

Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA) und der Deutschen Akademie für Allergologie und Umweltmedizin (DAAU)

JOHANNES RING¹, KNUT BROCKOW¹, DOROTHEA DUDA², THOMAS ESCHENHAGEN³, THOMAS FUCHS⁴, ISIDOR HUTTEGGER⁵, ALEXANDER KAPP⁶, LUDGER KLIMEK⁷, ULRICH MÜLLER⁸, BODO NIGGEMANN⁹, OLIVER PFAAR⁷, BERNHARD PRZYBILLA¹⁰, WOLFGANG REBIEN¹¹, ERNST RIETSCHEL¹², FRANZISKA RUËFF¹⁰, SABINE SCHNADT¹³, MICHAEL TRYBA¹⁴, MARGITTA WORM¹⁵, HELMUT SITTE¹⁶, GERHARD SCHULTZE-WERNINGHAUS¹⁷

¹Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München; ²Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Sankt-Hildegardis-Krankenhaus, Katholisches Klinikum Mainz; ³Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; ⁴Hautklinik und Poliklinik, Georg-August-Universität, Göttingen; ⁵Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburger Landeskliniken, Salzburg, Österreich; ⁶Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover; ⁷Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden; ⁸Medizinische Klinik, Spital Bern Ziegler, Bern, Schweiz; ⁹Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin; ¹⁰Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-Maximilians-Universität, München; ¹¹Facharztpraxis für Kinder- und Jugendmedizin, Hamburg; ¹²Kinderklinik der Universität zu Köln; ¹³Deutscher Allergie- und Asthmabund, Mönchengladbach; ¹⁴Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Klinikum Kassel; ¹⁵Allergie-Centrum-Charité, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin; ¹⁶Institut für theoretische Chirurgie, Universität Marburg; ¹⁷Abteilung für Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil GmbH, Bochum

Emergency treatment of anaphylactic reactions

Schlüsselwörter

Anaphylaxie – Akutbehandlung – Katecholamine – Adrenalin – Antihistaminika – Glukokortikoide

1. Problemstellung

Unter Anaphylaxie versteht man eine akute systemische Reaktion mit Symptomen einer allergischen Sofortreaktion, die den ganzen Organismus erfassen kann und je nach Schweregrad mit unterschiedlichen Symptomen einhergeht [38, 72].

Über 100 Jahre nach Erstbeschreibung [64, 70] gibt es wenige exakte epidemiologische Studien zur Häufigkeit von anaphylaktischen Reaktionen, weshalb mit einer erheblichen Dunkelziffer zu rechnen ist. Von verschiedenen Auslösern her (z. B. Insektenstiche, Nahrungsmittel, Arzneimittel) lässt sich eine Gesamtprävalenz von 1–15% in Abhängigkeit von der Definition in der Allgemeinbevölkerung schätzen [4, 7, 31, 56, 58, 66, 75, 78, 81].

Retrospektive Studien lassen darauf schließen, dass nahezu jeder 100. Patient in der Notaufnahme

einer Klinik der Maximalversorgung wegen einer anaphylaktischen Reaktion vorstellig wird [58]. Man rechnet mit ein bis drei durch Anaphylaxie bedingten Todesfällen im Jahr pro 1 Million Einwohner [31]. Andere retrospektive Daten zeigen, dass Patienten nach einer Anaphylaxie infolge eines Insektenstiches nur unzureichend nachbetreut werden [7, 17, 56, 59]. Dieses Missverhältnis zwischen der Häufigkeit von Anaphylaxien und der nur unzureichenden flächendeckenden Grundversorgung der Patienten unterstreicht die Notwendigkeit weiterer wissenschaftlicher Arbeit sowie die Bedeutung der vorliegenden Leitlinie.

Anaphylaktische Reaktionen gehören zu den schwersten und häufig dramatischen Ereignissen in der Allergologie. Die Akutbehandlung wird auf der Grundlage von internationalen Leitlinien und Empfehlungen in Lehrbüchern durchgeführt. 1994 erschien das Ergebnis einer interdisziplinären Konsensuskonferenz als Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) im *Allergo Journal* [100].

Auf Vorstandsbeschluss der DGAKI wurde im Jahr 2003 eine Arbeitsgruppe „Anaphylaxie“ gebil-

Korrespondenzanschrift/Correspondence to

Prof. Dr. Dr. Johannes Ring
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
Biedersteiner Straße 29
80802 München
E-Mail: johannes.ring@lrz.tum.de

Entwicklungsstufe 2

(S2)

Stand

30. April 2007

det, die den Auftrag erhielt, das oben genannte Konsensuspapier zu aktualisieren. Die Teilnehmer dieser Arbeitsgruppe haben sich mehrmals getroffen, sie kommen aus den Bereichen Allergologie, Anästhesiologie, Dermatologie, Pädiatrie, Innere Medizin, Kardiologie, Notfallmedizin, Pharmakologie, Pneumologie und theoretische Chirurgie.

Neben Mitgliedern der DGAKI sind Vertreter des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Deutschen Akademie für Allergologie und Umweltmedizin (DAAU), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI), der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI), der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) sowie der Patientenorganisation Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V. (DAAB) eingebunden. Im September 2004 und im September 2005 fanden Konsensuskonferenzen in Davos, im September 2006 in Wiesbaden statt. Die auf der Konferenz erarbeiteten Empfehlungen beruhen auf den Erfahrungen der Teilnehmer, Literaturrecherchen unter Bewertung klinischer Studien, Fallserien, Einzelfallbeschreibungen, experimentellen Untersuchungen sowie theoretischen Überlegungen. Fallserien erlangten die größte Bedeutung, während theoretische Überlegungen die Bewertung nur dann beeinflussten, wenn weder Einzelfälle noch Fallserien oder experimentelle Untersuchungen für die Beurteilung herangezogen werden konnten.

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

2. Pathophysiologie

Anaphylaktische Reaktionen werden durch die Freisetzung verschiedener Mediatoren (z. B. Histamin, Prostaglandine, Leukotriene, Tryptase, plättchenaktivierender Faktor, Zytokine, Chemokine etc.) aus Mastzellen und basophilen Granulozyten verursacht [90], deren Bedeutung im Einzelnen nicht einheitlich beurteilt wird. Es besteht Einigkeit darüber, dass Histamin an zahlreichen anaphylaktischen Reaktionen beteiligt ist. Der Nachweis einer Histaminfreisetzung reicht aber allein nicht aus, um eine Kausalität für die beobachtete Anaphylaxie herzustellen. Mastzellabhängige anaphylaktische Reaktionen führen zu einem Anstieg der Mastzelltryptase im Serum [66, 80], die noch Stunden nach der Reaktion (auch post mortem) nachgewiesen werden kann [8].

Ursächlich liegt der Anaphylaxie meist eine immunologische Reaktion – am häufigsten als Immun-

globulin-E-vermittelte Allergie – zugrunde. Aber auch spezifische IgG- und IgM-Antikörper können über die Bildung zirkulierender Immunkomplexe eine komplementabhängige ähnliche Symptomatik auslösen (Immunkomplexanaphylaxie) [72, 89].

