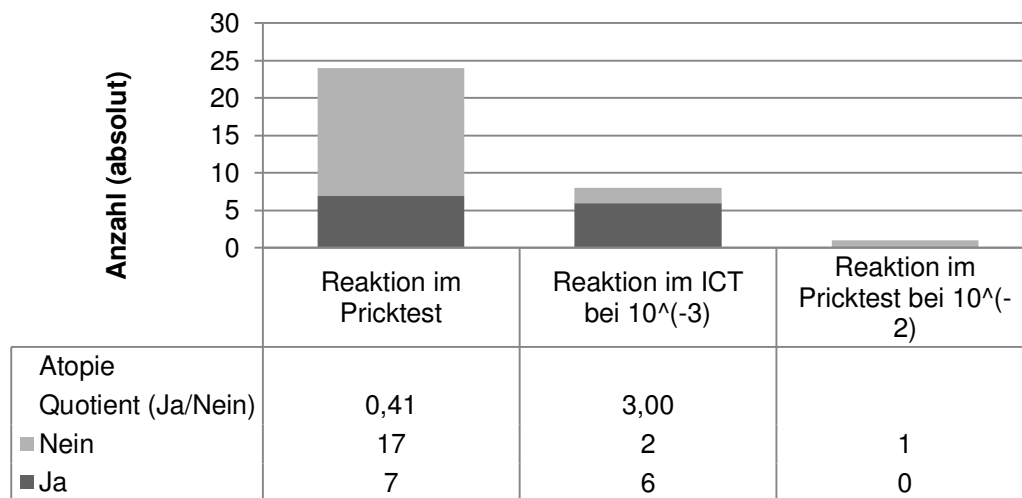
Patienten, die bereits im Pricktest eine positive Testreaktion aufzeigten, wurden entsprechend der Leitlinien zur Hauttestung nicht mehr im ICT getestet. Da der ICT sensitiver ist als der Pricktest, kann man davon ausgehen, dass diese Personen im ICT ebenfalls eine positive Reaktion gezeigt hätten, sodass bei allen Patienten von einer positiven Reaktion im ICT ausgegangen werden kann.

Unter den 24 Personen, die bereits im Pricktest reagierten, fanden sich elf Männer und 13 Frauen. Im ICT bei der Verdünnungsstufe  $10^{-3}$  fanden sich bei insgesamt acht Personen nur noch zwei Frauen (s. Abb. 12).



**Abbildung 12: Hautreaktion Morphintestung unterteilt nach Geschlecht:** dargestellt ist wie in Abb. 11 wieder die erste Reaktion

Bezüglich des Atopiestatus (positiver Pricktest auf Umweltallergene (Katze, Gräser, Hausstaubmilbe, Birke) und/oder spezifische IgEs auf Umweltallergene) zeigte sich, dass das Verhältnis Atopiker/Nicht-Atopiker bei nur im ICT reagierenden Patienten (Verdünnungsstufe  $10^{-3}$ ) überhalb dessen bei bereits im Pricktest reagierenden Personen liegt (6:2 vs. 7:17; s. Abb. 13), wobei bei einer kleinen Population von 8 Personen im ICT eine schlüssige Aussage schwierig ist.



**Abbildung 13: Hautreaktion Morphintestung unterteilt nach Atopiestatus:** dargestellt ist wie in Abb. 11 wieder die erste Reaktion

Zur Abschätzung ob es einen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht, der Anzahl vorheriger operativer Eingriffe in Allgemeinanästhesie (als Parameter eines möglicherweise erhöhten Risikos einer Sensibilisierung auf Narkosemittel zu entwickeln) oder dem Vorliegen eines positiven Atopiestatus und den Hauttests (positive Reaktion bereits im Pricktest oder erste Reaktion im ICT) gibt, erfolgte ein Chi-Quadrat-Test (vgl. Kapitel 2.5 „Statistische Auswertung“). Zusätzlich wurde getestet, ob die Gabe von Dexamethason intrapoperativ einen Einfluss hatte, ob Patienten bereits im Pricktest reagierten oder nicht.

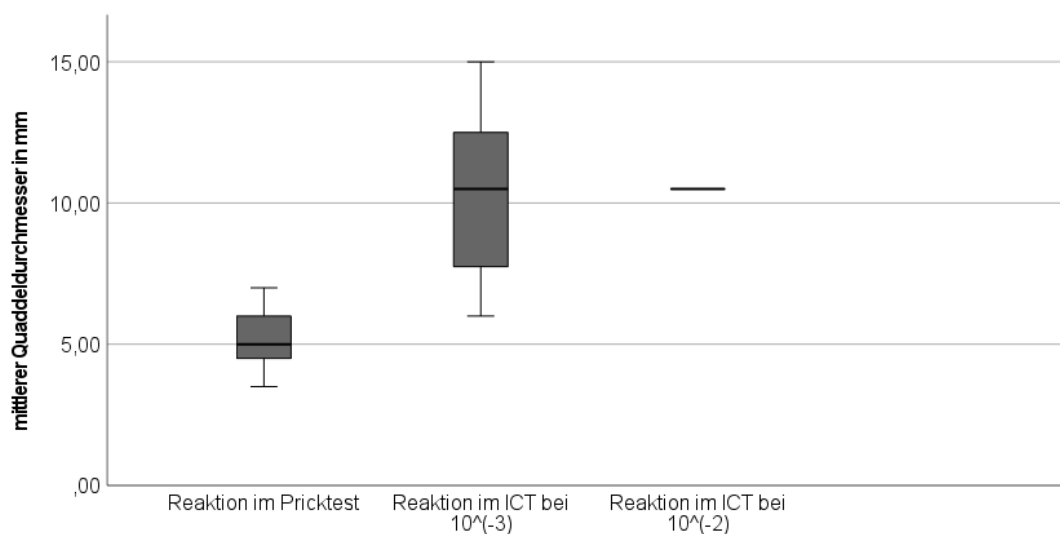
Wie in Tabelle 6 erkennbar, konnte bei keinem der Faktoren für das verwendete Signifikanzniveau von 5 % ein statistisch signifikanter Einfluss nachgewiesen werden.

**Tabelle 6: Testung des Einflusses bestimmter Faktoren auf die Test-abhängige Reaktion mittels Chi-Quadrat-Test**

<b>Einflussfaktor</b>	<b>Asymptotische Signifikanz <i>p</i></b>
Geschlecht	0,232
Vor-OP-Anzahl	0,846
positiver Atopiestatus	0,051
atopische Erkrankung (Rhinokonkunktivitis allergica)	0,539
Dexamethasongabe intrapoperativ	0,29

### **3.6.1.1 Auswertung der Quaddelgröße in der Hauttestung Morphin**

Wie im Methodenteil beschrieben (vgl. Kapitel 2.3 „Hauttests“), wurden die mittleren Quaddeldurchmesser beim Pricktest und beim ICT ermittelt. Im Pricktest lag der mittlere Durchmesser im arithmetischen Mittel bei 5,27 mm (Median: 5 mm). Minimal wurde der Wert 3,5 mm gemessen und maximal der Wert 7 mm. Im ICT lag der minimale Wert bei 6 mm und der maximale Wert bei 15 mm. Es ergab sich im arithmetischen Mittel ein durchschnittlicher mittlerer Durchmesser von 10,31 mm (Median: 10,5 mm). Hier fiel auf, dass der mittlere Quaddeldurchmesser beim ICT im Schnitt deutlich oberhalb des mittleren Durchmessers der Quaddeln im Pricktest lag (s. Abb. 14).



**Abbildung 14: Überblick der Quaddelgrößen der positiven Morphintestungen**

Wie im Methodenteil beschrieben (vgl. Kapitel 2.3 „Hauttests“) wird beim Pricktest ein geringerer mittlerer Durchmesser als positiv bewertet ( $\geq 3$  mm) als im ICT ( $\geq 5$  mm), sodass dieser Unterschied zu erwarten war.

Zusätzlich wurde untersucht, ob bestimmte Faktoren Einfluss auf die Quaddelgröße im Pricktest oder ICT nehmen. Hier konnte bei keinem der Hauttestverfahren ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden (s. Tab. 7).

**Tabelle 7: Statistik zu Einflussfaktoren auf die Quaddelgröße**

	<b>p-Wert</b> <b>Quaddelgröße</b> <b>Prick</b>	<b>p-Wert</b> <b>Quaddelgröße</b> <b>ICT</b>	<b>Testverfahren</b>
<b>Geschlecht</b>	0,859	0,867	Mann-Whitney-U
<b>positiver</b> <b>Atopiestatus</b>	0,516	0,502	Mann-Whitney-U
<b>Anzahl bisheriger</b> <b>Operationen</b>	0,339	0,739	Korrelation n. Spearman
<b>Alter</b>	0,154	0,666	Korrelation n. Pearson

### **3.6.2 Fentanyl**

Keiner der Probanden entwickelte eine positive Reaktion im Hauttest auf Fentanyl, weder beim Pricktest noch beim ICT.

### **3.6.3 Propofol**

Keiner der Probanden entwickelte eine positive Reaktion im Hauttest auf Propofol, weder beim Pricktest noch beim ICT

### **3.6.4 Thiopental**

Keiner der Probanden entwickelte eine positive Reaktion im Hauttest auf Thiopental, weder beim Pricktest noch beim ICT.

## **3.7 Basophilenaktivierungstest**

Es wurde bei sieben der getesteten Patienten ein BAT mit Propofol durchgeführt (s. Tab. 8). Ein Patient musste wie bereits erwähnt aufgrund eines erhöhten basalen Tryptasewertes aus der weiteren Beurteilung ausgeschlossen werden (Patient Nr. 24).

Das Ergebnis zweier Patienten (Nr. 20 und Nr. 33) konnte aufgrund einer zu geringen Basophilenzahl von < 300 Basophilen nicht bewertet werden. Nach Herstellerangaben sollte für eine aussagekräftige Testdurchführung die Mindestzahl an gezählten Basophilen bei 300 oder mehr liegen (Bühlmann Laboratories AG 2012).

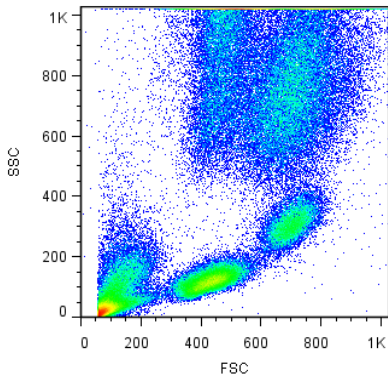
**Tabelle 8: Auswertung Basophilenaktivierungstest**

<b>Patient</b>	<b>aktivierte Basophile (in %) – Propofol</b>	<b>spontan aktivierte Basophile (in %) (Negativkontrolle)</b>	<b>Stimulationsindex (SI)</b>
<b>1</b>	1,76	4,83	not done (n. d.)
<b>7</b>	5,87	4,72	1,24
<b>20</b>	3,48	36,4	Nicht auswertbar aufgrund zu geringer Basophilenzahl
<b>24*</b>	0,571	1,56	n. d.
<b>31</b>	7,34	2,0	3,67
<b>33</b>	19,9	8,28	Nicht auswertbar aufgrund zu geringer Basophilenzahl
<b>34</b>	3,52	3,94	n. d.

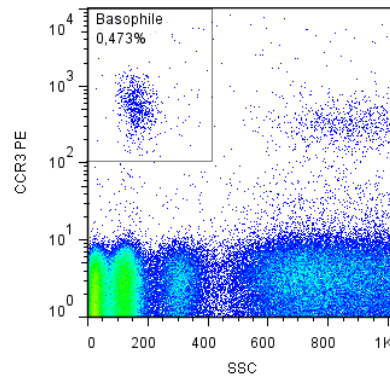
\*nachträglich aufgrund eines erhöhten Tryptasewertes ausgeschlossen

Abbildung 15 zeigt als repräsentatives Beispiel den BAT von Patient Nr. 7 mit Propofol als getestetem Medikament, einschließlich der Positivkontrollen und der Negativkontrolle. Bei Patient Nr. 7 lag der Anteil der durch Propofol aktivierten Basophilen mit 5,87 % zwar leicht oberhalb der 5 %-Marke, jedoch errechnete sich ein SI von lediglich 1,24, sodass dieses Ergebnis entsprechend der in Kapitel 1.5.2.1 („Basophilenaktivierungstest“) genannten Grenzwerte (SI > 2 als *cutoff*-Wert für ein positives Ergebnis) als negativ zu bewerten ist.

### I: FSC/SSC-Plot

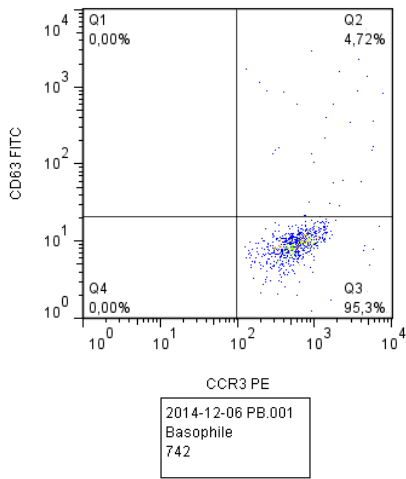


### II: CCR3<sup>PE</sup>/SSC-Plot

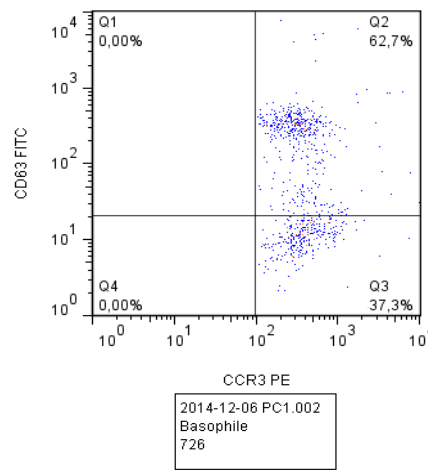


### III: Kontrollen und allergenstimulierte Probe

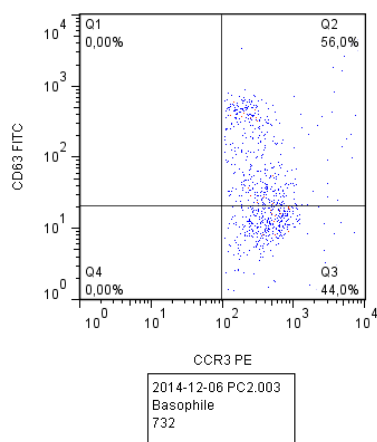
#### A: Negativkontrolle (PB)



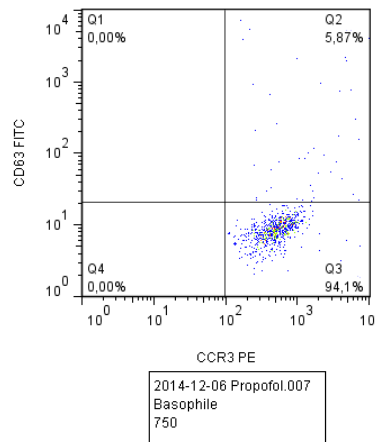
#### B: Positivkontrolle 1 (PC 1)



#### C: Positivkontrolle 2 (PC 2)



#### D: Allergentestung Propofol



**Abbildung 15: Auswertung eines Basophilenaktivierungstests am Beispiel von Patient Nr. 7:** Das *Gating*, also das Setzen von Auswahlfenstern zur Detektion der aktivierten Basophilen, erfolgt in drei Schritten.