Daneben gibt es eine Vielzahl von anaphylaktischen Reaktionen, bei denen keine immunologische Sensibilisierung fassbar ist; diese Reaktionen werden als „pseudoallergische Reaktionen“ [72] oder neuerdings als „nicht-allergische Anaphylaxie“ bezeichnet [38]. Die Mechanismen dieser nicht allergischen Anaphylaxie umfassen eine G-Protein-vermittelte, direkte Freisetzung von vasoaktiven Mediatorsubstanzen, eine direkte Aktivierung des Komplementsystems, Interaktionen mit dem Kallikrein-Kinin-System, Interaktionen mit dem Arachidonsäurestoffwechsel sowie psychoneurogene Reflexmechanismen. Der Kenntnisstand über die Pathophysiologie dieser Reaktionen ist wesentlich schlechter als bei der allergischen Anaphylaxie.

Bei Patienten mit Mastozytose und/oder erhöhter basaler Serumtryptase verläuft die Anaphylaxie besonders schwer, möglicherweise tritt sie auch häufiger auf [53, 80].

Eine vorangegangene Einnahme von β -Blockern und möglicherweise auch ACE-Hemmern kann zu einer Verstärkung der anaphylaktischen Symptome führen (siehe 6.2.3.–6.2.4.). Es gibt Hinweise, dass Patienten mit rezidivierenden anaphylaktischen Reaktionen erniedrigte Plasmaspiegel von Angiotensin II aufweisen [34].

3. Klinische Symptomatik

Anaphylaktische Reaktionen manifestieren sich im Wesentlichen an Haut, Atemwegen, kardiovaskulärem System und Gastrointestinaltrakt. Innerhalb von Sekunden bis Minuten kommt es zu einer Permeabilitätserhöhung der Kapillaren mit nachfolgender Plasmaexsudation. Entsprechend der Intensität der klinischen Symptomatik der Anaphylaxie hat sich eine Einteilung in Schweregrade von I bis IV bewährt [75] (Tab. 1).

Die Symptomatik anaphylaktischer Reaktionen setzt akut ein und kann sehr rasch fortschreiten. So kann es innerhalb von Minuten zu einer Verstärkung der Symptome von Schweregrad I zu IV kommen. Bei einer Reaktion vom Schweregrad I sind die weitere Entwicklung und Dynamik der Reaktion zunächst primär nicht absehbar. Deshalb sind das Anlegen eines intravenösen Zugangs und die sorgfältige Beobachtung des Patienten unabdingbar.

An Haut und Schleimhäuten zeigen sich Juckreiz, Erythem (Flush), Urtikaria und Angio-(Quincke-)Ödem.

Leichtere Reaktionen machen sich zu Beginn lediglich durch Juckreiz bzw. Brennen an Handinnenflächen und Fußsohlen oder im Genitalbereich,

Key words

Anaphylaxis – emergency treatment – catecholamines, epinephrine – antihistamines – glucocorticoids

Tabelle 1. Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen (nach Ring und Messmer) [75]*

Grad	Haut	Abdomen	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf
I	<input type="checkbox"/> Juckreiz <input type="checkbox"/> Flush <input type="checkbox"/> Urtikaria <input type="checkbox"/> Angioödem	–	–	–
II	<input type="checkbox"/> Juckreiz <input type="checkbox"/> Flush <input type="checkbox"/> Urtikaria <input type="checkbox"/> Angioödem (nicht obligat)	<input type="checkbox"/> Nausea <input type="checkbox"/> Krämpfe	<input type="checkbox"/> Rhinorrhö <input type="checkbox"/> Heiserkeit <input type="checkbox"/> Dyspnoe <input type="checkbox"/> Arrhythmie	<input type="checkbox"/> Tachykardie (Anstieg ≥ 20 /min) <input type="checkbox"/> Hypotonie (Abfall ≥ 20 mmHg systolisch)
III	<input type="checkbox"/> Juckreiz <input type="checkbox"/> Flush <input type="checkbox"/> Urtikaria <input type="checkbox"/> Angioödem (nicht obligat)	<input type="checkbox"/> Erbrechen <input type="checkbox"/> Defäkation	<input type="checkbox"/> Larynxödem <input type="checkbox"/> Bronchospasmus <input type="checkbox"/> Zyanose	<input type="checkbox"/> Schock
IV	<input type="checkbox"/> Juckreiz <input type="checkbox"/> Flush <input type="checkbox"/> Urtikaria <input type="checkbox"/> Angioödem (nicht obligat)	<input type="checkbox"/> Erbrechen <input type="checkbox"/> Defäkation	<input type="checkbox"/> Atemstillstand	<input type="checkbox"/> Kreislaufstillstand

*Die Klassifizierung erfolgt nach den schwersten aufgetretenen Symptomen (kein Symptom ist obligat).

metallischen Geschmack, Angstgefühle, Kopfschmerzen oder Desorientierung bemerkbar.

An den oberen Atemwegen kann eine Schwellung des Kehlkopfes innerhalb kürzester Zeit zu einer lebensbedrohlichen Hypoxie führen. Im Oropharynx kommt es als Frühzeichen eines Larynxödems häufig zu einer Schwellung der Uvula und der Zunge.

An der Lunge führen die verschiedenen Mediatoren zur Bronchokonstriktion mit Entwicklung einer Dyspnoe, in unterschiedlichem Ausmaß auch zur Vasokonstriktion mit zum Teil extremer Erhöhung des pulmonalen vaskulären Widerstandes bis hin zur akuten respiratorischen Insuffizienz. Als Folge der Permeabilitätsstörung kann es auch zum Lungenödem kommen [2, 18, 23, 73].

Die gastrointestinalen Symptome umfassen Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö; sie gehen mit Permeabilitätsstörungen einher; darüber hinaus führt die Stimulation von Histaminrezeptoren im Gastrointestinaltrakt zu verstärkter Darmmotorik mit Meteorismus und Stuhldrang bis hin zur Defäkation. Weitere abdominale Symptome können als Harndrang und Miktion sowie Uteruskämpfe auftreten.

Infolge der Permeabilitätsstörung mit Flüssigkeitsverlust in das Gewebe kommt es zu einer Hämkonzentration und Hypovolämie [22]. Diese wird durch eine begleitende (auch lokal begrenzte) Vasodilatation verstärkt. Beide zusammen führen zu einer arteriellen Hypotonie. Bei starker Ausprägung der Symptomatik können Hypovolämie und Vasodilatation initial zu einer reflektorischen Bradykardie führen. Als pathophysiologischer Mechanismus kann die Freisetzung von Histamin und Adenosin am ischämischen Herzen gesehen werden [25]. Im wei-

teren Verlauf entwickelt sich jedoch meist eine Tachykardie. Diese wird noch verstärkt durch den positiv chronotropen Effekt von Histamin [54]. Bei schwerergradiger Symptomatik kommt es schon primär zur Tachykardie. Schließlich wirken Allergiemediatoren auch direkt kardiotoxisch, negativ inotrop, arrhythmogen und koronar-konstriktiv, was vor allem bei vorbestehender Herzkrankheit deletäre Folgen haben kann [1, 11, 53, 58, 63].