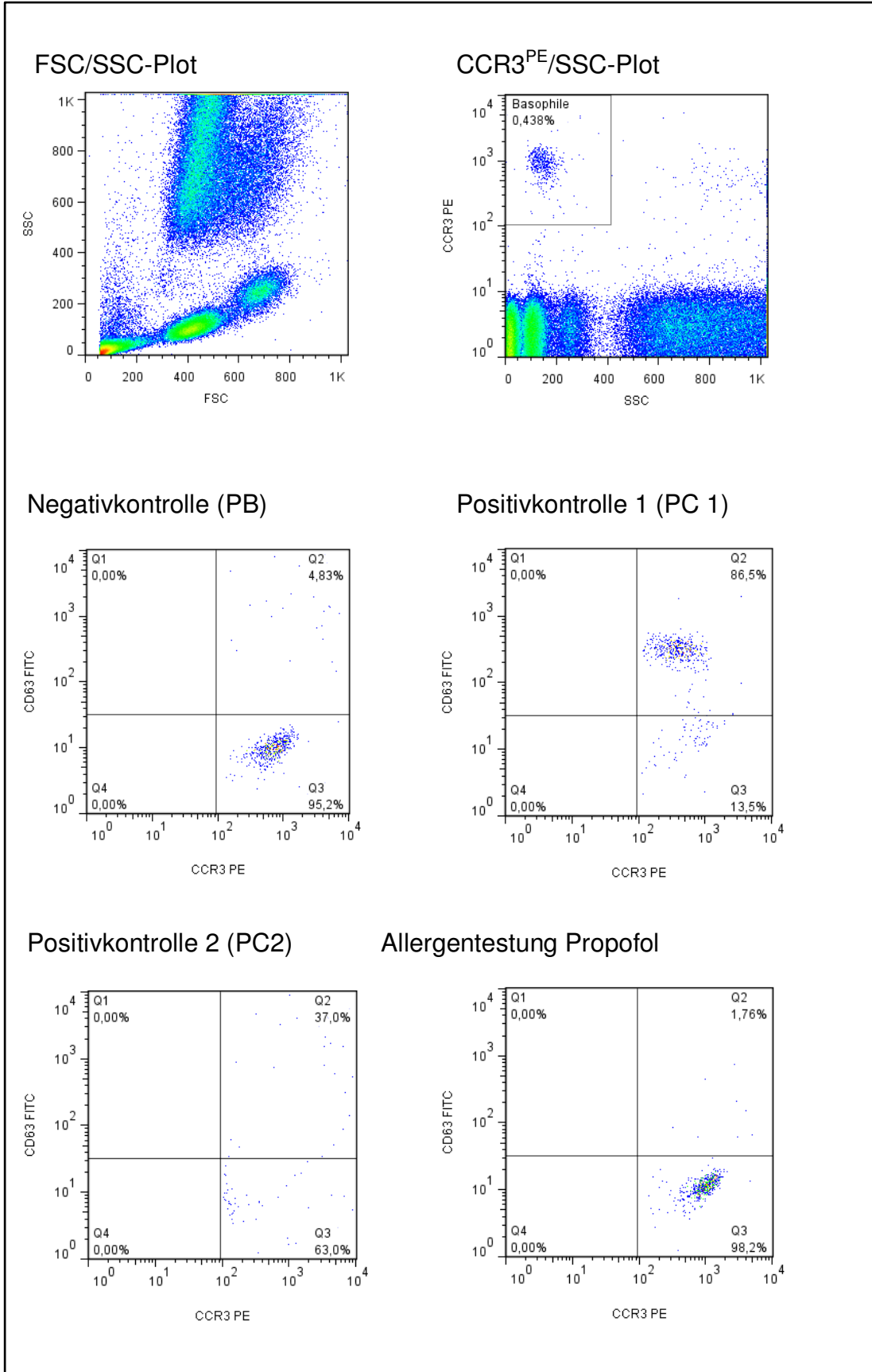
I: Zuerst wird über den FSC/SSC-Plot die Leukozytenpopulation mit ihren drei Untergruppen (Lymphozyten/Monozyten/Granulozyten) dargestellt. FSC bedeutet *Forward Scatter* und ist ein Maß für die Brechung des Lichtes im flachen Winkel und ist abhängig vom Volumen der Zelle, während im *Side Scatter* die Brechung des Lichtes im rechten Winkel gemessen wird und von der Granularität der Zelle abhängt.

II: Anschließend werden alle Basophile im CCR3<sup>PE</sup>/SSC-Plot selektiert. CCR3 ist ein Chemokinrezeptor, der konstitutiv auf der Zelloberfläche von Basophilen und Eosinophilen exprimiert wird. Eosinophile (Gruppe oben rechts im CCR3<sup>PE</sup>/SSC-Plot) werden so aufgrund ihrer hohen SSC-Position ausgeschlossen und die Basophilen sind aufgrund ihrer niedrigen SSC-Position oben links erkennbar.

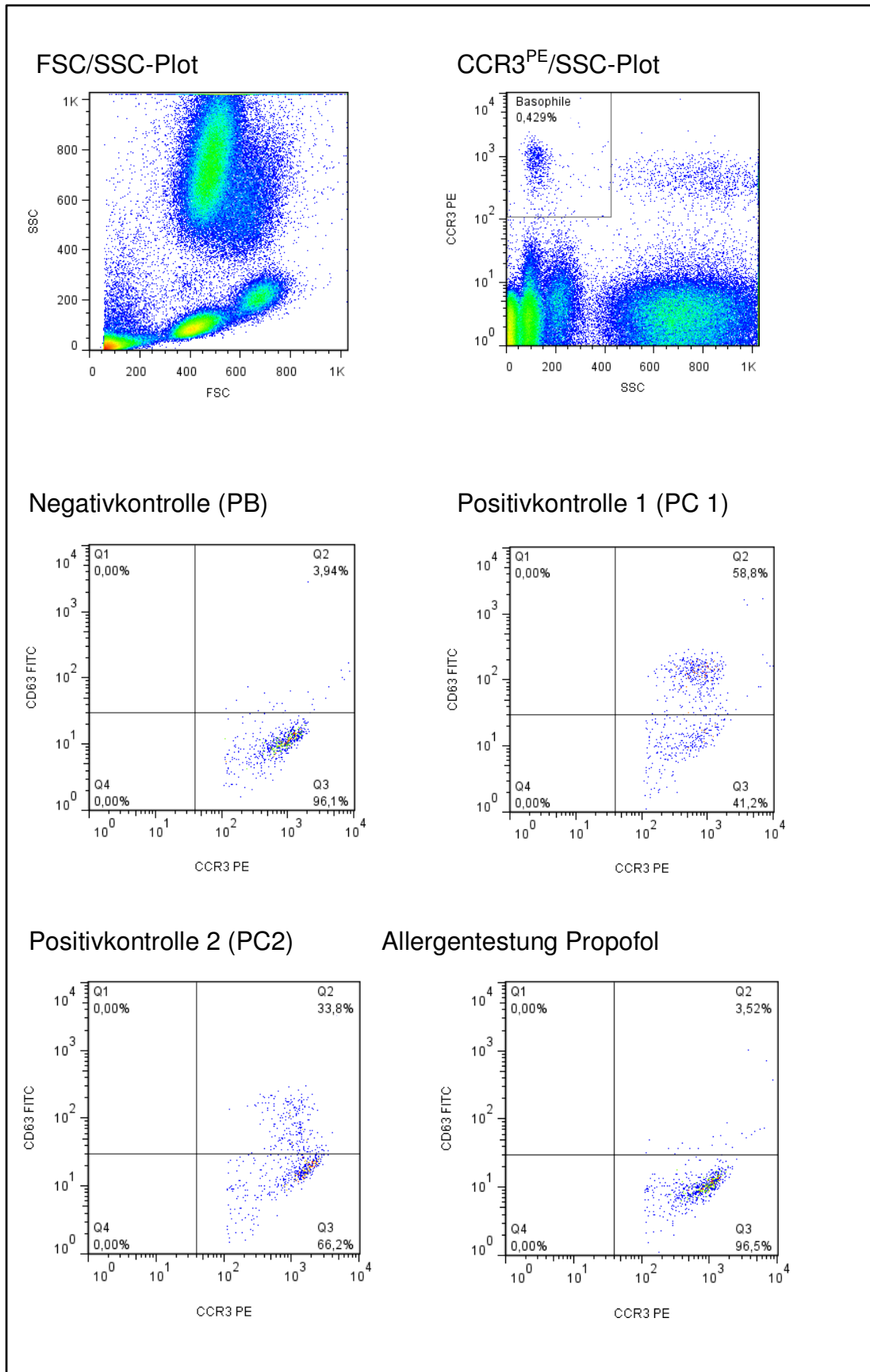
III: Abschließend wird im dritten Schritt (CCR3<sup>PE</sup>/CD63) der Prozentsatz der CD63-positiven Zellen im Vergleich zu allen Basophilen aus Schritt zwei berechnet. Unter A wird die Anzahl positiver Zellen in der Negativkontrolle (PB) von Patient Nr. 7 dargestellt, welche bei 4,72 % liegt; B zeigt die erste Positivkontrolle (PC 1) mit anti-FcεR1-Antikörpern. Die Anzahl aktivierter Basophilen liegt bei 62,7 %. C zeigt die zweite Positivkontrolle (PC 2) mit fMLP. Die Anzahl aktivierter Basophilen liegt bei 56,0 %. D zeigt die Stimulation mit dem Allergen Propofol. Die Anzahl aktivierter Basophilen liegt bei 5,97 %. Aufgrund des errechneten Stimulationsindex von 1,24 ist der BAT als negativ zu werten.

Bei den Patienten Nr. 1 (s. Abb. 16) und 34 (s. Abb. 17) (sowie auch dem ausgeschlossenen Patienten Nr. 24) zeigte sich der Test mit unter 5 % aktivierter Basophile bereits negativ, sodass kein SI mehr berechnet wurde.

Bei dem Patienten Nr. 31 (s. Abb. 18) zeigte sich der Anteil der durch Propofol aktivierten Basophilen mit 7,34 % über 5 % und zudem ein SI von 3,67, sodass der BAT als positiv bewertet wurde.



**Abbildung 16: Basophilenaktivierungstest Patient Nr. 1**



**Abbildung 17: Basophilenaktivierungstest Patient Nr. 34**

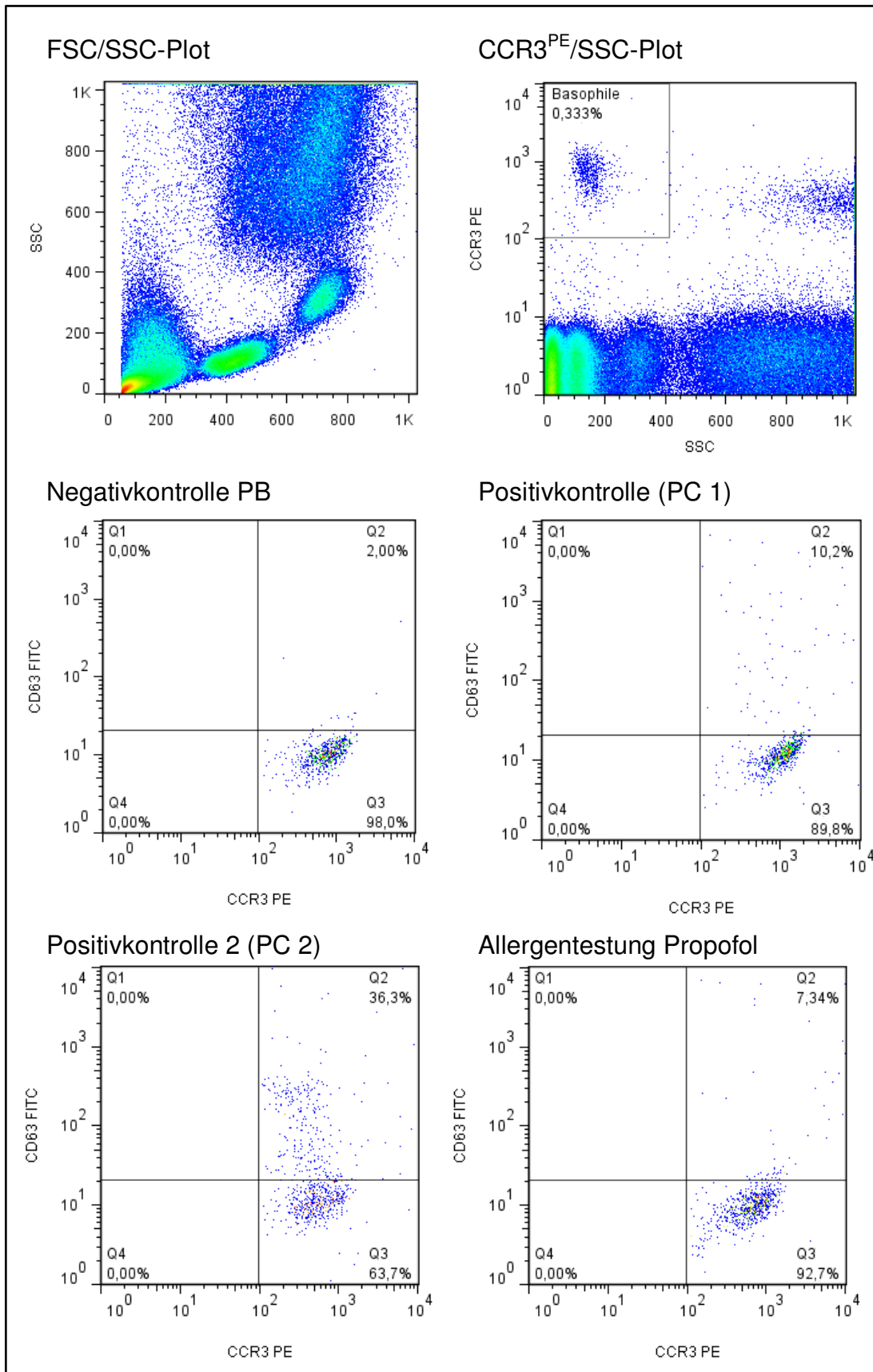


Abbildung 18: Basophilenaktivierungstest Patient Nr. 31

## 4 Diskussion

Perioperative Anaphylaxien sind seltene, aber potentiell lebensbedrohliche Ereignisse. Opioide und Narkotika stellen zwar seltene Auslöser dar, gehören aufgrund ihres häufigen Einsatzes jedoch fast immer zu den verdächtigen Substanzen. Zur Vermeidung erneuter lebensbedrohlicher Zustände ist die Identifikation der auslösenden Substanz essentiell. Hauttests stellen diesbezüglich ein wichtiges diagnostisches Mittel dar, da keine standardisierten Labortests für die in dieser Studie verwendeten Medikamente verfügbar sind und eine Provokation nur unter besonderen Sicherheitsmaßnahmen (Monitoring, anästhesiologische Betreuung, ggf. Intubation) durchführbar wäre. Aufgrund der Vermutung, dass bestimmte Medikamente zu falsch-positiven Ergebnissen in Hauttestungen führen können, wurden in dieser Pilotstudie einige Medikamente verschiedener Substanzklassen getestet, welche häufig während Allgemeinanästhesien eingesetzt werden (Fentanyl und Propofol), sowie jeweils ein weiteres Medikament der entsprechenden Substanzklassen (Opiat Morphin und Thiopental als Vertreter der Injektionsnarkotika). Zum Zeitpunkt der Versuchsdurchführung (Oktober 2014 bis Mai 2015) existierte keine vergleichbare Studie, die die Verträglichkeit der getesteten Medikamente *in vivo* (Provokation) nachgewiesen hatte.

Bei den für diese Studie getesteten Probanden gab es im Vorfeld keinen Hinweis auf eine Allergie gegenüber eines der während einer Narkose verwendeten Medikamente (Einschlusskriterium). Die Auswertung der Operationsprotokolle und Tryptasewerte ergab keinen Hinweis auf das Vorliegen einer anaphylaktischen Reaktion als Zeichen einer möglichen Überempfindlichkeit auf die untersuchten Arzneimittel. Es wurde bei allen Patienten ein Abfall der Blutdruckwerte, zum Teil auch auf systolische Werte von 80 oder 90 mmHg, dokumentiert, sodass zum Teil blutdruckstabilisierend Katecholamine eingesetzt wurden (vgl. auch Kapitel 3.4.2 „Klinische Hinweise auf Anaphylaxie“). Da aber im Rahmen von Allgemeinanästhesien ein Blutdruckabfall beispielsweise durch das bei den Patienten in dieser Studie verwendete Propofol eine bekannte pharmakologische Nebenwirkung ist (sowohl diastolisch als auch systolisch nimmt der Blutdruck unter

Propofol-Einfluss um 25-40% ab; Tonner und Hein 2011) und im Anschluss stets stabile Blutdruckverhältnisse ohne weitere Blutdruckabfälle und nach Ende der Operationen wieder Anstiege des Blutdrucks aufgezeichnet wurden, wird in allen Fällen von nicht allergisch bedingten Medikamentennebenwirkungen ausgegangen. Hierfür sprechen ebenfalls die unauffälligen Tryptasewerte, die bei allen Patienten nachgewiesen wurden. Zusätzlich wurden keine weiteren Zeichen einer Anaphylaxie (Sättigungsabfall oder typische Hauterscheinungen) festgestellt, weshalb die Einschätzung als pharmakologische Medikamentennebenwirkung bekräftigt wurde. Im Endeffekt wurden somit alle Patienten als nicht allergisch gegenüber den in der Narkose eingesetzten Arzneimitteln (alle Patienten erhielten sowohl Fentanyl als auch Propofol während der Narkose) klassifiziert. Somit waren potentielle positive Hauttestergebnisse als falsch positive Ergebnisse zu interpretieren.