Zentralnervöse Symptome sind Unruhe, Kopfschmerzen, zerebrale Krämpfe und Bewusstseins- eintrübung bis hin zur Bewusstlosigkeit.

Die Symptome können in unterschiedlicher Weise gleichzeitig oder nacheinander auftreten. Es kann primär zu Kreislaufreaktionen kommen, ohne dass zuvor kutane oder pulmonale Reaktionen bemerkt werden. Gelegentlich kommt es nach erfolgreicher Soforttherapie zu protrahierten oder biphasischen Verläufen mit erneuter Symptomatik nach 6–24 h [72, 92].

4. Allergene und Auslöser

Die häufigsten Auslöser anaphylaktischer Reaktionen sind Arzneimittel, Insektengifte, Nahrungsmittel, Aeroallergene, Zusatzstoffe, Naturlatex, Körperflüssigkeiten (z. B. Seminalplasma), aber auch physikalische Faktoren (Kälte, Anstrengung, UV-Strahlung) [15, 23, 32, 42, 44, 50, 58, 65, 75, 77, 81, 102, 104].

Der Kontakt zum Anaphylaxieauslöser entsteht am häufigsten oral oder parenteral/hämatogen, kann aber auch über die Luft erfolgen. Selten kann auch die Applikation auf der Hautoberfläche bei stark Sensibilisierten bereits eine Kontakthanaphylaxie auslösen.

In vielen Fällen treten anaphylaktische Symptome nur bei kombinierter Einwirkung verschiedener Reize auf, z. B. Allergenexposition und physische Anstrengung („exercise-induced anaphylaxis“) [21, 42, 45, 55, 74], mentaler oder emotionaler Stress, akuter Infekt, gleichzeitige Exposition gegen andere Allergene, Anwendung von anaphylaxiefördernden Medikamenten. Dieses Phänomen wird als „Augmentation“ oder „Summation“ bezeichnet [72].

5. Diagnose und Differenzialdiagnose

Die klinische Symptomatologie der Anaphylaxie ist oft so charakteristisch, dass die Diagnose einer akuten Reaktion kaum Schwierigkeiten bereitet. Dennoch sind verschiedene Differenzialdiagnosen abzugrenzen (Tab. 2).

Die Diagnostik anaphylaktischer Reaktionen [21] wird durch verschiedene Umstände erschwert:

- fehlende anamnestische Angaben zum zeitlichen Ablauf (Bewusstlosigkeit, perioperative Situation),
- Unmöglichkeit von Hauttestungen (toxisch-irritierende Substanzen, Haptencharakter zahlreicher Auslöser, fehlende Kontrolluntersuchungen an ausreichenden Populationen),
- fehlende Reagenzien für In-vitro-Verfahren,
- Erschwernis bzw. Unmöglichkeit von Provokationstestungen bei unbekanntem Dosis-Wirkungs-Beziehungen und schwerer Anaphylaxie in der Anamnese,
- Fehlen prädiktiver Testverfahren zur Beurteilung des zukünftigen Anaphylaxierisikos.

Bei Zweifel an der Anaphylaxiediagnose kann die Bestimmung von Allergiemediatoren, vor allem Serumtryptase – falls möglich im Vergleich zur basalen Serumtryptase –, Hilfe bieten [53, 80].

Die allergologische Diagnostik bei Patienten, die eine anaphylaktische Reaktion überstanden haben, hat drei Ziele:

1. Ermittlung des auslösenden Agens,
2. Erfassung der relevanten Pathomechanismen (z. B. IgE-vermittelt),
3. Erstellung eines individuellen Therapieplans (inklusive Ermittlung einer verträglichen Alternative insbesondere bei Arzneimitteln).

6. Therapie

6.1. Allgemeine Maßnahmen

Die Therapiemaßnahmen richten sich nach der Anamnese (z. B. auslösendes Agens und zeitlicher Verlauf) und dem klinischen Befund (Erscheinungsbild und Schweregrad) [68, 69]. Die sofortige Beendigung der Zufuhr des mutmaßlichen Auslösers ist die erste Maßnahme, um gegebenenfalls durch Anlage eines Tourniquets mit Unterbrechung des arteriellen Bluteinstroms und venösen Abstroms

Tabelle 2. Differenzialdiagnosen der Anaphylaxie

Kardiovaskuläre Erkrankungen

- Vasovagale Synkope
- Andere Schockformen (z. B. hämorrhagisch, kardiogen)
- Herzrhythmusstörungen
- Hypertone Krise
- Lungenembolie
- Capillary-Leak-Syndrom

Endokrinologische Erkrankungen

- Karzinoidsyndrom
- Phäochromozytom
- Thyreotoxische Krise
- Hypoglykämie

Neuropsychiatrische Erkrankungen

- Hyperventilation
- Panik-Angst-Attacken
- Globus hystericus
- Münchhausen-Syndrom (Anaphylaxie als Artefakt)
- Epilepsie
- Apoplex
- Koma (ohne Anaphylaxie), z. B. metabolisch, traumatisch

Atemwegserkrankungen

- Stimmbanddysfunktionssyndrom („vocal cord dysfunction“, psychogene Atemnot)
- Tracheale/bronchiale Obstruktion (z. B. Fremdkörper, Tumor)
- Asthma (ohne Anaphylaxie)

Pharmakologisch-toxische Effekte

- Pharmaka (z. B. Lokalanästhetika i. v.)
- Alkohol und Zufuhr von Stoffen mit Disulfiramwirkung (z. B. Griseofulvin, Sulfonylharnstoffe, bestimmte Speisepilze)
- Sonstige Intoxikationen

die Einschwemmung des Allergens zu unterbinden.

Zu den Basistherapiemaßnahmen bei Anaphylaxie zählen geeignete Lagerung (flach, Trendelenburg) [67] und das Anlegen eines venösen Zugangs.

Möglichst frühzeitig sollten Rachen und Kehlkopf eingesehen werden, um ein lebensbedrohliches Ödem an Larynx oder Zungengrund rechtzeitig zu erkennen.

Bei manifesten kardiovaskulären oder pulmonalen Reaktionen empfiehlt sich die Applikation von Sauerstoff. Bei bedrohlicher Hypotonie und/oder respiratorischer Insuffizienz reicht die Sauerstoffzufuhr über eine Sonde allein nicht aus. Beatmung mit 100% Sauerstoff, möglichst über einen endotrachealen Tubus (oder Larynxmaske), ist erforderlich.

Bei manifestem Larynxödem kann die Intubation nicht mehr durchführbar sein. In diesen seltenen Fällen stellen die Koniotomie oder Nottracheotomie und die anschließende Beatmung die letzte Möglichkeit zur Aufrechterhaltung der Oxygenierung dar. Die aufgrund ihrer geringen Invasivität häufig propagierte Dilatationstracheotomie ist wegen des höheren zeitlichen Aufwands im Notfall ungeeignet.

Generell sollte bei der Notfalltherapie eine naturgummilatexfreie Versorgung angestrebt werden.

6.2 Medikamentöse Therapie

In der spezifischen medikamentösen Therapie haben sich die folgenden Substanzen bewährt.

6.2.1 Katecholamine: Adrenalin

Die größten Erfahrungen in der Therapie der Anaphylaxie liegen für Adrenalin (Epinephrin) vor. Es besteht weitgehende Übereinstimmung, dass Adrenalin wirksam ist [39, 48, 50, 67, 85]. Dies bedeutet nicht, dass sich mit Adrenalin allein alle anaphylaktischen Reaktionen in jedem Stadium erfolgreich behandeln lassen. Auch nach Adrenalin sind in Einzelfällen Therapieversager oder unerwünschte Effekte berichtet worden [9, 50, 67, 72, 95, 101].

6.2.1.1 Wirkmechanismus

Die Wirkung des Adrenalins in der Behandlung der Anaphylaxie beruht auf der Stimulierung der α - und β -Rezeptoren: Über die α -Rezeptoren bewirkt Adrenalin eine Vasokonstriktion vor allem im Bereich der präkapillären Arteriolen von Haut, Schleimhäuten und Niere, ebenso erfolgt eine Kontraktion der glatten Muskulatur im venösen Gefäßbett. Dies führt zu einer Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes und folglich des Blutdrucks, sekundär zu einer Verminderung der durch die gefäßpermeabilitätserhöhende Wirkung der Anaphylaxiemediatoren ausgelösten Ödeme in Haut und Schleimhäuten. Die unterschiedliche Wirkung auf die Arterien der Skelettmuskulatur, in denen Adrenalin eine Vasodilatation bewirkt, beruht auf der Tatsache, dass in diesen die β_2 -Rezeptoren überwiegen, in den Arterien von Haut und Schleimhäuten dagegen die α -Rezeptoren [35].

Die Stimulation der β -Rezeptoren induziert eine Steigerung von Herzfrequenz und Herzmuskelkontraktilität bei Erweiterung der Koronararterien. Dies resultiert in einer Erhöhung des Herzminutenvolumens, allerdings bei erhöhtem Sauerstoffverbrauch. Die Erhöhung des Herzminutenvolumens trägt zum Anstieg vor allem des systolischen Blutdrucks bei. In hohen Konzentrationen, wie sie bei zu rascher intravenöser Applikation erreicht werden, kann Adrenalin jedoch arrhythmogen wirken. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit kann die zu rasche intravenöse Gabe Angina pectoris und sogar toxische Herzmuskelnekrosen auslösen, da in hohen Konzentrationen die koronargefäßkontrahierende Wirkung der α -Rezeptoren gegenüber der dilatierenden der β_2 -Rezeptoren überwiegt.

Die Stimulation der β_2 -Rezeptoren führt in erster Linie zu einer Bronchodilatation, daneben auch zu einer Vasodilatation vor allem im Bereich der Muskelarterien. Schließlich hemmt die β_2 -Sti-

mulation die Mediatorfreisetzung aus den wichtigsten Effektorzellen der Anaphylaxie, den Mastzellen und den basophilen Granulozyten.

Insgesamt antagonisiert Adrenalin also die wesentlichen pathogenetischen Mechanismen, die zur Anaphylaxie führen:

1. die Hypovolämie, bedingt durch periphere Vasodilatation und erhöhte Gefäßpermeabilität,
2. das Atemversagen, bedingt durch Bronchokonstriktion und Schleimhautödem im Bereich der Atemwege, und
3. das Herzversagen, bedingt durch die negativ inotrope Wirkung der Allergiemediatoren.

Inwieweit die Hemmung der Freisetzung von Mediatoren aus den Effektorzellen bei bereits etablierter Anaphylaxie klinische Bedeutung hat, ist umstritten.

6.2.1.2 Applikationsweise

Adrenalin kann parenteral – subkutan, intramuskulär oder intravenös –, durch Inhalation oder intratracheal appliziert werden. Experimentell wird zurzeit auch die Möglichkeit einer sublingualen Gabe untersucht [29]. Die Applikationsweise wird in erster Linie durch das Umfeld beim anaphylaktischen Ereignis bestimmt, im Weiteren durch die klinische Symptomatik.

Am häufigsten tritt der unvorhersehbare anaphylaktische Notfall außerhalb von Krankenhaus und Arztpraxis auf, ausgelöst durch Nahrungsmittel oder Insektenstiche, seltener durch Medikamente. In dieser Situation, aber auch in Praxis oder Krankenhaus beim Patienten ohne etablierten venösen Zugang ist ab Schweregrad II mit zunehmender kardiovaskulärer Symptomatik die sofortige **intramuskuläre Applikation** von 0,3–0,5 mg Adrenalin (bei Kindern 0,1 mg/10 kg Körpergewicht) in die Außenseite des Oberschenkels die medikamentöse Therapie der ersten Wahl, die bei Bedarf in Abhängigkeit von Wirkung und Nebenwirkungen alle 10–15 min wiederholt werden kann.

Die intramuskuläre Applikation ist aufgrund neuerer Untersuchungen wesentlich rascher wirksam als die subkutane oder die inhalative [87, 88]. Gegenüber der intravenösen Applikation ist das Risiko schwerer kardialer Nebenwirkungen ganz erheblich geringer. Zudem wird keine Zeit mit dem im Schock nicht immer einfachen Legen eines venösen Zugangs verloren.

Tritt die Anaphylaxie im Krankenhaus oder in der Arztpraxis auf, sind in der Regel Medikamente die Auslöser. Bei bereits etabliertem venösem Zugang, insbesondere bei der perioperativen Anaphylaxie [32, 102], kommt in erster Linie die **intravenöse Applikation** infrage. Allerdings darf diese wegen der Gefahr schwerer kardialer Nebenwirkungen nie unverdünnt und im Bolus erfolgen. Empfohlen wird die Verdünnung von 1 mg Adre-

nalin in 10 ml NaCl 0,9%, d. h. eine Lösung von 1 : 10.000. Diese wird milliliterweise unter minutlicher Kreislauf- und Pulskontrolle in Abhängigkeit von Wirkung und Nebenwirkungen appliziert. Anschließend kann unter Monitorkontrolle auf eine Dauerinfusion von 0,05–1 µg/kg/min übergegangen werden. Die intravenöse Gabe mit Dauerinfusion unter Monitorkontrolle wird auch bei primär intramuskulär anbehandelten Patienten – falls noch nötig – im Krankenhaus fortgesetzt.

Vonseiten der Anästhesisten wird auch die intratracheale Instillation vorgeschlagen. Die Resorption und die Verteilung im Körper sind jedoch bei dieser Applikationsform wesentlich weniger gut untersucht und auch erheblich schlechter voraussehbar und zu steuern als bei der intravenösen Gabe. Bei vorhandenem venösem Zugang ist daher die kontrollierte intravenöse Gabe vorzuziehen.