Während der Operationen ist bei mehr als der Hälfte der Patienten Dexamethason intravenös verabreicht worden. Da alle Patienten eine positive Positivkontrolle mit Histamin zeigten sowie eine positive Reaktion in der Morphintestung und damit die Mastzellreagibilität nachgewiesen worden war, ließen sich die negativen Testergebnisse als richtig negative Ergebnisse trotz Therapie mit Glucocorticoiden einordnen.

Für die Medikamente Fentanyl, Propofol und Thiopental konnte bei dem hier untersuchten nicht-allergischen Patientenkollektiv eine hohe Spezifität der Hauttests mit richtig negativen Testergebnissen dargelegt werden (entgegen der ursprünglichen Vermutung, dass Propofol und Thiopental aufgrund von histaminfreisetzenden Eigenschaften falsch positive Ergebnisse provozieren können). Dies galt auch für die Atopiker. Für das Opiat Morphin wurden die zuvor vermuteten falsch positiven Hauttestergebnisse bestätigt.

#### **4.1 Hauttestung**

Bei der Hauttestung handelt es sich um einen gut etablierten Test, der im Rahmen der Diagnostik von IgE-vermittelten Reaktionen auf Arzneimittel den Goldstandard darstellt (Dewachter et al. 2009). Die Bewertung der Hauttests

und das Ablesen der Hauttestergebnisse erfolgt durch die metrische Auswertung gut nachvollziehbar, bedarf aber auch einer guten Einarbeitung des Testers. Beispielsweise fiel bei der Propofol-Testung auf, dass einige Patienten im ICT eine vorübergehende Rötung und ein Gefühl von Brennen beschrieben, welche schnell wieder vorübergingen. Diese könnten zu einer positiven Bewertung des Hauttests verleiten, waren aber im Endeffekt irritativer Natur und nach der vorgegebenen Ablesezeit von 15 Minuten bereits wieder verschwunden und wurden somit auch als negativ bewertet. Zusätzlich kann es schwierig sein, eine sich entwickelnde Quaddel von dem zuvor intracutan applizierten Medikamentendepot zu unterscheiden. In der Literatur wird empfohlen eine Reaktion als positiv zu bewerten, wenn die Quaddel größer oder gleich 5 mm ist oder aber ab dem doppelten Depotdurchmesser (Ruëff et al. 2010). Da der Durchmesser des Depots 2 - 3 mm groß sein sollte, wurde die Positivbewertung der Quaddel in dieser Studie mit 5 mm Quaddeldurchmesser im Sinne der Prüfung potentiell falsch-positiver Reaktionen eher konservativ gehalten. Da die Hauttestungen von mir nach entsprechender Einweisung und Einarbeitung selber durchgeführt wurden, gab es hier keine von verschiedenen Testern abhängigen interindividuellen Unterschiede.

Eine weitere Schwierigkeit der Hauttests besteht darin, dass für die getesteten Medikamente keine normierten Extrakte (Standardlösungen) verfügbar sind, sondern eigenständig hergestellt werden müssen. Orientierung bieten diesbezüglich Empfehlungen (wie in dieser Studie von dem *European Network for Drug Allergy (ENDA) of the European Academy of Allergy and clinical Immunology*), die ihrerseits nicht auf großen Studien beruhen, was wiederum die Bedeutung derartiger Untersuchungen einschließlich von Pilotstudien wie dieser unterstreicht.

#### **4.1.1 Morphin**

In der Morphin-Hauttestung zeigte sich, dass alle Patienten im Pricktest oder ICT eine positive Reaktion aufwiesen. Es ist bekannt, dass Morphin zu unspezifischer Mastzellaktivierung führen kann. So wurde bereits durch

Grosman (1981) die Histaminausschüttung nach Morphingabe in isolierten Rattenmastzellen nachgewiesen. Auch in einer neueren Studie von Navinés-Ferrer et al. (2018) wurde eine Mastzelldegranulation (LAD2-Mastzelllinie) nachgewiesen. Genauer wird in dieser Studie der *Mas-related G-protein coupled receptor member X2* (MRGPRX2)-Rezeptor als mutmaßlich verantwortlicher Rezeptor für diese Degranulation von Mastzellen benannt, da Mastzellen, bei denen dieser Rezeptor inhibiert wurde, keine Degranulation unter Morhpineinfluss zeigten. In Bezug auf diese Studie ist also im Umkehrschluss davon auszugehen, dass bei allen getesteten Patienten eine ausreichende Mastzellreagibilität vorhanden war und Morphin somit als weitere Positivkontrolle fungierte. Gleichzeitig ist anzumerken, dass eine IgE-vermittelte Reaktion in den Hauttests nicht auszuschließen ist, da sie klinisch nicht von einer direkten Histaminfreisetzung zu unterscheiden ist. Bei keinem der getesteten Patienten war jedoch eine Morphinallergie bekannt und es ist gleichzeitig unwahrscheinlich, dass alle Probanden Morphinallergiker waren.

Bei genauerem Betrachten der Ergebnisse fällt allerdings auf, dass einige Patienten (9 von insgesamt 33 Patienten) trotz einer Morphin-Konzentration von 20 mg/ml nicht bereits im Pricktest, sondern erst im ICT eine Quaddel bildeten. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der erstmaligen Reaktion im Pricktest oder ICT und dem Geschlecht ( $p = 0,232$ ), der Anzahl bisheriger OPs in Allgemeinanästhesie ( $p = 0,846$ ) oder einem positiven Atopiestatus ( $p = 0,051$ ) bzw. tatsächlichem Vorliegen einer atopischen Erkrankung ( $p = 0,391$ ) nachgewiesen werden. Auch die intraoperative Gabe von Dexamethason hatte keinen Einfluss darauf, ob die Patienten bereits im Pricktest reagierten oder erst im ICT ( $p = 0,29$ ). Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Reaktionsschwellen könnte die individuelle Dichte der vorliegenden Mastzellen in der Haut der verschiedenen Probanden sein. Es ist denkbar, dass solche Patienten mit vielen Mastzellen in der Haut schneller reagieren als andere. So ist beispielsweise bei chronischer Urtikaria die Anzahl MRGPRX2-positiver Mastzellen erhöht (Fujisawa et al. 2014). Denkbar ist auch, dass unterschiedliche Subtypen des zuvor benannten MRGPRX2-Rezeptors existieren, welche zu unterschiedlich starken Reaktionen führen können.

Zum Beispiel könnte bei den Probanden mit positiver Reaktion im Pricktest eine Rezeptorvariante vorliegen, deren Affinität im Vergleich höher ausfällt (Navinés-Ferrer et al. 2018). Weitere Möglichkeiten könnten andere Formen der Histaminfreisetzung oder additive Effekte verschiedener Mechanismen sein.

Abgesehen davon, dass Geschlecht, Anzahl vorheriger Operationen in Allgemeinanästhesie und (positiver) Atopiestatus keinen eindeutigen Einfluss darauf haben, ob ein Patient schon im Pricktest oder erst im ICT auf Morphin reagiert, konnte entsprechend auch kein Einfluss eben dieser Faktoren auf die Größe der sich im Hauttest ergebenden Hautquaddeln festgestellt werden. Diese Befunde decken sich mit jenen einer Studie von Nasser und Ewan aus dem Jahr 2001. In dieser Studie wurden Hautpricktests von acht nachgewiesenen Opiat-sensitiven Patienten mit den Pricktests von 100 gesunden Kontrollprobanden, von denen 47 in der Vergangenheit bereits problemlos Opiate vertragen hatten, in Dosierungen von 10 mg/ml bis zu einer Verdünnung von 1/100 verglichen. ICT wurden jedoch nicht durchgeführt. Als Ergebnis zeigte sich, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Pricktests der Opiat-sensitiven Gruppe und der Kontrollgruppe (mit 47 definitiv Opiat-toleranten Probanden) gab. Auch hinsichtlich der Quaddelgröße konnten zwischen den Gruppen keine Unterschiede ausgemacht werden. Dementsprechend ist davon auszugehen, dass der Mechanismus der Histaminfreisetzung (IgE-abhängig oder –unabhängig) keinen Einfluss auf die Quaddelgröße im Hauttest hat. Ein IgE-vermittelter Mechanismus lässt sich also nicht durch den Quaddelumfang von einer nicht-IgE- bzw. nicht-immunologisch-vermittelten Reaktion unterscheiden.

Des Weiteren konnte kein Atopie-abhängiger Einfluss auf die Quaddelgröße nachgewiesen werden (Nasser und Ewan 2001). Wenn man innerhalb der Studie von Nasser et Ewan die Ergebnisse genauer betrachtet, fällt auf, dass sowohl die Opiat-sensitiven Patienten als auch die Probanden der Kontrollgruppe erst ab einer Pricktest-Konzentration zwischen 1 mg/ml und 10 mg/ml reagierten. So muss bei vier der acht Opiat-sensitiven Patienten der Pricktest bei der Konzentration 1 mg/ml als positiv betrachtet werden, bei

der Konzentration von 10 mg/ml sind es bereits sieben der acht Patienten. Bei sechs der acht Patienten wird in der Studie explizit Morphin als auslösendes Medikament benannt. Drei dieser sechs Morphin-sensitiven Patienten zeigten die positive Reaktion bei einer Pricktestkonzentration von 1 mg/ml, bei der Konzentration 10 mg/ml konnte bei allen sechs Morphin-sensitiven Patienten eine positive Hauttestreaktion abgelesen werden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass erst die Testkonzentration von 10 mg/ml (ähnlich der in dieser Arbeit gewählten Testkonzentration von 20 mg/ml) sensitiv genug ist, eine mögliche Morphin-Allergie nachzuweisen. Unklar bleibt allerdings weiterhin, ob die positive Testreaktion nun auf einen IgE-abhängigen Mechanismus zurückzuführen ist oder durch die bekannte histaminliberierende Wirkung des Morphins zustande gekommen ist, da auch das nicht allergische Kontrollkollektiv in besagter Dosierung positive Hauttestreaktionen zeigte (sowohl bei Nasser und Ewan als auch in dieser Arbeit). Im Endeffekt ergibt sich somit eine Diskrepanz aus der bei Brockow et al. (2013) empfohlenen nicht irritativen maximalen Testdosierung (vgl. Kapitel 1.5.1 „Hauttests“, Tab. 2) von 1 mg/ml und der zumindest bei einzelnen Patienten mit Morphin-Hypersensitivität erst bei 10 mg/ml ausreichend hohen Dosis für ein positives Pricktestergebnis. Aus dieser Tatsache kann nur die Konsequenz gezogen werden, dass Hauttests zum Nachweis von Morphin-Allergien keine verlässlichen Ergebnisse bzw. Befundinterpretationen erlauben (Nasser und Ewan 2000; Nel und Eren 2011).

Insgesamt legen die Ergebnisse dieser Pilotstudie in Einklang mit der Literatur also nahe, dass die Spezifität der Hauttests für das Opiat Morphin sehr gering ist und die Hauttestung im Falle der Frage nach einer Morphin-Hypersensitivität nicht aussagekräftig ist.

#### **4.1.2 Fentanyl**

Es konnten in den durchgeführten Hauttestungen bei dem nicht-allergischen Patientenkollektiv (alle Patienten hatten in der OP Fentanyl erhalten und vertragen) in der gewählten, in der Literatur empfohlenen nicht-irritativen

Dosierung von 0,05 mg/ml im Pricktest bzw. 0,005 mg/ml im ICT (vgl. Tab. 2 – 4) keine (falsch) positiven Ergebnisse festgestellt werden. Für Fentanyl sind im Gegensatz zum Opiat Morphin keine direkt histaminfreisetzenden Eigenschaften bekannt (Tonner und Hein 2011)(Baldo und Pham 2012). Dass Fentanyl im Gegensatz zum Morphin kein Histamin freisetzt, erklärt sich, trotz Zugehörigkeit beider Substanzen zu den Opioiden, aus dem strukturellen Aufbau der Medikamente. Während Morphin zu den natürlichen Opioiden (Phenanthrene) gehört, zählt Fentanyl zu den vollsynthetischen Opioiden (Phenylpiperidine), welche nicht mit den natürlichen Opioiden verwandt sind (Swerts et al. 2014). Zusätzlich konnten bisher keine Kreuzreaktionen zwischen den Opioid-Subtypen nachgewiesen werden (Ebo et al. 2007)(Mertes et al. 2016), was erklärt, dass bei Morphin falsch positive Ergebnisse vorkommen, bei Fentanyl jedoch nicht.

Die Ergebnisse der in dieser Arbeit durchgeführten Tests mit Fentanyl werden durch Angaben aus der Literatur gestützt (vgl. Tab. 9). Da Fentanyl im Rahmen perioperativer Anaphylaxien selten der verantwortliche Auslöser zu sein scheint (0,003% laut einer französischen Studie; Swerts et al. 2014) finden sich allerdings nur wenige Vergleichsbeispiele. 1986 berichteten Bennet et al. von einer positiven Hauttestung auf Fentanyl nach intraoperativer Anaphylaxie, während alle übrigen während der Narkose applizierten Medikamente negativ getestet wurden. Zusätzlich wurden in gleicher Dosierung (0,05 mg/ml als höchste Testkonzentration) fünf gesunde Kontrollprobanden überprüft, bei denen keine Reaktion festgestellt wurde. Des Weiteren führten Bennet et al. eine Gruppe von 30 gesunden Probanden an, welche 1984 durch M. M. Fisher auf Fentanylcitrat (500 ng/ml) getestet wurden. Auch hier waren alle Tests negativ ausgefallen. Falsch positive Ergebnisse tauchten also auch hier nicht auf. Einschränkend ist jedoch zu sagen, dass nicht ganz klar wird, ob die Testungen als Prick- oder ICT durchgeführt wurden, da von beiden Verfahren die Rede ist. Die positive Hautreaktion (mit einer Größe von 5 mm) trat bereits bei einer Konzentration von 0,5 ng/ml (0,0005 mg/ml) auf, sodass eine Intradermaltestung vermutet werden kann.

Ferner wurden mehrere positive Hauttestergebnisse bei Verdacht auf Fentanyl-induzierter Anaphylaxie dokumentiert. 2019 berichteten Teshigawara et al. von einem zwei Monate alten Neugeborenen, welches im Rahmen einer Operation eine anaphylaktische Reaktion erlitten hatte. Hier konnte im ICT eine positive Reaktion auf Fentanyl festgestellt werden (die verwendete Konzentration von 0,005 mg/ml entsprach der maximalen Konzentration im ICT in der vorliegenden Arbeit, vgl. Tab. 4), bei ansonsten unauffällig getesteten weiteren intraoperativ eingesetzten Medikamenten. Da im Anschluss eine komplikationslose Narkose unter Vermeidung von Fentanyl erfolgte, wurde von Fentanyl als auslösendem Agens ausgegangen, wobei der Weg einer vorherigen Sensibilisierung nicht nachvollzogen werden konnte (Teshigawara et al. 2019). Auch Cummings und Arnaut sowie Tomar et al. beschrieben 2007 bzw. 2012 jeweils einen Fall von positiven Scratchtest bzw. ICT auf Fentanyl nach intraoperativer Anaphylaxie. Zusätzlich wurde in beiden Fällen Succinylcholin positiv getestet. Da dieses jedoch während der Narkose nicht verwendet wurde, war Fentanyl der wahrscheinliche Auslöser der Anaphylaxien (Cummings und Arnaut 2007)(Tomar et al. 2012). Die zusätzlich positive Succinylcholin-Reaktion könnte auf einer Kreuzreaktivität zwischen Fentanyl und Muskelrelaxantien beruhen (Fentanyl besitzt eine tertiäre Stickstoffgruppe, weshalb eine Kreuzreaktivität zu Muskelrelaxantien diskutiert wird, Swerts et al. 2014). Es kann also von richtig positiven Testergebnissen ausgegangen werden, wobei in beiden Fällen unklar ist, bei welcher Konzentration die positiven Reaktionen auftraten. Bei Tomar et al. wird aber erwähnt, dass die Testung nach Empfehlung von Mertes et al. (2005) ablief und somit der maximalen Testdosierung der vorliegenden Arbeit entsprach.

Neben richtig positiven Testergebnissen sind in der Literatur jedoch auch falsch negative Hauttestungen auf Fentanyl dokumentiert. 2020 – und damit nach Durchführung dieser Arbeit - publizierten Tornero Molina et al. eine Studie, in der 29 Patienten mit perioperativen Anaphylaxien zwischen November 2008 und Dezember 2018 kutan getestet wurden (Testkonzentrationen wurden entsprechend der Empfehlung des ENDA verwendet und sind damit mit den Testungen der vorliegenden Studie vergleichbar), um prädiktive Werte berechnen zu können. Als Goldstandard

zur Diagnosesicherung erfolgten Provokationstestungen mit den intraoperativ verabreichten Medikamenten. In dieser Studie konnte durch eine Expositionstestung bei einem Patienten Fentanyl als Auslöser der Anaphylaxie nachgewiesen werden. Die folgende Hauttestung (Pricktest mit einer Konzentration von 0,05 mg/ml und ICT mit einer maximalen Konzentration von 0,005 mg/ml) war jedoch negativ und ist damit als falsch negativ zu bewerten. Gleichzeitig zeigten 22 weitere Patienten, bei denen Fentanyl in der Expositionstestung als Auslöser der Anaphylaxie ausgeschlossen werden konnte, negative Testreaktionen im Hauttest (Tornero Molina et al. 2020), was für eine hohe Spezifität der Hauttestung in der hier gebräuchlichen Testkonzentration spricht und sich wiederum mit den Ergebnissen dieser Arbeit deckt.

Des Weiteren beschrieben Makazu et al. 2012 in einem *case report* negative Ergebnisse im Pricktest und ICT mit Fentanyl (Konzentration unklar) bei einem Patienten, der zweimal nach Fentanylinjektionen kreislaufinstabil wurde und bei dem deshalb klinisch eine anaphylaktische Reaktion auf Fentanyl vermutet wurde. Das Hauttestergebnis wäre dementsprechend ebenso als falsch negativ anzunehmen.

Abschließend belegen die Ergebnisse der vorliegenden Pilotstudie in Übereinstimmung mit der Literatur, dass Fentanyl in den in dieser Studie verwendeten Konzentrationen keine falsch positiven Ergebnisse im Hauttest provoziert und dementsprechend eine gute Spezifität vorliegt.

#### **4.1.3 Propofol**

In der vorliegenden Arbeit wurden keine falsch positiven Testergebnisse in der Hauttestung mit Propofol festgestellt. Werden die Ergebnisse zur Propofoltestung mit Daten in der Literatur verglichen, zeigt sich, dass auch hier bisher keine falsch positiven Ergebnisse beschrieben wurden. Asserhøj et al. (2016) testeten im Rahmen einer Studie zum Zusammenhang zwischen Propofol-Allergie und bekannter Allergie gegen Ei bzw. Soja oder Erdnüsse 153 Patienten, welche eine perioperative Anaphylaxie erlebt und während der Anästhesie Propofol erhalten hatten. Es erfolgten neben Hauttests

(Pricktest mit Konzentration von 10mg/ml und ICT mit maximaler Konzentration von 1 mg/ml) zusätzlich IgE-Bestimmungen, Tryptasebestimmungen und bei 133 Patienten eine intravenöse Provokationstestung (maximale Dosierung 10 mg). Es konnte mittels der Provokation bei vier Patienten Propofol als auslösendes Agens detektiert werden. Nur ein Patient zeigte allerdings ein positives Ergebnis im Hauttest, während alle übrigen Patienten negative Befunde aufwiesen. Es gab also keine falsch positiven Ergebnisse, jedoch drei falsch negative Ergebnisse (Asserhøj et al. 2016). Es stellt sich hiernach die Frage, weshalb nur ein Patient eine positive Hauttestung zeigte. Eine mögliche Erklärung, die zu prüfen wäre, ist, dass die gewählte Dosierung zu niedrig war. Eine weitere mögliche Erklärung ist, dass im Hauttest eventuell nur IgE-vermittelte Reaktionen nachgewiesen werden können und die drei Patienten mit negativer Hauttestung eine nicht-IgE-vermittelte bzw. nicht-immunologisch-vermittelte anaphylaktische Reaktion auf Propofol erlitten hatten. Diese These wird dadurch unterstützt, dass nur bei dem Patienten mit positivem Hauttest auch eine erhöhte Tryptase als möglicher Hinweis auf eine IgE-vermittelte Reaktion gemessen werden konnte (IgE-vermittelte Anaphylaxien führen zu schwereren generalisierten Verläufen mit Erhöhung der Tryptase, während nicht IgE-vermittelte Reaktionen häufiger isolierte Symptome der Haut zeigen, zuweilen ohne Erhöhung der Tryptase; Navinés-Ferrer et al. 2018; Mertes et al. 2003). Zwar unterscheidet die Serumtryptase nicht zwischen immunologischer und nicht-immunologischer Ursache und kann dementsprechend nicht den Mechanismus nachweisen, bei nicht-immunologischer Ursache ist die Erhöhung der Tryptase aber weniger weit verbreitet und weniger ausgeprägt (Ebo et al. 2007). Zusätzlich haben Stellato et al. (1991) festgestellt, dass Propofol Histamin aus humanen Mastzellen freisetzen kann, diese Freisetzung aber in unterschiedlichen Geweben unterschiedlich stark ausfällt. So wird Histamin aus Mastzellen aus Lungengewebe freigesetzt, jedoch nicht oder weniger aus Haut- oder Herzmastzellen (Stellato et al. 1991). Es ist daher durchaus möglich, dass während einer Operation eine anaphylaktische Reaktion aufgrund einer unspezifischen Histaminausschüttung auftritt (beispielsweise Bronchokonstriktion), jedoch im Hauttest keine Reaktion nachweisbar ist.

Außerdem ist es erwähnenswert, dass Navinés-Ferrer et al. in ihrer Studie keine Mastzelldegranulation durch Propofol nachweisen konnten (Navinés-Ferrer et al. 2018). Während wie schon beschrieben beim Morphin der MRGPRX2-Rezeptor für die Histaminfreisetzung aus Mastzellen verantwortlich ist, scheint beim Propofol zumindest ein anderer Mechanismus zur Histaminfreisetzung aus Mastzellen vorzuliegen als es beim Morphin der Fall ist.

Ein ähnliches Ergebnis wie bei Asserhøj et al. zeigte die Studie von Tornero Molina et al. (2020), welche bereits im Zusammenhang mit der Hauttestung auf Fentanyl (s. Kapitel 4.1.2 „Hauttestung Fentanyl“) zitiert wurde. Hier wurde unter 28 mit Propofol provozierten Patienten genau eine anaphylaktische Reaktion nachgewiesen. Der Hauttest auf Propofol bei diesem Patienten (Konzentration im Pricktest: 10 mg/ml, Konzentration im ICT 1 mg/ml) war aber negativ, sodass er als falsch negativ zu bewerten war. Gleichzeitig unterstreicht die Tatsache, dass die 27 Patienten mit unauffälliger Propofol-Provokation keine Reaktion im Hauttest zeigten, die gute Spezifität der Hauttestung, was sich wiederum mit den Ergebnissen von der vorliegenden Arbeit deckt.

Des Weiteren wurden in einer älteren Studie von Laxenaire et al. (1992) 13 Patienten, bei denen eine anaphylaktische Reaktion dokumentiert und Propofol als das alleinige auslösende Agens angenommen wurde, Hauttests (Pricktestung mit Konzentration von 1mg/ml und ICT mit maximaler Konzentration von 0,1 mg/ml) mit Propofol durchgeführt. Zusätzlich wurden in experimentellen Assays spezifische IgE-Antikörper der intraoperativ verabreichten Medikamente bestimmt und als Vergleichsgruppe 100 gesunde Kontrollpersonen, die eine Propofolgabe vertragen hatten, mit Hauttests überprüft (Laxenaire et al. 1992). Hier war ebenfalls festzustellen, dass es bei den Kontrollpersonen keine falsch positiven Ergebnisse gab, da alle negative Hauttests aufwiesen. Die maximale Testkonzentration war allerdings mit 0,1 mg/ml um eine Zehnerpotenz niedriger als in der Testung der vorliegenden Arbeit und der ICT wurde erst ab einem Durchmesser von  $\geq 10$  mm positiv bewertet, sodass die Vergleichbarkeit mit der Testung der vorliegenden Arbeit nur bedingt möglich ist. Von den 13 Patienten mit

Anaphylaxien zeigten fünf negative Ergebnisse bei acht positiv bewerteten Hauttests. Vorausgesetzt Propofol war tatsächlich das die Anaphylaxien auslösende Arzneimittel, gab es also auch hier falsch negative Ergebnisse. Einschränkend muss an dieser Stelle allerdings festgestellt werden, dass im Gegensatz zu den Studien von Asserhøj et al. und Tornero Molina et al. keine Provokation zur Bestätigung des Anaphylaxie auslösenden Arzneimittels durchgeführt wurden und Propofol aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs zwischen der Injektion und der anaphylaktischen Reaktion als Anaphylaxie-Auslöser festgelegt wurde, obwohl teils weitere Medikamente (Opiode, Muskelrelaxantien) verabreicht wurden. Zusätzlich bemerken Laxenaire et al., dass keiner der Patienten zuvor mit Propofol in Kontakt gekommen war. Eine (IgE-vermittelte) Typ-I-Reaktion wäre damit aufgrund einer zuvor nicht möglichen Sensibilisierung nicht erklärbar. Laxenaire et al. geben als mögliche Erklärung an, dass das IgE, das sich mit dem Propofol vernetzt hat, spezifische Bindungen für den Phenyl-Nukleus und die Isopropyl-Gruppe hat, welche neben Propofol auch in zahlreichen anderen Medikamenten vorkommen. Neben der bereits zuvor erwähnten nicht-IgE-vermittelten Anaphylaxie durch Propofol kämen also zusätzlich Kreuzreaktionen zwischen Propofol und anderen Medikamenten in Frage.

An der Stelle ist auch auf eine häufig diskutierte Kreuzreaktion bei Soja-/ Ei- und Erdnussallergikern einzugehen. Wie bereits im Material- und Methodenteil erwähnt enthält Propofol raffiniertes Soja-Öl und Hühnerei-Lecithin, sodass die Möglichkeit einer Reaktion bei auf Ei, Soja und Erdnüsse (aufgrund der Kreuzreaktionen zwischen Soja und Erdnüssen) sensibilisierten Individuen diskutiert wurde. Dies ließ sich jedoch in verschiedenen Studien (Asserhøj et al. 2016; Bradley et al. 2008; Gelberg et al. 2019; Ramiréz et al. 2022) nicht nachweisen, sodass Propofol für die genannte (erwachsene) Patientengruppe als sicher und nicht zu meiden angesehen wird (Pfützner und Wulf 2017).

Abschließend ist festzuhalten, dass Propofol trotz histaminfreisetzender Eigenschaften keine falsch-positiven Reaktionen im Hauttest hervorruft und damit bei den in dieser Studie verwendeten Konzentrationen eine gute Spezifität vorliegt. Dieses Ergebnis stimmt mit den *in vivo*-Testungen von

Asserhøj et al. und Tornero Molina et al. überein, welche ebenfalls keine falsch positiven Ergebnisse bei 129 (Asserhøj et al.) bzw. 27 (Tornero Molina et al.) mit Propofol unauffällig provozierten Patienten feststellen konnten.

#### 4.1.4 Thiopental

In der Testung mit Thiopental zeigten sich keine positiven Reaktionen in dem hier untersuchten Patientenkollektiv ohne anamnestisch bekannte Thiopentalallergie, wobei diese bei fehlender Provokation (alle Patienten erhielten Propofol) nicht zu 100 % ausgeschlossen werden kann.

Es gibt keine in der durchgeführten Literaturrecherche auffindbaren Studien, welche sich mit Anaphylaxien unter Thiopental beschäftigen. Jedoch sind über 290 Fallberichte zu anaphylaktischen Reaktionen unter Thiopental-Gabe in der Literatur beschrieben (Mali 2012). Die meisten *Case Reports* wurden allerdings vor 1990 publiziert. Dies ist am ehesten darauf zurückzuführen, dass der Einsatz von Thiopental als Narkotikum im klinischen Alltag durch die Verwendung von Propofol verdrängt wurde, weshalb auch deutlich weniger Reaktionen beobachtet werden (Mertes et al. 2016). Thiopental wurde dennoch in die vorliegende Studie aufgenommen, da es bei Propofol-Unverträglichkeit eine mögliche Alternative darstellt.

In einigen Fallberichten (vgl. Tab. 11) erfolgte die Diagnosefindung durch Hauttests. So beschrieben Currie et al. 1966 einen positiven ICT auf Thiopental (1%) in einer Verdünnung von  $10^{-6}$  (0,00001 mg/ml und damit deutlich geringer als die in dieser Arbeit verwendete minimale Konzentration von 0,025 mg/ml) bei einem Patienten mit intraoperativer Anaphylaxie nach Thiopental-Anästhesie. Eine gleichzeitig getestete Kontrollperson zeigte bei dieser Testung keine Hautreaktion (Currie et al. 1966). Auf die gleiche Weise gingen Westacott et al. (1984) vor. Hier wurde ebenfalls eine positive Hautreaktion im ICT (Konzentration von 0,002 Milimol (mM)/ml, entspricht bei einer molaren Masse von 264,32 g/mol ca. 0,53 mg/ml) beobachtet, sowie ein gesunder Kontrollpatient im Vergleich getestet, bei dem keine Hautreaktion festgestellt werden konnte (Westacott et al. 1984). Gleiches beschreibt Brown T. P. (1975) in seinem Fallbericht. Nach anaphylaktischer

Reaktion eines Patienten nach Thiopentaleinleitung wurde in einem ICT (Thiopental 2,5%; Konzentration des ICT 0,25 mg/ml) ein positives Testergebnis verzeichnet, während bei einem Kontrollpatienten ein negativer Befund festgestellt wurde (Brown 1975). Dolovich et al. (1980) beschreiben einen positiven Pricktest auf Thiopental bei einem Patienten mit einer anaphylaktischen Reaktion während einer Operation (Konzentration 0,42 mg/ml) und einen negativen Test bei einem Kontrollpatienten. Bei allen Fallberichten ist zu erwähnen, dass alle übrigen in den Narkosen verabreichten Medikamente ebenfalls getestet wurden und negative Ergebnisse ergaben.

Des Weiteren veröffentlichten Fisher et al. (1989) eine Sammlung von drei Fallberichten. Dabei hatten drei Patienten eine anaphylaktische Reaktion unter Anästhesie mit Thiopental erlitten. In den folgenden Hauttestungen (Pricktest mit Konzentration von 25 mg/ml und ICT mit Konzentration von 0,25 mg/ml) wurde bei zwei dieser Patienten eine positive Reaktion festgestellt. Eine Patientin zeigte jedoch eine negative Hauttestung. Trotz negativer Hautreaktion entwickelte die besagte Patientin nach der Hauttestung mit Thiopental erneut systemische anaphylaktische Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Ödeme der Augenlider und Lippen), sodass Thiopental als Ursache der Anaphylaxie angenommen und das Hauttestergebnis in diesem Fall als falsch negativ gewertet werden muss. Wie zuvor bei den teils negativen Propofol-Testergebnissen könnte hier ebenfalls ein Unterschied der Hauttestergebnisse je nach Ursache der Anaphylaxie (IgE-vermittelt bzw. nicht-IgE-vermittelt) vermutet werden (auch Thiopental löste in den Versuchen von Stellato et al. (1991) keine Histaminfreisetzung aus Haut-Mastzellen oder Basophilen aus und nur in der höchsten Dosierung in Lungenmastzellen), wobei die Autoren in allen drei Fällen von einer IgE-vermittelten Reaktion ausgehen, da bei allen Patienten ein erhöhtes spezifisches IgE für Thiopental in allerdings experimentellen Messverfahren nachgewiesen werden konnte (Fisher et al. 1989).