Die Gabe von Adrenalin durch Inhalation ist u. a. durch den Rückzug von Adrenalinaerosolen auf dem Markt in den Hintergrund gerückt (insbesondere infolge der FCKW-Verordnung). Die heute zur Verfügung stehenden Adrenalinpräparate zur Inhalation sind nicht offiziell zur Therapie der Anaphylaxie zugelassen, relativ schwierig zu handhaben und begrenzt haltbar. Zudem haben neuere Untersuchungen gezeigt, dass ein therapeutischer Serumspiegel erst nach zehn bis 30 korrekt durchgeführten Inhalationen erreicht wird [87], wozu nur ein kleiner Teil der entsprechenden Patienten in gesundem Zustand befähigt ist. Die Inhalation auch nur weniger Adrenalinhübe kann sich aber zweifellos auf die Atemwege äußerst günstig auswirken: Die β_2 -Stimulation ist bei der häufig vorhandenen Bronchialobstruktion bronchodilatatorisch effektiv, und die α -Stimulation kann beim Larynxödem durch die direkte schleimhautabschwellende Wirkung lebensrettend wirken. Adrenalin zur Inhalation sollte daher im Notfallkoffer des Arztes ebenso wie auf Notfall- und Intensivstationen verfügbar sein.

6.2.1.3 Indikation je nach klinischer Symptomatik

Die Indikationen für Adrenalin ergeben sich aus den angeführten Wirkungen. Bei ausschließlich pulmonaler Symptomatik in den Stadien II und III sind nur der β_2 -mimetische sowie der antiödematöse Effekt erwünscht; diese können wirksam durch inhalative Applikationen erzielt werden. Ein ausreichender Wirkspiegel wird nicht nur durch Inhalation, sondern auch durch Resorption über die Mundschleimhaut erreicht. Alternativ zu inhalierbaren Adrenalinpräparaten können auch die zur Asthmatherapie verwendeten β_2 -Mimetika als Dosieraerosol eingesetzt werden, allerdings wie beim schweren Asthmaanfall in höherer Dosierung als zur üblichen Asthmatherapie.

Steht die kardiovaskuläre Symptomatik im Vordergrund, sollte Adrenalin parenteral verabreicht werden, außerhalb des perioperativen Bereichs intramuskulär, bei schon installiertem venösem Zugang langsam und kontrolliert intravenös. Bei im Vordergrund stehender respiratorischer Symptomatik, wie sie besonders häufig bei der Nahrungsmittelanaphylaxie beobachtet wird, ist zusätzlich die Gabe von Adrenalin per inhalationem möglich, insbesondere bei Verdacht auf Larynxödem. Bei reiner Bronchialobstruktion kann statt Adrenalin ein β_2 -Stimulator zur Inhalation eingesetzt werden. Dabei muss aber beachtet werden, dass β_2 -Stimulatoren im Gegensatz zu Adrenalin durch ihre Gefäßwirkung blutdrucksenkend wirken.

Die Dosierung richtet sich nach dem erwünschten Effekt (Blutdruckstabilisierung, Orthopnoe) und den Nebenwirkungen (Tachykardie und etwas später Tremor). Bei bekannten Herzkrankheiten (insbesondere koronare Herzkrankheit) sollte die Dosierung jedoch niedriger liegen. Bei Kindern wird Adrenalin zumeist gut vertragen, da normalerweise keine kardialen Vorerkrankungen vorliegen.

In leichteren Stadien der anaphylaktischen Reaktion, die (noch) nicht durch eine Kardiodepression bestimmt sind, ist nur der α -agonistische Effekt von Adrenalin erwünscht. Aus diesen Gründen darf Adrenalin nur fraktioniert in kleinen Dosen ($\leq 0,3$ mg) gegeben werden. Bei diesen Dosen ist eine „ausgewogene“ hämodynamische Reaktion zu erwarten, die durch einen Anstieg des mittleren Blutdrucks, einen deutlichen Anstieg der Blutdruckamplitude (Differenz zwischen dem leicht abfallenden diastolischen und dem ansteigenden systolischen Blutdruck) und eine mäßige Kardistimulation gekennzeichnet ist.

Die eindeutige Indikation zur parenteralen Gabe von Adrenalin besteht ab Stadium III, jedoch kann der Einsatz auch bei zunehmender kardiovaskulärer Symptomatik im Stadium II indiziert sein.

Besondere Vorsicht und Aufmerksamkeit erfordert der Einsatz von Adrenalin bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder Arrhythmie [9, 63, 95]. In diesen Fällen kann Adrenalin zu einer akuten Koronarinsuffizienz bis hin zum Myokardinfarkt bzw. Kammerflimmern führen. Andererseits muss gerade bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit der Perfusionsdruck ausreichend hoch gehalten werden. Dies gelingt im Stadium III häufig nur durch gleichzeitige Gabe von Volumen und Vasokonstriktor [10].

6.2.1.4 Adrenalin zur Selbstapplikation

Zur Selbstmedikation bei Patienten mit bekannter Anaphylaxie, insbesondere auf Insektengifte und Nahrungsmittel, eignen sich Autoinjektoren (Handelspräparate „Fastject“ oder „Anapen“), mit denen 0,3 mg (bzw. 0,15 mg für Kinder ab 15 kg) Adrenalin in einfacher Weise intramuskulär in die Außenseite des

Oberschenkel zu applizieren sind. Allerdings ist eine ausführliche schriftliche und praktische Instruktion zur Handhabung unabdingbar. Demnächst werden Autoinjektoren mit zweimal 0,3 mg Adrenalin verfügbar sein („Twinject“), mit denen bei ausbleibender Wirkung eine zweite Injektion erfolgen kann. Patienten mit bekanntem Asthma bronchiale sollten ein kurz wirksames β_2 -Mimetikum bei sich führen.

6.2.2 Andere Katecholamine

6.2.2.1 Dopamin

Ein günstiges Wirkprofil für die Therapie kardiovaskulärer Reaktionen bietet Dopamin, das auf α - und β -Rezeptoren wirkt und eine kurze Halbwertszeit besitzt.

Dopamin bewirkt in niedrigen Dosen über vasculäre D_1 -dopaminerge Rezeptoren eine Vasodilatation im renalen, mesenterialen und koronaren Gefäßbett [3, 24]. Bei höheren Konzentrationen überwiegt der blutdrucksteigernde Effekt durch Stimulation der α - und β_1 -Rezeptoren. Die Wirkung auf β_2 -Rezeptoren ist gering. Bei ungenügender Wirkung von Adrenalin und Volumensubstitution kann Dopamin anstelle von oder zusammen mit Adrenalin als intravenöse Dauerinfusion verabreicht werden. Die übliche Dosierung beträgt 2–15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Der Einsatz von Dopamin ist an ein striktes Puls- und Blutdruckmonitoring gebunden.