Insgesamt ist festzustellen, dass bei allen Fallberichten eine mögliche vorherige Sensibilisierung mit Thiopental durch weitere Thiopental-Narkosen

in der Vorgeschichte denkbar war, sodass bei allen (positiv getesteten) Patienten eine IgE-vermittelte Reaktion als Anaphylaxiegrund möglich ist.

Abschließend lässt sich somit sagen, dass die Hauttestung mit Thiopental in den in dieser Arbeit verwendeten Dosierungen keine falsch positiven Reaktionen erzeugt und damit eine hohe Spezifität aufweist.

#### **4.2 Überblick über die Fälle der Literatur und Einschätzung der Validität der Hauttests**

Für Propofol, Thiopental und Fentanyl konnten die Ergebnisse dieser Arbeit und verschiedener Studien (Tornero Molina et al., Asserhøj et al., Laxenaire et al.) sowie diverser *Case Reports* trotz insgesamt geringer Datenmenge zeigen, dass in den in dieser Arbeit verwendeten Testkonzentrationen falsch positive Ergebnisse kein Problem darstellen und damit eine hohe Spezifität für die Hauttests vorliegt. Gleichzeitig wurde in den genannten Studien deutlich, dass viel mehr falsch negative Hauttestergebnisse auftreten können, und sich damit die Frage stellt, wie gut die Sensitivität der Hauttests (Wahrscheinlichkeit, dass ein Test einen Kranken als krank einstuft; Weiß 2013) ausfällt. Sensitivität und Spezifität (Wahrscheinlichkeit, dass ein Test einen Gesunden als gesund klassifiziert) bestimmen gemeinsam die Validität, die das Kriterium für die Güte eines Testsystems zur Unterscheidung zwischen Kranken und Gesunden darstellt (Weiß 2013). Ergänzend hierzu zeigen der positiv prädiktive und negativ prädiktive Wert die Wahrscheinlichkeiten an, bei einem positiven bzw. negativen Testergebnis tatsächlich erkrankt oder nicht erkrankt zu sein. Berechnen lassen sich diese Werte anhand folgender Formeln mit Hilfe der Kreuztabelle (Tab. 5) aus Kapitel 2.5:

$$\text{Spezifität} = D/(B+D)$$

$$\text{Sensitivität} = A/(A+C)$$

$$\text{Positiv prädiktiver Wert} = A/(A+B)$$

$$\text{Negativ prädiktiver Wert} = D/(C+D)$$

Um einen Eindruck von der Validität der Hauttests zu bekommen, werden im Folgenden die Testergebnisse dieser Arbeit und die der verwendeten *Case Reports* und Studien zusammengetragen um Spezifität, Sensitivität und prädiktive Werte zu berechnen. Dies geschieht in dem Wissen, dass die unterschiedlichen Studien und Fallberichte nicht direkt vergleichbar sind und daher die Aussagekraft nur begrenzt ist (zum Einen aufgrund unterschiedlicher Dosierungen; zum Anderen ist nicht erkennbar, ob die Testungen erst nach einem zeitlichen Abstand von 4-6 Wochen erfolgten, ein kürzer Zeitabstand kann aber theoretisch zu falsch negativen Ergebnissen führen; Nel und Eren 2011). Es soll trotzdem lediglich ein erster (nicht definitiver) Eindruck von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten gewonnen werden. Die Diagnosestellung der anaphylaktischen Reaktion in den Fallberichten wurde nicht infrage gestellt.

Um den Überblick über falsch und richtig positive bzw. negative Ergebnisse zu vereinfachen, wurden Kreuztabellen zu jedem Medikament entworfen, wie sie im Material- und Methodenteil (vgl. Kapitel 2.5 „Statistische Auswertung“ Tab. 5) beschrieben sind (s. Tab. 9 bis 11), und im Anschluss berechnet, welche Werte sich für Spezifität, Sensitivität und prädiktive Werte ergeben würden, und diese in Tab. 12 dargestellt.

**Tabelle 9: Kreuztabelle Fentanyl:** in der Tabelle werden die Patienten aus der eigenen Testung und Beispiele in der Literatur aufgeführt und nach falsch bzw. richtig positiv (Hauttestung<sup>+</sup> und anaphylaktische Reaktion<sup>-</sup> bzw. Hauttest<sup>+</sup> und anaphylaktische Reaktion<sup>+</sup>) und falsch bzw. richtig negativ (Hauttestung<sup>-</sup> und anaphylaktische Reaktion<sup>+</sup> bzw. Hauttestung<sup>-</sup> und anaphylaktische Reaktion<sup>-</sup>) aufgeteilt. In Klammern werden die verwendeten Testkonzentrationen aufgeführt. Bei mit \* versehenen Literaturstellen wurde die Anaphylaxie mittels Provokation bestätigt, ° bedeutet, dass der zeitliche Zusammenhang von Medikamentengabe und anaphylaktischer Reaktion während der Operation sowie negative Hauttests übriger Medikamente genutzt wurden, um Fentanyl als Auslöser der Anaphylaxie festzulegen (bei gleichzeitig positivem Hauttest auf Fentanyl), <sup>3</sup> bedeutet, dass sich ausschließlich auf den zeitlichen Ablauf der Injektionen bezogen wurde.

<u>Fentanyl</u>		<u>anaphylaktische Reaktion</u>	
		<b>+</b>	<b>-</b>
<u>Hauttestung</u>	<b>+</b>	°Tomar et al. (2012): 1 (ICT:0,005 mg/ml) °Bennet et al. (1986): 1 (ICT oder Prick: 0,0005 mg/ml) °Cumming + Arnaut (2007): 1 (Konzentration unbekannt) °Teshigawara et al. (2019): 1 (ICT: 0,005 mg/ml) <b>insgesamt 4</b>	nicht vorhanden
	<b>-</b>	*Tornero Molina et al. (2020): 1 (Prick: 0,05 mg/ml; ICT: 0,005 mg/ml) <sup>3</sup> Makazu et al. (2012): 1 (Konzentration unklar) <b>insgesamt 2</b>	*Tornero Molina et al. (2020): 22 (Prick: 0,05 mg/ml; ICT: 0,005 mg/ml) Eigene Testung: 33 Fisher (1984): 30 (Prick oder ICT: 0,5 mg/ml) Bennet et al. (1986): 5 (Prick oder ICT: 0,05 mg/ml) <b>insgesamt 90</b>

**Tabelle 10: Kreuztabelle Propofol:** wie unter Tab. 9 beschrieben werden Patienten aus der eigenen Testung und in der Literatur beschriebene Fälle in richtig bzw. falsch positive oder negative Fälle eingeteilt. In Klammern stehen die verwendeten Testkonzentrationen. Bei mit \* versehenen Literaturstellen wurde die Anaphylaxie mittels Provokation bestätigt, ° bedeutet, dass der zeitliche Zusammenhang von Medikamentengabe und anaphylaktischer Reaktion während der Operation sowie negative Hauttests übriger Medikamente genutzt wurden, um Propofol als Auslöser der Anaphylaxie festzulegen (bei gleichzeitig positivem Hauttest auf Propofol), <sup>3</sup> bedeutet, dass sich ausschließlich auf den zeitlichen Ablauf der Injektion bezogen wurde.

<u>Propofol</u>		<u>anaphylaktische Reaktion</u>	
		<b>+</b>	<b>-</b>
<u>Hauttestung</u>	<b>+</b>	<sup>3</sup> Laxenaire et al. (1992): 8 (Prick: 1mg/ml; ICT: 0,1 mg/ml)  *Asserhøj et al. (2016): 1 (Prick: 10 mg/ml; ICT: 1 mg/ml)  <b>insgesamt 9</b>	nicht vorhanden
	<b>-</b>	*Tornero Molina et al. (2020): 1 (Prick: 10 mg/ml; ICT: 1 mg/ml)  <sup>3</sup> Laxenaire et al. (1992): 5  *Asserhøj et al. (2016): 3  <b>insgesamt 9</b>	Laxenaire et al. (1992): 100  Eigene Testung: 33  Tornero Molina et al. (2020): 27  Asserhøj et al. (2016): 129  <b>insgesamt 289</b>

**Tabelle 11: Kreuztabelle Thiopental:** wie unter Tab. 9 beschrieben, werden Patienten aus der eigenen Testung und in der Literatur beschriebene Fälle in richtig bzw. falsch positive oder negative Fälle eingeteilt. In Klammern stehen die verwendeten Testkonzentrationen. ° bedeutet, dass der zeitliche Zusammenhang von Medikamentengabe und anaphylaktischer Reaktion während der Operation sowie negative Hauttests übriger Medikamente genutzt wurden, um Thiopental als Auslöser der Anaphylaxie festzulegen (bei gleichzeitig positivem Hauttest auf Thiopental)

		<u>anaphylaktische Reaktion</u>	
		<b>+</b>	<b>-</b>
<u>Hauttestung</u>	<b>+</b>	°Currie et al. (1966): 1 (ICT: 0,00001 mg/ml) °Westacott et al. (1984): 1 (ICT: 0,53 mg/ml) °Dolovich et al. (1980): 1 (Prick: 0,42 mg/ml) °Fisher et al. (1989): 2 (Prick: 25 mg/ml; ICT: 0,25 mg/ml) °Brown (1975): 1 (ICT: 0,25 mg/ml) <b>insgesamt 6</b>	nicht vorhanden
	<b>-</b>	Fisher et al. (1989): 1 (Prick: 25 mg/ml; ICT: 0,25 mg/ml; trotz negativem Testergebnis wurde Thiopental aufgrund einer Kreislaufreaktion bei der Hauttestung als auslösendes Medikament angenommen) <b>insgesamt 1</b>	Eigene Testung: 33 Currie et al. (1966): 1 (ICT: 0,00001 mg/ml) Dolovich et al. (1980): 1 (Prick: 0,42 mg/ml) Westacott et al. (1984): 1 (ICT: 0,53 mg/ml) Brown (1975): 1 (ICT: 0,25 mg/ml) <b>insgesamt 37</b>

**Tabelle 12: Überblick über die Validität der Hauttests**

Medikament	Spezifität	Sensitivität	positiv prädiktiver Wert	negativ prädiktiver Wert
<b>Propofol</b>	100	50	100	97,3
<b>Thiopental</b>	100	85,71	100	97,4
<b>Fentanyl</b>	100	66,67	100	97,82

### 4.3 Basophilenaktivierungstest

Der BAT erfolgte wie zuvor beschrieben (vgl. Kapitel 2.4.2 „Basophilenaktivierungstest“) nach Anleitung der Firma Bühlmann Laboratories AG. Hier ist anzumerken, dass Basophile, vorausgesetzt sie sind keine *non-responder*, im Allgemeinen schnell auf eine Stimulation reagieren, weshalb immer optimale Umgebungsbedingungen (optimale Temperatur und Inkubationszeiten sowie optimale Zusammensetzung des Puffers) notwendig sind. Bereits geringe Temperaturänderungen des Blutes oder der Reagenzien können zu Verfälschungen der Testergebnisse führen (Ebo et al. 2008). So haben Ebo et al. nachgewiesen, dass bereits das Erwärmen des Blutes und der Reagenzien für 15 Minuten bei 37 °C zu einer Hochregulierung von CD63 führt und damit bereits diskrete Protokollabweichungen zu Verfälschungen der Testergebnisse führen können. Als Konsequenz daraus ergibt sich, dass die Tests rasch erfolgen müssen und nur in ausgewählten Zentren durchführbar sind, da ein Versand nicht gut praktikabel wäre.

Wie im Ergebnisteil beschrieben zeigte der BAT des Patienten Nr. 31 (Abb. 18) ein positives Ergebnis auf Propofol, was bedeuten würde, dass eine Propofolgabe bei dem Patienten zu einer Anaphylaxie führen kann. Dies steht im Widerspruch zu den tatsächlichen Beobachtungen. Patient Nr. 31 hat wie auch alle anderen Patienten Propofol während der Anästhesie erhalten (und ist damit faktisch provoziert worden), jedoch keine Anaphylaxie erlebt. Es wurde zwar ein Abfall des Blutdrucks um 35 mmHg nach Einleitung festgestellt, allerdings fiel der Blutdruck nie unter 110 mmHg systolisch und war im weiteren Verlauf stabil. Da es keine weiteren Anaphylaxiezeichen gab und die Tryptasewerte unauffällig waren, wurde der Blutdruckabfall nicht als

anaphylaxieverdächtig eingestuft. Zusätzlich waren die Hauttests negativ, sodass von einem falsch positiven Ergebnis des BAT auszugehen ist. Es stellt sich daher die Frage nach der Spezifität. In Übersichtsarbeiten wurde für den BAT bei Medikamentenallergien eine Sensitivität von ca. 50 % und eine Spezifität von bis zu 93 % angegeben (Hoffmann et al. 2015)(Möbs und Pfützner 2014). Entgegen des Ergebnisses in der vorliegenden Arbeit mit einem falsch positiven Ergebnis sind falsch positive BAT also eher selten. Zu beachten ist dabei aber, dass in dieser Arbeit Propofol getestet wurde und die übrigen Studien vor allem Muskelrelaxantien, Antibiotika, Pyrazolone und nichtsteroidale Antiphlogistika umfassten (Hoffmann et al. 2015)(Hemmings et al. 2018)(Eberlein et al. 2017)(Marraccini et al. 2018). Studien explizit zur Spezifität und Sensitivität des BAT auf Propofol existieren bisher nicht. Lediglich bei Eberlein et al. (2017) und Kim et al. (2016) ist jeweils ein solcher BAT beschrieben. Kim et al. berichten von einem positiven BAT auf Propofol (es wurden jeweils ein BAT sowohl mit CD63 als auch CD203c als Aktivierungsmarker durchgeführt) bei einem Patienten mit anaphylaktischer Reaktion nach Propofol-Gabe und negativer Hauttestung (Pricktest und ICT). Genau entgegengesetzt zeigt sich die Situation bei Eberlein et al. (2017). In dieser Studie wurde ein positiver Pricktest auf Propofol beschrieben bei negativem BAT-Ergebnis (als Aktivierungsmarker wurde CD63 verwendet). Leider wird in der Studie nicht beschrieben, ob Propofol das bei dem Patienten die Anaphylaxie auslösende Medikament war, sodass unklar bleibt, ob der beschriebene BAT richtig oder falsch negativ und der Pricktest dementsprechend richtig oder falsch positiv bewertet wurde.

Hervorzuheben ist jedoch, dass Eberlein et al. als Aktivierungsmarker nur CD63 verwendet haben, während Kim et al. sowohl CD63 als auch CD203c benutzten. Grundsätzlich können beide Marker als Aktivierungsmarker verlässlich verwendet werden, jedoch haben Studien gezeigt, dass bei unterschiedlichen Medikamenten der eine bzw. andere Aktivierungsmarker sensitiver ist (Kim et al. 2016). Als Beispiel hierfür scheint CD203c bei Amoxicillin-Allergie der sensitivere Marker im Vergleich zu CD63 zu sein (Abuaf et al. 2008). Es kann also diskutiert werden, ob eine Propofol-Allergie eher durch CD203c im BAT nachgewiesen werden kann als durch CD68, was den negativen BAT bei Eberlein et al. erklären könnte. Zusätzlich ist bei

Kim et al. der BAT mit CD68 bei einem SI von 2,1 nur knapp als positiv zu bewerten, während der BAT mit CD203c einen SI von 3,5 aufwies, was ebenfalls dafür spricht, dass CD203c sensitiver für Propofol sein könnte. Dies wäre in einer weiteren Studie zu prüfen.

Insgesamt wurde bei Eberlein et al. eine Diskrepanz zwischen der Häufigkeit positiver Hauttests und positiver BAT festgestellt (17 positive Pricktests und 23 positive ICT vs. nur 3 positive BAT). Die Autorin mutmaßt, dass die irritative bzw. histaminliberierende Wirkung der Medikamente, nicht IgE-vermittelte Mechanismen einer Überempfindlichkeit oder die geringe Sensitivität des BAT für die Diskrepanz verantwortlich sein könnten.

Zusammenfassend lässt sich zum BAT feststellen, dass dieser Test nicht als alleiniges Diagnostikum für Medikamentenallergien eingesetzt werden, sondern ein Teil einer umfassenden differenzierten Bewertung sein sollte (Marraccini et al. 2018), als ergänzendes Diagnostikum bei nicht eindeutiger Hauttestung (Hoffmann et al. 2015) oder zum Nachweis des Mechanismus einer anaphylaktischen Reaktion, vor allem wenn ein IgE-vermittelter Mechanismus erwartet wird (Eberlein et al. 2017). So kann die FcεRI-medierte (und damit IgE-vermittelte) Signalübertragung durch Inhibierung mit Phosphoinositid-3-Kinase-Inhibitoren wie Wortmannin nachgewiesen werden (Hoffmann et al. 2015).

Die aufwendige Testdurchführung, erforderliches Vorhandensein von Frischblut, und die nötige Expertise bei der Auswertung schränken einen regelhaften Einsatz allerdings ein.

## 5 Ausblick

Beim Ausblick wird zwischen den drei Medikamenten, die nicht zu falsch positiven Ergebnissen im Hauttest führen (Propofol, Fentanyl und Thiopental), und dem zu falsch positiven Ergebnis führenden Morphin unterschieden.

### 5.1 Morphin

Wenn der Verdacht auf eine allergische Reaktion auf Morphin besteht, ist eine Hauttestung in der in dieser Arbeit verwendeten Konzentration nicht aussagekräftig. In Hinblick auf die Studie von Nasser et Ewan wäre aber auch die Testung in der von Brockow et al. (vgl. Kapitel 1.5.1 „Hauttests“, Tab. 2) als nicht irritativ angegebenen Testdosis von maximal 1 mg/ml nicht unbedingt zielführend, da bei Nasser und Ewan auch die Opiat-sensitiven Patienten erst ab einer Konzentration zwischen 1 mg/ml und 10 mg/ml eine positive Hauttestreaktion im Pricktest zeigten (genau wie das nicht-sensitive Patientenkollektiv in der besagten Studie und in dieser Arbeit). Eine Differenzierung zwischen irritativem (und damit falsch positivem) Testergebnis und ggf. IgE-vermittelter Hauttestreaktion wäre schlichtweg nicht möglich. Als Schlussfolgerung können Hauttests zur Diagnostik einer Morphin-Sensitivierung nicht zuverlässig eingesetzt werden. In diesem Falle ist vielmehr dann an eine Provokationstestung zu denken, insbesondere da bisher keine standardisierte *in vitro*-Diagnostik zur Verfügung steht (Nel und Eren 2011)(Swerts et al. 2014).

Wenn von einer Provokationstestung abgesehen werden soll, wäre die Messung der Aktivierbarkeit von Basophilen mittels BAT als hilfreiches Diagnostikum denkbar, insbesondere wenn man in Betracht zieht, dass Opiode nicht zu einer unspezifischen Histaminfreisetzung aus Basophilen führen (im Gegensatz zu Mastzellen)(Swerts et al. 2014). Außerdem könnten durch neue Kenntnisse über unterschiedliche Formen oder Expressionsstärke des MRGPRX2-Rezeptors eben dieser ein wichtiger diagnostischer Wert werden, um die Wahrscheinlichkeit einer unerwünschten

Reaktion eines Patienten vorhersagen zu können (Navinés-Ferrer et al. 2018).

## 5.2 Fentanyl, Propofol, Thiopental

Fentanyl, Thiopental und Propofol zeigen in den in dieser Arbeit eingesetzten Testkonzentrationen im Hauttest eine sehr gute Spezifität. Dieses Ergebnis wird durch weitere Studien und *Case Reports* in der Literaturrecherche gestützt. In der Literaturrecherche fielen eher falsch negative Hauttestergebnisse auf, weshalb sich die Frage nach der Sensitivität und im klinischen Alltag nach den prädiktiven Werten stellt, um die Validität von Hauttests besser beurteilen zu können. Zur weiteren Klärung, ob Hauttests zur Diagnosefindung sinnvoll sind und zur genaueren Bestimmung der Sensitivität sowie des positiv prädiktiven Wertes, wäre die Untersuchung erkrankter Probanden mit einem größeren Testumfang und vergleichbarer Testmethode wünschenswert. Erst hiermit ließen sich abschließend Aussagen zur Sensitivität machen und im Anschluss eine *Likelihood Ratio* (LR) bestimmen (positive LR: wie viel wahrscheinlicher ist ein positives Testergebnis bei Krankheit; negative LR: wie viel wahrscheinlicher ist ein negatives Testergebnis bei gesunden Probanden). Es wäre außerdem möglich zu prüfen, ob eine Erhöhung der Testkonzentration zu einer Verbesserung der Sensitivität führen kann und inwiefern diese Erhöhung der Konzentration die Spezifität beeinflussen würde.

Zur tatsächlichen Diagnosestellung scheinen aufgrund der möglicherweise niedrigeren Sensitivität aber weitere Tests wie beispielsweise der BAT oder IgE-Bestimmungen erforderlich zu sein, um in Kombination der unterschiedlichen Testungen eine validere Aussage zur auslösenden Substanz einer Anaphylaxie machen zu können, wenn Provokationstests aufgrund der pharmakologischen Wirkungsprofile vermieden werden sollen. Aus diesem Grund wäre die Entwicklung validierter IgE-Tests für perioperativ eingesetzte Arzneimittel wünschenswert.

Gleichzeitig stellt sich aktuell die Frage, ob bei negativem Hauttestergebnis und weiterhin bestehendem Verdacht nicht doch Provokationstestungen

(unter größtmöglichen Sicherheitsvorkehrungen wie kontinuierlichem Monitoring, Anwesenheit von Anästhesiepersonal, Intubationsbereitschaft, i.v.-Zugang) notwendig sind, damit nicht-IgE-vermittelte bzw. nicht-immunologisch-vermittelte anaphylaktische Reaktionen nicht übersehen werden und so in künftigen Narkosen verhindert werden können (Asserhøj et al. 2016)(Tornero Molina et al. 2020).

## 6 Zusammenfassung

Perioperative Anaphylaxien sind lebensbedrohliche Ereignisse, welche selten auftreten, bei denen jedoch eine hohe Dunkelziffer vermutet wird, da die anaphylaktische Reaktion aufgrund zum Teil ähnlicher dosisabhängiger Nebenwirkungen der verabreichten Medikamente leicht verkannt werden kann. Um erneute lebensbedrohliche Situationen zu vermeiden, ist die Identifikation des verursachenden Medikamentes sehr wichtig. Da im perioperativen Setting mehrere Medikamente gleichzeitig bzw. in kurzen Zeitabständen verabreicht werden, ist die Detektion des für die anaphylaktische Reaktion verantwortlichen Arzneimittels hier besonders schwierig. Umso wichtiger ist es, bei einem Verdacht eine umfangreiche, möglichst aussagekräftige Diagnostik durchführen zu können. Hier stellt die Hauttestung das Mittel der ersten Wahl dar, vor allem da Provokationstestungen als Goldstandard der Allergiediagnostik aufgrund des Wirkmechanismus der Medikamente (beispielsweise Atemdepression bei Narkotika) nicht ohne Weiteres praktikabel sind, sondern z. B. ein anästhesiologisches Monitoring erfordern. Diverse Methoden der *in vitro*-Diagnostik stellen eher die Mittel zweiter Wahl dar, zum einen da sie (im Falle der IgE-Bestimmung) für manche Medikamente nicht zur Verfügung stehen bzw. (im Falle des Basophilenaktivierungstests (BAT)) nicht standardisiert sind und die Durchführung aufwändig ist (es wird Frischblut benötigt, der Versand ist nicht praktikabel, sodass die Durchführung nur in Zentren möglich wäre).

Auch wenn perioperative Anaphylaxien am häufigsten durch Muskelrelaxantien, Antibiotika und Latex verursacht werden, zeigt sich, dass auch Opioide und Hypnotika potentielle Auslöser sein können, zumal Propofol und Fentanyl aufgrund ihres häufigen Einsatzes nahezu immer zu den verdächtigen Substanzen gehören. Gerade, da bei Opiaten, Thiopental und Propofol histaminfreisetzende Eigenschaften bekannt sind, stellt sich die Frage, ob diese Medikamente in Hauttests gehäuft zu falsch positiven Ergebnissen führen.

Aufgrund dessen wurden in dieser Pilotstudie 33 Patienten aus der Klinik für Dermatologie und Allergologie des Universitätsklinikums Marburg im Hauttest (Pricktest und ggf. Intracutantest) getestet. Die Patienten hatten zuvor eine Vollnarkose ohne anaphylaxieverdächtige Zwischenfälle durchlaufen und damit Propofol und Fentanyl nachweislich vertragen. Zum Zeitpunkt der Testung (Oktober 2014 bis Mai 2015) existierte keine vergleichbare Studie mit in-vivo nachgewiesener Verträglichkeit der Testsubstanzen.

Zusätzlich zur Prüfung klinischer Anzeichen wurde der Verlauf der Tryptase bestimmt, um eine intraoperative Anaphylaxie auf eines der während der Operation verabreichten Medikamente ausschließen zu können. Ergänzend wurden die Patienten auf das Vorliegen einer Atopie getestet und anamnestisch Vorerkrankungen und mögliche frühere Operationen in Vollnarkose erfragt, um im Falle positiver Ergebnisse mögliche Einflussfaktoren detektieren zu können. Bei einzelnen Patienten erfolgte außerdem ein Basophilenaktivierungstest mit Propofol.

Die Ergebnisse der Hauttests zeigten, dass Fentanyl, Propofol und Thiopental in den in dieser Arbeit verwendeten Konzentrationen keine falsch positiven Hauttestergebnisse hervorrufen. Für diese drei Medikamente liegt also im Einklang mit der Literatur eine hohe Spezifität der Hauttestung vor. Da in der Literatur bei diesen drei Medikamenten falsch negative Testergebnisse beschrieben sind, sollte perspektivisch die Sensitivität der Tests untersucht werden.

Beim Morphin wiederum führte die Hauttestung bei allen Patienten zu falsch positiven Ergebnissen, bei den meisten bereits in der Pricktestung. Einen statistisch signifikanten Einflussfaktor von Geschlecht, positivem Atopiestatus oder Operationen in der Vorgeschichte darauf, ob die Reaktion im Pricktest oder erst im ICT stattfand, konnte nicht ausgemacht werden. Ebenso konnte kein Einfluss besagter Parameter auf die Quaddelgröße festgestellt werden. Dies und die geringe Spezifität der Morphintestung stimmen mit Erkenntnissen aus der Literatur überein und lassen die Schlussfolgerung zu, dass Hauttests bei Verdacht auf eine allergische Reaktion auf Morphin nicht aussagekräftig sind.

## 7 Summary

Perioperative anaphylaxis is a life-threatening event that occurs rarely but is suspected to be highly underrated as the anaphylactic reaction can easily be unrecognized due to similar dose-dependent side effects of the medication administered throughout anesthesia. In order to avoid further life-threatening situations it is very important to identify the drug causative for anaphylaxis. Since several drugs are administered simultaneously or during a short period of time the identification of the responsible drug is very difficult. This makes it even more important to start substantial diagnostics whether an anaphylactic reaction is suspected. In this regard skin testing is the first choice since drug provocation tests as the gold standard in allergy diagnostic require special precautions like anesthesiological monitoring due to the natural drug effect (e. g. respiratory depression through narcotics). Various methods of *in vitro*-diagnostics tend to be second choice, as they are not available for some drugs (in the case of IgE determination) or because of the lack of standardization (in the case of basophil activation test (BAT)). In addition the implementation of the BAT is difficult as fresh blood is needed and shipping is not practical so specialized centres would be required.

Even though perioperative anaphylaxis is most commonly caused by muscle relaxants, antibiotics, and latex it has been shown that opioids and hypnotics can also be potential triggers. Due to their frequent use they are mostly one of the suspected substances. Since Morphine, Thiopental and Propofol are known to induce histamine release the question arises whether these drugs provoke false positive results in skin tests.

That is why 33 patients from the Department of Dermatology and Allergology of the University Hospital Marburg were skin tested (prick test and intracutaneous test) for this pilot study. The patients had previously undergone general anesthesia without any incidents being suspicious of anaphylaxis, thus the tolerance of the administered drugs (propofol and fentanyl) was proven. At the time of testing (October 2014 to May 2015) there was no comparable study with *in vivo*-proven tolerance of the test substances.

In order to exclude intraoperative anaphylaxis tryptase levels were measured during the operation. In addition, the patients were tested for atopy and asked about their history of previous illnesses and the number of previous operations in order to be able to identify possible influencing factors in case of positive results. A basophil activation test was also performed with propofol in individual patients.

The results of the skin tests showed that fentanyl, propofol and thiopental did not produce false positive results at the concentrations used in this work. In accordance with the literature, there is a high specificity of the skin tests for these three drugs. As some false negative skin test results can be found in the literature, the sensitivity of skin tests needs to be assessed.

Regarding the opiate morphine we see that it leads to false positive results in all patients most frequently already in the skin prick test. No statistically significant factor (gender, atopy status, previous operations) could be identified whether the positive reaction occurred in ICT or already in the skin prick test. Likewise no influence of the mentioned parameters on wheal size could be determined. This and the low specificity of skin tests with morphine are consistent with findings from the literature and show that skin tests can not be used to prove morphine allergy.

## 8 Literaturverzeichnis

Abuaf, N.; Rostane, H.; Rajoely, B.; Gaouar, H.; Autegarden, J. E.; Leynadier, F.; Girot, R. (2008): Comparison of two basophil activation markers CD63 and CD203c in the diagnosis of amoxicillin allergy. In: *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 38 (6), S. 921–928. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.02960.x.

Appel, M. Y.; Nachshon, L.; Elizur, A.; Levy, M. B.; Katz, Y.; Goldberg, M. R. (2018): Evaluation of the basophil activation test and skin prick testing for the diagnosis of sesame food allergy. In: *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 48 (8), S. 1025–1034. DOI: 10.1111/cea.13174.

Asserhøj, L. L.; Mosbech, H.; Krøigaard, M.; Garvey, L. H. (2016): No evidence for contraindications to the use of propofol in adults allergic to egg, soy or peanut. In: *British Journal of Anaesthesia* 116 (1), S. 77–82. DOI: 10.1093/bja/aev360.

Baldo, B. A.; Pham, N. H. (2012): Histamine-releasing and allergenic properties of opioid analgesic drugs. Resolving the two. In: *Anaesthesia and Intensive Care* 40 (2), S. 216–235. DOI: 10.1177/0310057X1204000204.

Belso, N.; Kui, R.; Szegesdi, I.; Kakuja, M.; Kapitany, K.; Kemeny, L.; Bata-Csorgo, Z. (2011): Propofol and fentanyl induced perioperative anaphylaxis. In: *British Journal of Anaesthesia* 106 (2), S. 283–284. DOI: 10.1093/bja/aeq384.

Bennett, M. J.; Anderson, L. K.; McMillan, J. C.; Ebertz, J. M.; Hanifin, J. M.; Hirshmann, C. A. (1986): Anaphylactic reaction during anaesthesia associated with positive intradermal skin test to fentanyl. In: *Canadian Journal of Anaesthesia/ Journal canadien d'anesthesie* 33 (1), S. 75-78. DOI: 10.1007/BF03010913.

Berrío Valencia, Marta Inés (2015): Perioperative anaphylaxis. In: *Brazilian Journal of Anesthesiology* 65 (4), S. 292–297. DOI: 10.1016/j.bjane.2014.09.002.