6.2.2.2 Noradrenalin

Noradrenalin ist ein potenter α - und β_1 -Rezeptoren-Stimulator, hat dagegen sehr wenig Aktivität auf β_2 -Rezeptoren. Daher überwiegt eine Zunahme des peripheren Widerstands und systolischen Blutdrucks, die Wirkung auf die Lunge ist gering. Es wird insbesondere bei ungenügender Wirkung von Volumenzufuhr und Adrenalin/Dopamin eingesetzt [28, 35]. Wegen seiner ausgeprägten vasokonstriktorischen Wirkung soll es ausschließlich als intravenöse Dauerinfusion unter striktem Blutdruck- und Pulsmonitoring verabreicht werden. Die übliche Dosierung beträgt 0,02–0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

6.2.2.3 Kombination von Katecholaminen mit Vasopressin

In den CPR- („cardiopulmonary resuscitation“-) Richtlinien [19, 20] findet sich ein neuer Aspekt mit dem Einsatz von Arginin-Vasopressin [79]. Es scheint die Wirkung von Adrenalin zu unterstützen und besonders dann zu einer Verbesserung des Blutdrucks während CPR zu führen, wenn lange Zeitintervalle und schwere Azidose einem CPR-Beginn vorausgehen. Bei der Therapie von Kammerflimmern scheint die Kombination von beiden Substanzen (Adrenalin 1 mg und Arginin-Vasopressin 40 IU) besonders vorteilhaft zu sein und den Therapieeffekt zu verbessern [43].

Der Einsatz von Dopamin, Noradrenalin und Vasopressin ist in der Regel nicht für die Feldsituation außerhalb von Notfallambulanzen und Intensivstationen geeignet.

6.2.3 β -Blocker und Anaphylaxie

Unter β -Blocker-Therapie wurden wiederholt besonders schwer verlaufende und schwierig zu behandelnde anaphylaktische Reaktionen beschrieben [30, 33, 39, 50, 60, 94, 97, 98]. Die Blockierung der β -Rezeptoren erfordert hier meist eine wesentlich höhere Dosierung des Adrenalins. Zudem soll die Gabe von Glukagon 1 mg intravenös in dieser Situation günstig wirken [105]. Der Einsatz bzw. Ersatz von β -Blockern bei Patienten mit Anaphylaxie muss für jeden einzelnen Fall sorgfältig überprüft werden [60]. Insbesondere bei koronarer Herzkrankheit und Herzinsuffizienz verringert die β -Blocker-Therapie Morbidität und Mortalität hochsignifikant, und β -Blocker sind in dieser Situation oft nicht durch gleichwertige andere Medikamente zu ersetzen. Auch gilt es zu bedenken, dass nach einer Studie die Inzidenz allergischer Reaktionen bei allergenspezifischer Immuntherapie und β -Blockade nicht erhöht ist und dass die Lebenserwartung bei Erdnussallergie und gleichzeitiger koronarer Herzkrankheit mit β -Blockade höher ist als ohne [97].

6.2.4 ACE-Hemmer und Anaphylaxie

„Angiotensin-converting enzyme“- (ACE-) Hemmer hemmen die Kininase (= ACE). Kininase katalysiert die Synthese von Angiotensin II aus der inaktiven Vorstufe Angiotensin I und weiter den Abbau des auch bei Anaphylaxie freigesetzten Bradykinins. Bradykinin führt intravasal zu einer NO-Freisetzung und damit zu einer reversiblen Gefäßdilatation mit Blutdruckabfall. Interstitiell erweitern sich durch die Bradykininwirkung die Interzellularverbindungen („tight junctions“), wodurch die Ödembildung begünstigt wird [35]. Aufgrund dieser Mechanismen erscheint es möglich, dass ACE-Hemmer den Verlauf einer Anaphylaxie ungünstig beeinflussen.

Jedoch gibt es keine Belege aus systematischen Untersuchungen, dass ACE-Hemmer-Anwendung tatsächlich ein Risikofaktor bei Anaphylaxie ist [10]. Lediglich in einigen kasuistischen Darstellungen wurde ein erhöhtes Risiko anaphylaktischer Reaktionen während der Hyposensibilisierung mit Hymenopteren gift unter Einfluss von ACE-Hemmern berichtet [94]. Trotz dieser unsicheren Datenlage wird aus theoretischen Überlegungen in der Leitlinie zur Hymenopteren gift hyposensibilisierung ACE-Hemmer-Behandlung als Risikofaktor angeführt [66].

Auf Veranlassung des Paul-Ehrlich-Instituts wurden mögliche Wechselwirkungen von ACE-Hemmern mit der Hyposensibilisierung in die Arzneiinformationen aufgenommen [44]. Aus Haf-

tungsgründen wurde darüber hinausgehend von den Herstellern der Allergenpräparate die Anwendung von ACE-Hemmern als Kontraindikation der Hyposensibilisierung mit Hymenoptergift aufgeführt. Sicherheitshalber wird empfohlen, bei Patienten mit Anaphylaxierisiko (vor allem bei Hymenoptergiftallergie) auf die Anwendung von ACE-Hemmern so weit als möglich zu verzichten.

6.2.5 Volumengabe

Ein wichtiger Aspekt der kardiovaskulären Symptome der Anaphylaxie ist neben der Vasodilatation die Plasmaexsudation und daraus resultierend eine Hypovolämie. Die symptomatische Therapie der Hypovolämie besteht in einer adäquaten Volumengabe [5, 6, 19, 57, 72, 93, 99, 101].

6.2.5.1 Elektrolytlösungen

Auch die jüngste Synopsis [68] zu den gegenwärtig bestehenden Leitlinien für die Therapie der Anaphylaxie ergibt keine Literaturhinweise, ob physiologische Kochsalzlösung oder Vollelektrolytlösungen mit und ohne Kohlenhydrate sich durch irgendwelche Vorteile unterscheiden. Selbst bei diesen Lösungen sind jedoch anaphylaktische Reaktionen durch ihren Gehalt an Sulfitionen nicht vollständig ausgeschlossen. Auch ist davon auszugehen, dass Elektrolytlösungen, bedingt durch die vermehrte Extravasation, nur kurzfristig im Intraavasalraum bleiben. Damit ist ihr Effekt auf das intravasale Volumen bei alleiniger Gabe zumindest bei lebensbedrohlichen Reaktionen möglicherweise unzureichend. Aus diesen Gründen ist oft der zusätzliche Einsatz höhermolekularer Lösungen notwendig [23].

6.2.5.2 Plasmaersatzmittel

Hinsichtlich ihrer Eignung zur Therapie anaphylaktischer Reaktionen unterscheiden sie sich durch spezielle Details. Die folgenden Empfehlungen beziehen sich auf Erwachsene. Im Einzelnen geht es hier um Dextran, Hydroxyethylstärke sowie Gelatinepräparate.

Dextrane dürfen heute erst nach Vorbehandlung mit niedermolekularem Dextranhapten gegeben werden [47, 71].