Biedermann, Tilo (2018): Grundprinzipien von Allergie und Intoleranzreaktionen. In Plewig, Gerd; Ruzicka, Thomas; Kaufmann, Roland; Hertl, Michael; Braun-Falco, Otto (Hg.) (2018): Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. 7., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin: Springer

Bradley, A. E. D.; Tober, K. E. S.; Brown, R. E. (2008): Use of propofol in patients with food allergies. In: *Anaesthesia* 63 (4), S. 439. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2008.05505.x.

Brockow, K.; Garvey, L. H.; Aberer, W.; Atanaskovic-Markovic, M.; Barbaud, A.; Bilo, M. B. et al. (2013): Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. In: *Allergy* 68 (6), S. 702–712. DOI: 10.1111/all.12142.

Brown, Simon G. A.; Stone, Shelley F.; Fatovich, Daniel M.; Burrows, Sally A.; Holdgate, Anna; Celenza, Antonio et al. (2013): Anaphylaxis. Clinical patterns, mediator release, and severity. In: *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 132 (5), 1141-1149.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.06.015.

Brown, T. P. (1975): Thiopentone anaphylaxis--case report. In: *Anaesthesia and Intensive Care* 3 (3), S. 257–259. DOI: 10.1177/0310057X7500300314.

Bühlmann Laboratories AG (2012, 17. August): Flow CAST®. Basophil Activation Test (BAT). Flow Cytometry. Abgerufen am 27.02.2019 unter [https://www.buhlmannlabs.ch/wp-content/uploads/2015/01/FK-CCR-IFU\\_CE\\_120817.pdf](https://www.buhlmannlabs.ch/wp-content/uploads/2015/01/FK-CCR-IFU_CE_120817.pdf)

Chirumbolo, Salvatore; Bjørklund, Geir; Vella, Antonio (2018): Mast cell activation test versus basophil activation test and related competing issues. In: *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, S. 485–496. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.06.020.

Cummings, Kenneth C. 3rd; Arnaut, Katherina (2007): Case report: fentanyl-associated intraoperative anaphylaxis with pulmonary edema. In: *Canadian Journal of Anaesthesia/ Journal canadien d'anesthésie* 54 (4), S. 301–306. DOI: 10.1007/BF03022776.

Currie, T. T.; Whittingham, S.; Ebringer, A.; Peters, J. S. (1966): Severe anaphylactic reaction to thiopentone. Case report. In: *British Medical Journal* 1 (5501), S. 1462–1463. DOI: 10.1136/bmj.1.5501.1462.

Decuyper, I. I.; Mangodt, E. A.; van Gasse, A. L.; Claesen, K.; Uyttebroek, A.; Faber, M. et al. (2017): In Vitro Diagnosis of Immediate Drug Hypersensitivity Anno 2017. Potentials and Limitations. In: *Drugs in R&D* 17 (2), S. 265–278. DOI: 10.1007/s40268-017-0176-x.

Dewachter, Pascale; Mouton-Faivre, Claudie; Emala, Charles W. (2009): Anaphylaxis and anesthesia. Controversies and new insights. In: *Anesthesiology* 111 (5), S. 1141–1150. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181bbd443.

Dewachter, Pascale; Mouton-Faivre, Claudie; Hepner, David L. (2015): Perioperative anaphylaxis: what should be known? In: *Current Allergy and Asthma Reports* 15 (5), S. 21. DOI: 10.1007/s11882-015-0522-4.

Dhami, S.; Panesar, S. S.; Roberts, G.; Muraro, A.; Worm, M.; Bilò, M. B. et al. (2014): Management of anaphylaxis. A systematic review. In: *Allergy* 69 (2), S. 168–175. DOI: 10.1111/all.12318.

Dolovich, J.; Evans, S.; Rosenbloom, D.; Goodacre, R.; Rafajac, F. O. (1980): Anaphylaxis due to thiopental sodium anesthesia. In: *Canadian Medical Association Journal* 123 (4), S. 292–294.

Dong, S. W.; Mertes, P. M.; Petitpain, N.; Hasdenteufel, F.; Malinovsky, J. M. (2012): Hypersensitivity reactions during anesthesia. Results from the ninth French survey (2005-2007). In: *Minerva Anestesiologica* 78 (8), S. 868–878.

Dreborg, Sten (2018): Methodological cutoff of basophil activation test and basophil activation test diagnostic value. In: *The journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice* 6 (3), S. 1089–1090. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.10.038.

Eberlein, Bernadette; Wigand, Sibylle; Lewald, Heidrun; Kochs, Eberhard; Ring, Johannes; Biedermann, Tilo; Darsow, Ulf (2017): Utility of basophil activation testing to assess perioperative anaphylactic reactions in real-world practice. In: *Immunity, Inflammation and Disease* 5 (4), S. 416–420. DOI: 10.1002/iid3.175.

- Ebo, D. G.; Fisher, M. M.; Hagendorens, M. M.; Bridts, C. H.; Stevens, W. J. (2007): Anaphylaxis during anaesthesia. Diagnostic approach. In: *Allergy* 62 (5), S. 471–487. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01347.x.
- Ebo, D. G.; Bridts, C. H.; Hagendorens, M. M.; Aerts, N. E.; Clerck, L. S. de; Stevens, W. J. (2008): Basophil activation test by flow cytometry. Present and future applications in allergology. In: *Cytometry* 74B (4), S. 201–210. DOI: 10.1002/cyto.b.20419.
- Fahmy, N. R. (1981): Hemodynamics, plasma histamine, and catecholamine concentrations during an anaphylactoid reaction to morphine. In: *Anesthesiology* 55 (3), S. 329–331. DOI: 10.1097/0000542-198109000-00028.
- Fisher, M. M. (1981): The diagnosis of acute anaphylactoid reactions to anaesthetic drugs. In: *Anaesthesia and Intensive Care* 9 (3), S. 235–241. DOI: 10.1177/0310057X8100900305.
- Fisher, M. M.; Ross, J. D.; Harle, D. G.; Baldo, B. A. (1989): Anaphylaxis to thiopentone. An unusual outbreak in a single hospital. In: *Anaesthesia and Intensive Care* 17 (3), S. 361–365. DOI: 10.1177/0310057X8901700322.
- Fujisawa, Daisuke; Kashiwakura, Jun-Ichi; Kita, Hirohito; Kikukawa, Yusuke; Fujitani, Yasushi; Sasaki-Sakamoto, Tomomi et al. (2014): Expression of Mas-related gene X2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria. In: *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 134 (3), 622-633.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.05.004.
- Gelberg, Jan; Droguet, Stefan; Bentzer, Peter; Grubb, David (2019): Safety of propofol use in patients allergic to soy or peanut. A retrospective observational cohort study. In: *European Journal of Anaesthesiology* 36 (4), S. 311–312. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000906.
- Gould, Hannah J.; Sutton, Brian J. (2008): IgE in allergy and asthma today. In: *Nature Reviews. Immunology* 8 (3), S. 205–217. DOI: 10.1038/nri2273.
- Grosman, N. (1981): Histamine release from isolated rat mast cells. Effect of morphine and related drugs and their interaction with compound 48/80. In: *Agents and Actions* 11 (3), S. 196–203. DOI: 10.1007/bf01967614.

Hemmings, Oliver; Kwok, Matthew; McKendry, Richard; Santos, Alexandra F. (2018): Basophil Activation Test. Old and New Applications in Allergy. In: *Current Allergy and Asthma Reports* 18 (12), S. 77. DOI: 10.1007/s11882-018-0831-5.

Hoffmann, H. J.; Santos, A. F.; Mayorga, C.; Nopp, A.; Eberlein, B.; Ferrer, M. et al. (2015): The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. In: *Allergy* 70 (11), S. 1393–1405. DOI: 10.1111/all.12698.

Hoffmann, Hans Jürgen; Knol, Edward F.; Ferrer, Martha; Mayorga, Lina; Sabato, Vito; Santos, Alexandra F. et al. (2016): Pros and Cons of Clinical Basophil Testing (BAT). In: *Current Allergy and Asthma Reports* 16 (8), S. 56. DOI: 10.1007/s11882-016-0633-6.

Johansson, S. G. O.; Bieber, Thomas; Dahl, Ronald; Friedmann, Peter S.; Lanier, Bobby Q.; Lockey, Richard F. et al. (2004): Revised nomenclature for allergy for global use. Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. In: *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 113 (5), S. 832–836. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.12.591.

Kim, Suk Yeon; Kim, Joo-Hee; Jang, Young-Sook; Choi, Jeong-Hee; Park, Sunghoon; Hwang, Yong Il et al. (2016): The Basophil Activation Test Is Safe and Useful for Confirming Drug-Induced Anaphylaxis. In: *Allergy Asthma Immunol Res* 8 (6), S. 541. DOI: 10.4168/aair.2016.8.6.541.

Laxenaire, M. C.; Mata-Bermejo, E.; Moneret-Vautrin, D. A.; Gueant, J. L. (1992): Life-threatening anaphylactoid reactions to propofol (Diprivan). In: *Anesthesiology* 77 (2), S. 275–280.

MacGlashan, Donald W. (2013): Basophil activation testing. In: *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 132 (4), S. 777–787. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.06.038.

Mali, Shrikant (2012): Anaphylaxis during the perioperative period. In: *Anesthesia, Essays and Researches* 6 (2), S. 124–133. DOI: 10.4103/0259-1162.108286.

Makazu, Hiroshi; Takahashi, Hidemasa; Suzuki, Takeo (2012): Fentanyl induced intraoperative anaphylactic reaction. In: *Masui. The Japanese Journal of Anesthesiology* 61 (10), S. 1141–1143.

Malinovsky, J-M; Decagny, S.; Wessel, F.; Guilloux, L.; Mertes, P. M. (2008): Systematic follow-up increases incidence of anaphylaxis during adverse reactions in anesthetized patients. In: *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 52 (2), S. 175–181. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2007.01489.x.

Marraccini, Paolo; Pignatti, Patrizia; D Apos Alcamo, Andrea; Salimbeni, Rossana; Consonni, Dario (2018): Basophil Activation Test Application in Drug Hypersensitivity Diagnosis. An Empirical Approach. In: *International Archives of Allergy and Immunology*, S. 1–7. DOI: 10.1159/000490116.

Mertes, Paul Michel; Alla, François; Tréchet, Philippe; Auroy, Yves; Jouglu, Eric (2011): Anaphylaxis during anesthesia in France. An 8-year national survey. In: *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 128 (2), S. 366–373. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.03.003.

Mertes, Paul Michel; Laxenaire, Marie-Claire; Alla, François (2003): Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. In: *Anesthesiology* 99 (3), S. 536–545. DOI: 10.1097/00000542-200309000-00007.

Mertes, Paul Michel; Volcheck, Gerald W.; Garvey, Lene H.; Takazawa, Tonomori; Platt, Peter R.; Guttormsen, Anne B.; Tacquard, Charles (2016): Epidemiology of perioperative anaphylaxis. In: *La Presse Médicale (Paris, France : 1983)* 45 (9), S. 758–767. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.02.024.

Michalska-Krzanowska, Grażyna (2012): Anaphylactic reactions during anaesthesia and the perioperative period. In: *Anaesthesiology Intensive Therapy* 44 (2), S. 104–111.

Möbs, Christian; Pfützner, Wolfgang (2014): Cellular in vitro diagnosis of adverse drug reactions. In: *Allergo Journal International* 23 (5), S. 164–171. DOI: 10.1007/s40629-014-0020-6.

Moneret-Vautrin, D. Anne; Mertes, P. Michel (2010): Anaphylaxis to general anesthetics. In: *Chemical Immunology and Allergy* 95, S. 180–189. DOI: 10.1159/000315951.

Nasser, S. M.; Ewan, P. W. (2001): Opiate-sensitivity. Clinical characteristics and the role of skin prick testing. In: *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 31 (7), S. 1014–1020.

Navinés-Ferrer, Arnau; Serrano-Candelas, Eva; Lafuente, Alberto; Muñoz-Cano, Rosa; Martín, Margarita; Gastaminza, Gabriel (2018): MRGPRX2-mediated mast cell response to drugs used in perioperative procedures and anaesthesia. In: *Scientific Reports* 8 (1), S. 11628. DOI: 10.1038/s41598-018-29965-8.

Nel, Linda; Eren, Efrem (2011): Peri-operative anaphylaxis. In: *British Journal of Clinical Pharmacology* 71 (5), S. 647–658. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.03913.x.

Pfützner, Wolfgang; Brockow, Knut (2018): Perioperative drug reactions - practical recommendations for allergy testing and patient management. In: *Allergo Journal International* 27 (4), S. 126–129. DOI: 10.1007/s40629-018-0071-1.

Pfützner, Wolfgang; Wulf, Hinnerk (2017): Perioperative Anaphylaxie auf Arzneimittel. In: *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 52 (10), S. 704–715. DOI: 10.1055/s-0043-100231.

Ramírez, Carles Espinós; Domingo, Marta Viñas; Font, Anna Peig; Esteller, Paula Gil; Marchuet, Maria José Castillo; Foix, Maria Pilar Saura et al. (2022): Do cross-food allergies to propofol exist? In: *Anesthesia and Pain Medicine* 17 (4), S. 381–385. DOI: 10.17085/apm.22195.

Renz, Harald; Biedermann, Tilo; Bufe, Albrecht; Eberlein, Bernadette; Jappe, Uta et al.: In-vitro-Allergiediagnostik - Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) unter Beteiligung des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) und der Deutschen Dermatologische Gesellschaft (DDG). In: *Allergo J* 2010, zuletzt geprüft am 18.02.2019.

Ring, Johannes; Brockow Knut (2018): Soforttypallergie: Rhinokonjunktivitis, Asthma bronchiale, Anaphylaxie. In: Plewig, Gerd; Ruzicka, Thomas;

Kaufmann, Roland; Hertl, Michael; Braun-Falco, Otto (Hg.) (2018): Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie.7., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin: Springer,

Ring, J.; Messmer, K. (1977): Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. In: *The Lancet* 309 (8009), S. 466–469. DOI: 10.1016/S0140-6736(77)91953-5.

Romano, Antonino; Torres, Maria J.; Castells, Mariana; Sanz, Maria L.; Blanca, Miguel (2011): Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. In: *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 127 (3 Suppl), S67-73. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.047.

Ruëff, Franziska; Bergmann, Karl-Christian; Brockow, Knut; Fuchs, Thomas; Grübel, Armin; Jung, Kirsten et al. (2010): Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) in Abstimmung mit dem Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA), dem Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA). In: *Allergo J* 19 (6), S. 417–418. DOI: 10.1007/BF03370727.

Seifert, Roland (2018): Basiswissen Pharmakologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Stellato, C.; Casolaro, V.; Ciccarelli, A.; Mastronardi, P.; Mazzarella, B.; Marone, G. (1991): General anaesthetics induce only histamine release selectively from human mast cells. In: *British Journal of Anaesthesia* 67 (6), S. 751–758. DOI: 10.1093/bja/67.6.751.

Swerts, S.; van Gasse, A.; Leysen, J.; Faber, M.; Sabato, V.; Bridts, C. H. et al. (2014): Allergy to illicit drugs and narcotics. In: *Clinical and experimental allergy : Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 44 (3), S. 307–318. DOI: 10.1111/cea.12177.

Teshigawara, Ayano; Nishibe, Shinichi; Horie, Saori; Hakone, Masako; Yamaji, Yoshihiro; Akasawa, Akira et al. (2019): Fentanyl-associated anaphylaxis in an infant with tetralogy of Fallot. A case report. In: *JA Clinical Reports* 5 (1), S. 34. DOI: 10.1186/s40981-019-0254-x.

Theissen, J. L.; Zahn, P.; Theissen, U.; Brehler, R. (1995): Allergische und pseudoallergische Reaktionen in der Anästhesie. Teil I. Pathogenese, Risikofaktoren, Substanzen. In: *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS* 30 (1), S. 3–12. DOI: 10.1055/s-2007-996438.

Thermo Fisher Scientific Inc. (2012a): Testprinzip ImmunoCAP Gesamt-IgE. Abgerufen am 09.05.2019 unter <http://www.phadia.com/de/4/Produkte/Tests/ImmunoCAP-Total-IgE/Testprinzip-ImmunoCAP-Total-IgE/>

Thermo Fisher Scientific Inc. (2012b): ImmunoCAP Spezifisches IgE aberufen am 29.01.2020 unter <http://www.phadia.com/de/4/Produkte/Tests/1/>

Thermo Fisher Scientific Inc. (2012c): Testprinzip ImmunoCAP Spezifisches IgE. Abgerufen am 09.05.2019 unter <http://www.phadia.com/de/4/Produkte/Tests/1/Testprinzip-ImmunoCAP-Specific-IgE/>

Thermo Fisher Scientific Inc. (2012d): Testprinzip ImmunoCAP Tryptase. Abgerufen am 09.05.2019 unter <http://www.phadia.com/de/4/Produkte/Tests/ImmunoCAP-Tryptase/Testprinzip-ImmunoCAP-Tryptase/>

Tomar, Gaurav Singh; Tiwari, Akhilesh Kumar; Chawla, Sonali; Mukherjee, A.; Ganguly, S. (2012): Anaphylaxis related to fentanyl citrate. In: *Journal of emergencies, trauma, and shock* 5 (3), S. 257–261. DOI: 10.4103/0974-2700.99703.

Tonner, Peter H.; Hein, Lutz (2011): Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Tornero Molina, P.; Rojas-Perez-Ezquerria, P.; Noguerado-Mellado, B.; Baeza Ochoa de Ocáriz, M. L.; Garrido Sánchez, A.; Alonso Mateos, M.; Zubeldia Ortuño, J. M. (2020): Drug challenge tests with general anesthetics:

Predictive value of skin tests. In: *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology* 30(2), S. 101-107. DOI: 10.18176/jiaci.0402.

Trautmann, A.; Seidl, C.; Stoevesandt, J.; Seitz, C. S. (2016): General anaesthesia-induced anaphylaxis: impact of allergy testing on subsequent anaesthesia. In: *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 46 (1), S. 125–132. DOI: 10.1111/cea.12632.

Treudler, R.; Simon, J. C. (2017): Rare drug allergies. Review on prevalence and test procedures. In: *Allergologie select* 1 (2), S. 160–168. DOI: 10.5414/ALX01578E.

Universität Zürich(2018, 13. August): Datenanalyse mit SPSS. Abgerufen am 06.02.2020 unter [https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse\\_spss.html](https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss.html)

Valent, Peter; Bonadonna, Patrizia; Hartmann, Karin; Broesby-Olsen, Sigurd; Brockow, Knut; Butterfield, Joseph H. et al. (2019): Why the 20% + 2 Tryptase Formula Is a Diagnostic Gold Standard for Severe Systemic Mast Cell Activation and Mast Cell Activation Syndrome. In: *International Archives of Allergy and Immunology* 180 (1), S. 44–51. DOI: 10.1159/000501079.

Weiß, Christel (2013): Basiswissen Medizinische Statistik. 6., überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Imprint: Springer (Springer-Lehrbuch).

Westacott, P.; Ramachandran, P. R.; Jancelewicz, Z. (1984): Anaphylactic reaction to thiopentone: a case report. In: *Canadian Anaesthetists' Society Journal* 31 (4), S. 434–438.

Wittmann, Sigrid; Fröhlich, Dieter; Daniels, Stephen (2002): Characterization of the human fMLP receptor in neutrophils and in *Xenopus* oocytes. In: *British Journal of Pharmacology* 135 (6), S. 1375–1382. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704592.

Wolf, Sara V. (2015): Interaktion und strukturelle Aspekte humaner IgE-Antikörper im Kontext der Allergie. Dissertation, Universität Hamburg. Abgerufen am 09.05.2019 unter <https://ediss.sub.uni-hamburg.de/handle/ediss/6564>

## 9 Anhang

### Datenanalyse mit SPSS

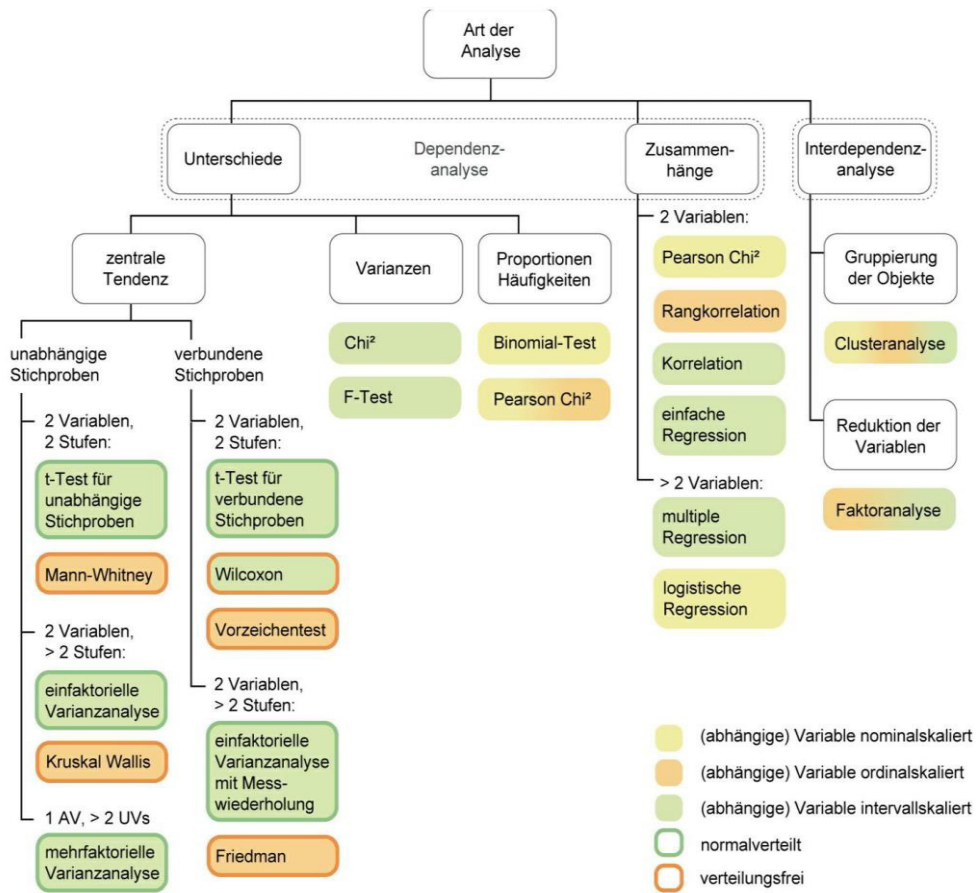


Abbildung 19: Datenanalyse mit SPSS (Universität Zürich, 2018)



Klinik für Dermatologie und Allergologie

Standort Marburg

Direktor: Prof. Dr. M. Herti

Hausanschrift: Baldinger Straße, 35043 Marburg

Telefon: ++49 6421-58 66474

Telefax: ++49 6421-58 64824

**Aufklärung über die Studie „Allergische Reaktionen im Rahmen von Anästhesieverfahren“**

**Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!**

Wir bitten Sie um die Teilnahme an einer Studie. Bei Ihnen wird ein operativer Eingriff in Narkose durchgeführt. Sehr selten kann es durch die verabreichten Narkosemedikamente zu einer allergischen Reaktion kommen. Bisher gibt es keine ausreichend validierten Marker, die den klinischen Verdacht einer allergischen Reaktion während der Narkose erhärten können. Ein möglicher Parameter ist die Mastzelltryptase (MZT), die bei anderen allergischen Reaktionen, z.B. auf Insektengift, im Blut ansteigt. Wir würden daher gern während und vor/nach dem Narkoseeingriff bei Ihnen Blut zur Bestimmung der MZT abnehmen, um festzustellen, welchen Einfluss ein operativer Eingriff in Narkose auf die MZT hat. Zudem würden wir gern Blut- und Hauttests mit den bei Ihnen eingesetzten Narkosemedikamenten durchführen, da diese Medikamente bei einigen Patienten eine erhöhte Hauttestreagibilität aufweisen, ohne dass die Patienten eine Allergie auf die Medikamente haben. Allerdings ist nicht bekannt, ob die Medikamente den Blutspiegel der MZT beeinflussen können, wenn sie im Rahmen einer Vollnarkose gegeben werden. Die gewonnenen Ergebnisse sollen uns helfen, einzuordnen, ob die MZT ein geeigneter Parameter ist, um zu überprüfen, ob es im Rahmen einer Narkose zu einer allergischen Reaktion gekommen ist.

Insgesamt wird Ihnen im Rahmen der Studie 40 ml Blut entnommen, 16 ml im Rahmen des Narkoseeingriffs, 24 ml im Rahmen der bei der 2. Visite erfolgenden Hauttestung. Das Vorgehen bei der Blutentnahme entspricht der üblichen Routine, wie Sie es vielleicht vom Hausarzt oder Krankenhaus kennen. Das Blut wird in der Regel aus einer Vene in der Armbeuge entnommen. Beim Hauttest werden Tröpfchen der während der Narkose verabreichten Medikamente und typische Umweltallergene (Katzenepithel, Hausstaubmilbe, Gräserpollen) entweder auf den Unterarm getropft und durch einen oberflächlichen Lanzettenstich (Prick) oder über eine Injektion (Intrakutan, i.c.) in die Oberhaut überführt. Je nach Reaktionslage kommt es innerhalb von 20 Minuten zu einer juckenden Quaddel an der Stichstelle (positive Reaktion). Bei diesen Untersuchungen kann es außer einem kurzen Schmerz beim Einstich der Nadel gelegentlich zu einer leichten Einblutung mit nachfolgendem Bluterguss („blauer Fleck“) kommen, der sich innerhalb weniger Tage zurückbildet. Manche Personen reagieren auch auf eine kleine Blutentnahme oder den Hauttest mit einer Kreislaufreaktion. Selbstverständlich wird das Personal entsprechende Maßnahmen ergreifen (z.B. Hochlagern der Beine), falls bei Ihnen eine in der Regel harmlose Kreislaufreaktion auftritt. Andere Risiken wie Infektion, Thrombosierung, die Verletzung von benachbartem Gewebe und Dauerschäden wie Lähmungen von Nerven sind sehr selten und bei geschultem Personal so gut wie ausgeschlossen.

Die Teilnahme an dieser Studie erfolgt auf freiwilliger Basis, und Ihr Einverständnis kann jederzeit ohne Angaben von Gründen und ohne Nachteile für Sie widerrufen werden. Die während der Studie gesammelten Daten werden pseudonymisiert, d.h. jeder Patient erhält auf einer Patientenidentifikationsliste eine zugeordnete Patientenidentifikationsnummer. Alle Daten der Studie werden anonym gespeichert und ausgewertet. Eine Identifikation ist nur durch eine Schlüsselliste möglich. Diese Liste wird unter Verschluss im Studienzimmer der Hautklinik verwahrt, zu dem lediglich Studienärzte bzw. Studienschwestern Zugang haben. Eine Vernichtung der Liste findet nach Beendigung der Studie und Auswertung der Daten statt.

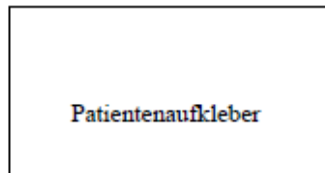
**Abbildung 20: Aufklärungsbogen**



**Klinik für Dermatologie und Allergologie**

**Standort Marburg**

**Direktor: Prof. Dr. M. Hertl**



Hausanschrift: Baldinger Straße, 35043 Marburg  
Telefon: ++49 6421-58 66474  
Telefax: ++49 6421-58 64824

Patienteneinverständniserklärung zur Studie

**„Allergische Reaktionen im Rahmen von Anästhesieverfahren“**

Ich, ....., wurde von meinem Arzt vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie mit dem o.g. Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Mein Arzt hat mich über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen informiert.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden, und weiß, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit, ohne Angabe von Gründen diese Zustimmungserklärung widerrufen kann, ohne dass sich diese Entscheidung nachteilig auf mich auswirken wird.

Mir ist bekannt, dass meine persönlichen Daten in verschlüsselter Form gespeichert werden, und dass die gewonnenen Daten aus dieser Untersuchung in pseudonymisierter Form wissenschaftlich ausgewertet werden können.

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und der Einwilligungserklärung erhalten. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser Studie.

.....  
Ort und Datum

.....  
Patient (Vor- und Nachname, Unterschrift)

**Abbildung 21: Patienteneinverständniserklärung zur Studie**

## Screening

Datum:

Patienten-Nummer:

### Einschlusskriterien (nicht Zutreffendes streichen)

- |  |          |
|--|----------|
| - mindestens 18 Jahre alt  | ja/ nein |
| - geplanter operativer Eingriff in Vollnarkose von $\geq$ einer Stunde Dauer | ja/ nein |
| - anamnestisch bisher keine allergischen Reaktionen auf Narkosemedikamente   | ja/ nein |
| - basale MZT-Konzentration im Normbereich ( $<20,00 \mu\text{g/l}$ )         | ja/ nein |
| - unterschriebene Zustimmungserklärung                                       | ja/ nein |

### Ausschlusskriterien (nicht Zutreffendes streichen)

- |   |          |
|---|----------|
| - Minderjährige und nicht-einwilligungsfähige Patienten                 | ja/ nein |
| - bestehende Schwangerschaft  | ja/ nein |
| - Urticaria factitia (Entwicklung von Quaddeln durch mechanische Reize) | ja/ nein |

Abbildung 22: Screeningbogen

**Tabelle 13: Materialtabelle Basophilenaktivierungstest**

<b>Basophilenaktivierungstest</b>		
<b>Reagenz</b>	<b>Art.-Nr.</b>	<b>Hersteller</b>
Stimulationspuffer mit IL-3, Heparin, Kalzium	B-CCR-STB	Bühlmann Laboratories AG
Stimulationskontrolle I (anti- FcεRI mAk)	B-CCR-STCON	
Stimulationskontrolle II (fMLP)	B-CCR-FMLP	
Waschpuffer	B-CCR-WB	
Lyse-Reagenz	B-CCR-LYR	
Färbe-Reagenz	B-CCR-SR	
Testkit Propofol		
<b>Gerät</b>		
	<b>Name + Hersteller</b>	
Cytometer	BD FACSCalibur™ (Becton Dickinson GmbH)	
Zentrifuge	Heraeus Megafuge® 1.0 (Heraeus Kendro Laboratory Products GmbH)	

## 9.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

Meine akademischen Lehrer waren die Damen/Herren

Alter, Aumüller, Barth, Bartsch, Basler, Baum, Baumann, Bien, Cetin, Czubayko, Daut, Dodel, Donner-Banzhoff, Eilers, Engenhardt-Cabillic, Duda, Fendrich, Feuser, Fuchs-Winkelmann, Geks, Giemsa, Gerdes, Görg C, Görg K, Gress, Grimm, Grundmann, Gudermann, Hasilik, Hegele, Hertl, Hofmann, Höffken, Hoyer, Kalinowski, Kann, Kill, Klose, Köhler, König, Koolmann, Kühnert, Langer, Lill, Löffler, Löffler, Lohoff, Maier, Mandrek, Meier, Maisch, Mennel, Mittag, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Oertel, Pagenstecher, Pfützner, Plant, Ramaswamy, Renz, Richter, Röhm, Roeper, Ruchholtz, Rustemeier, Schmidt, Schnieder, Schofer, Seitz, Schäfer, Schieffer, Sesterhenn, Skwara, Sommer, Steiniger, Stiletto, Stiller, Suske, Tackenberg, Teymoortash, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wulf, Zettl

## **9.2 Danksagung**

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Pfützner danken, dass er mir dieses interessante Thema anvertraut hat und ich die Studie in der Abteilung für Dermatologie und Allergologie des Universitätsklinikums Marburg durchführen durfte. Ich danke ihm sehr für die hervorragende Betreuung und sein Engagement sowie für die vielen Ratschläge und seine Unterstützung. Weiterhin möchte ich Herrn Dr. Christian Möbs danken, der bei Fragen meinerseits immer ansprechbar und hilfsbereit war. Zusätzlich möchte ich meiner Familie danken, die mich stets unterstützt und motiviert hat.

Abschließend möchte ich mich bei allen teilnehmenden Patientinnen und Patienten bedanken, ohne die diese Studie nicht möglich gewesen wäre, genauso wie dem gesamten Team der Klinik für Dermatologie und Allergologie des UKGM, insbesondere dem Team des Allergiezentrum für die sehr gute und angenehme Zusammenarbeit.