Im Rahmen der Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen muss die Notwendigkeit einer Haptenvorgabe als Nachteil der Dextrane angesehen werden, da sie den Beginn einer adäquaten Volumenzufuhr unter Umständen entscheidend verzögert.

Auf der Basis experimenteller Studien kann auf die Haptenvorgabe dann verzichtet werden kann, wenn Dextran sofort als Schnellinfusion zugeführt wird, da durch die rasch erreichte hohe Blutkonzentration die Immunkomplexbildung unterbunden wird [47, 57]. Größere Erfahrungen mit einem solchen Vorgehen in der Klinik bestehen jedoch nicht.

Hydroxyethylstärke (HES) galt bisher für die Therapie des anaphylaktischen Schocks als Volumenersatzmittel der ersten Wahl [13, 68, 72, 99]. Besonders mittelmolekulares HES (HES 6% 200/0,5) verfügt über ähnliche rheologische Eigenschaften wie Dextran und eine ausreichend lange intravasale Verweildauer von ca. 4 h.

Die Gefahr anaphylaktischer Reaktionen nach HES-Infusionen wurde bislang nicht höher als nach Dextraninfusionen mit Haptenprophylaxe [47, 75] eingeschätzt. Neueste Arbeiten zeigen jedoch, dass selbst nach 3%igem HES mit anaphylaktischen Spätreaktionen (nach 60–90 min) gerechnet werden muss [13], also unter Umständen gerade dann, wenn der Patient nicht mehr unter strenger Aufsicht ist. Diese Tatsache legt nahe, auch eine Volumenzufuhr mit HES durch die Gabe von H₁- und H₂-Antihistaminika zu begleiten, um die unerwünschten Spätreaktionen zu verhindern. Bislang am besten im Hinblick auf die Prophylaxe/Therapie kardiovaskulärer Schockzustände untersucht sind die H₁- und H₂-Rezeptorantagonisten Dimetinden und Cimetidin [14, 51, 99].

Um Ablagerungen im retikuloendothelialen System zu vermeiden, lag bereits bisher die empfohlene Höchstmenge für HES 200/0,5 bei 20–30 ml/kg KG/Tag, d. h. ca. 1,5 l beim Erwachsenen. Ausnahmen sind hier lediglich bei einem Blutungsschock denkbar.

Eine darüber hinaus notwendige Volumenzufuhr sollte bevorzugt mit Elektrolytlösungen erfolgen – dies insbesondere auch, um renale Komplikationen (Hyperviskositätssyndrom) zu vermeiden. Eine Ödemverstärkung durch Plasmaexsudation stellt dabei keine Kontraindikation dar [12, 96].

6.2.5.3 Gelatinelösungen

Wurden bisher Gelatinelösungen – trotz anderer positiver Eigenschaften [5] – wegen ihrer histaminliberierenden Potenz in der Therapie der Anaphylaxie zurückhaltend betrachtet, so kam in jüngster Zeit noch die verunsichernde Diskussion zur BSE-Sicherheit [6] hinzu.

6.2.5.4 Volumenmenge

Schwere anaphylaktische Reaktionen erfordern nicht selten die Zufuhr größerer Mengen Flüssigkeit innerhalb kurzer Zeit. Dies ist nur über entsprechende intravenöse Zugänge zu erreichen, an die rechtzeitig, d. h. solange der Patient noch nicht zentralisiert ist, gedacht werden sollte.

Die Schweregrade III bzw. IV der Anaphylaxie können innerhalb kürzester Zeit eine Zufuhr von 2–3 l erfordern, im Kindesalter initial 10–20 ml/kg KG, bei nicht ausreichender Wirkung zu wiederholen. Dies kann grundsätzlich mit Elektrolytlösungen (Kristalloiden) oder verschiedenen kolloidalen Plas-

maersatzmitteln erfolgen. Auch nach primärer Kreislaufstabilisierung können im Verlauf der folgenden Stunden noch Infusionen von mehreren Litern erforderlich werden [19].

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

Einen neuen Ansatz zur Volumentherapie anaphylaktischer Reaktionen stellt möglicherweise der Einsatz hypertoner, hyperonkotischer Lösungen dar. Ebenso wird gegenwärtig die Anwendung von mittelmolekularem HES 130/0,4 in 6%iger Lösung günstig beurteilt [37, 41].

6.2.6 Antihistaminika

Die zentrale Rolle von Histamin als wesentlichem Mediator der allergischen Reaktion ist unbestritten. H_1 -Antihistaminika umfassen eine große Gruppe von Substanzen mit unterschiedlichen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften. Die ersten Präparate, z. B. Chlorpheniramin, Diphenhydramin, Dimetinden und Hydroxyzin, wurden in den 40er Jahren des vorigen Jahrhunderts verfügbar, und einige Medikamente sind noch immer im Handel. Sie haben neben den H_1 -antagonistischen auch anticholinerge, antiadrenerge und antiserotoninerge Wirkungen und penetrieren in das ZNS. Sie werden daher als sedierende Antihistaminika bezeichnet. Die zweite Generation der H_1 -Antihistaminika, wie Azelastin, Cetirizin, Ebastin, Loratadin, Mizolastin und Terfenadin, zeichnet sich einerseits durch eine größere Selektivität für den H_1 -Rezeptor und andererseits durch eine fehlende ZNS-Gängigkeit und damit geringere bis fehlende sedierende Wirkung aus. Aus Metaboliten solcher Substanzen wurden weitere moderne Präparate mit dem Gedanken entwickelt, ein günstigeres Nebenwirkungsspektrum zu erzielen, z. B. Desloratadin, Fexofenadin und Levocetirizin, die auch als H_1 -Antagonisten der dritten Generation bezeichnet werden. Sie unterliegen weniger Interaktionen über das Cytochrom-P450-System, unterscheiden sich aber in der Wirkung nicht wesentlich von den Präparaten der zweiten Generation. Diese Substanzen werden als nicht sedierende Antihistaminika zusammengefasst [16, 26, 36, 82–84, 86].

Der Einsatz von Antihistaminika bei Anaphylaxie ist bereits ab Stadium I indiziert. Im Gegensatz zu Empfehlungen aus den USA werden in Deutschland bei leichten anaphylaktischen Reaktionen Antihistaminika ohne gleichzeitige Gabe von Adrenalin eingesetzt. Es ist im Einzelfall nicht möglich abzuschätzen, ob eine urtikarielle Reaktion zwangsläufig von einer respiratorischen oder Herz-Kreislauf-Reaktion gefolgt wird. Die Mehrzahl der Betreuten mit

Anaphylaxie während stationärer Provokationstestungen, Hyposensibilisierung oder in der Notfallaufnahme von Kliniken benötigt keine Injektion von Adrenalin. In den USA geht der Trend hin zur schnellen Anwendung von Adrenalin bereits bei milden Symptomen einer Anaphylaxie, z. B. als Selbstmedikation von Laien. Es wird dort diskutiert, dass der „Versuch eines Antihistaminikums“ das Risiko berge, Adrenalin nicht rechtzeitig zu geben und die Patienten zu verwirren. Mögliche Nebenwirkungen von unnötigerweise gegebenem Adrenalin werden in Kauf genommen.

Die Wirkung von H_1 -Antihistaminika bei Anaphylaxie auf die Urtikaria und Rhinokonjunktivitis [83, 103] sowie auf minimale Herz-Kreislauf-Reaktionen kann als sicher betrachtet werden [35]. Die alleinige Behandlung mit H_1 -Antihistaminika reicht jedoch bei fortschreitender Symptomatik von Grad-II-Reaktionen nicht aus. Antihistaminika haben im Vergleich zu Adrenalin einen langsameren Wirkungseintritt, besitzen aber ein günstigeres Nutzen-Nebenwirkungs-Profil und eine große therapeutische Breite; darum sollten sie bei allen anaphylaktischen Reaktionen zur Blockade der Histaminwirkung bereits im Anfangsstadium gegeben werden.

Zur ärztlichen intravenösen Applikation in der Akuttherapie der Anaphylaxie sind nur die klassischen sedierenden Antihistaminika Dimetinden und Clemastin verfügbar, sie stellen die einzigen zugelassenen Antihistaminika für diese Indikation dar. Die Nebenwirkung „Sedierung“ ist angesichts einer möglicherweise lebensbedrohlichen Situation sekundär und kann zur Beruhigung der Patienten beitragen. Allerdings sollte die Gabe als Kurzinfusion erfolgen, um keinen Blutdruckabfall hervorzurufen. Erfahrungen über die Wirkung von modernen nicht sedierenden Antihistaminika liegen in geringerem Maße vor.

Die Rolle einer Therapie mit H_2 -Antihistaminika, wie Ranitidin und Cimetidin, bei Anaphylaxie wird diskutiert. Mehrere Studien haben eine verstärkte Wirkung einer Kombination von H_1 - und H_2 -Antihistaminika (Cimetidin) im Vergleich zu H_1 -Antagonisten allein belegt [49, 52, 91, 99]. Bei Kindern ist Cimetidin nicht zugelassen. Es liegen keine Studien vor, die einen Effekt einer alleinigen Gabe von H_2 -Antihistaminika belegen, insbesondere nicht in der akuten Behandlungssituation. Durch die alleinige Gabe von H_2 -Antihistaminika bei bestehender anaphylaktischer Reaktion könnte es zu gefährlichen Bradykardien und Luftnot kommen [1, 13].

Zur Prophylaxe einer Anaphylaxie bei Risikopatienten wurden H_1 -Antihistaminika bzw. eine Kombination aus H_1 - und H_2 -Antihistaminika, insbesondere vor der Gabe von Auslösern nicht allergischer Anaphylaxie, wie z. B. Röntgenkontrastmitteln und Allgemeinnarkosen, oder zur Vorbeu-

gung von Reaktionen während der Hyposensibilisierungsbehandlung, erfolgreich eingesetzt [52, 62, 76]. Dabei wurden sowohl orale nicht sedierende als auch intravenöse sedierende Antihistaminika verwendet.

Die neueren Antihistaminika sind zur Therapie der Anaphylaxie in Deutschland nicht zugelassen. In der Schweiz werden zur oralen Notfalltherapie Fexofenadin und Cetirizin empfohlen, die in plazebokontrollierten Hautteststudien [26, 86] den schnellsten Wirkungseintritt zeigten. Weitere Studien mit den neueren Antihistaminika in dieser Indikation sind dringend zu fordern. Ebenso wären intravenöse Präparate von modernen nicht sedierenden Antihistaminika wünschenswert.

Bei der Antihistaminikagabe darf nur die maximal zugelassene Dosis offiziell empfohlen werden. Die Expertengruppe ist sich jedoch einig, dass aufgrund der Dramatik der Situation in manchen Fällen auch über den offiziellen Empfehlungen liegende Dosen gegeben werden können.

6.2.7 Glukokortikoide

Glukokortikoide nehmen in den Empfehlungen zur Therapie anaphylaktischer Reaktionen einen festen Platz ein, obwohl zu ihrer Anwendung in dieser Indikation keine systematischen klinischen Studien vorliegen [21, 27, 69, 72, 99]. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts spielen sie in der akuten Phase einer anaphylaktischen Reaktion nur eine untergeordnete Rolle, sind aber effektiv bei der Behandlung von Asthma und wirken protrahierten oder biphasischen anaphylaktischen Reaktionen entgegen [40, 72, 92].

6.2.7.1 Wirkmechanismus

Die vielfältigen Wirkungen der Glukokortikoide werden über einen Glukokortikoid- und einen Mineralokortikoidrezeptor vermittelt. Über diese Rezeptoren wird die Transkriptionsrate von Zielgenen gesteigert oder gehemmt. Mit einem Eintritt spezifischer Wirkungen ist nach 30 min bis zu 4–6 h [19, 40] zu rechnen. Daneben gibt es schneller einsetzende Wirkungen, die nicht auf einer veränderten Gentranskription beruhen können. Deren Mechanismen sind vermutlich auch über den Glukokortikoidrezeptor vermittelt und Folge einer direkten Protein-Protein-Wechselwirkung.

Bei der Therapie anaphylaktischer Reaktionen sind die antiinflammatorischen Eigenschaften von Glukokortikoiden bedeutsam. Glukokortikoide hemmen die Phospholipase A₂, so dass damit die Bildung von Leukotrienen und Prostaglandinen aus Arachidonsäure unterdrückt wird. Weiter hemmen Glukokortikoide die Produktion und Wirkung von Bradykinin, plättchenaktivierendem Faktor und Serotonin. Glukokortikoide beeinflussen außerdem

die Mikrozirkulation und hemmen die Aktivierung von Entzündungszellen [35].

6.2.7.2 Dosierung

Empfehlungen zur Dosierung richten sich nach den Behandlungszielen. Zur Prävention eines biphasischen Verlaufs einer Anaphylaxie werden unterschiedlich hohe Dosen empfohlen (1–2 mg/kg Methylprednisolon alle 6 h [19] bzw. 125 [21] oder 250–500 mg als Einmalgabe [40, 102]). Eine unspezifische membranstabilisierende Wirkung erfordert hohe Glukokortikoiddosen (500–1.000 mg) und setzt bereits innerhalb von 10–30 min nach Zufuhr ein [102]. Diese Wirkungen sind nicht von der Potenz des Glukokortikoids, sondern von der Molekülzahl abhängig [40].

Für die orale Anwendung zur Akutversorgung durch den Patienten selbst scheinen 100 mg Prednisolonäquivalent ausreichend [21, 61].

6.2.7.3 Nebenwirkungen

Zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen werden Glukokortikoide meist nur einmal oder kurzfristig verabreicht. Daher spielen die langfristigen Stoffwechseleffekte von Glukokortikoiden bei der Regulation von Protein-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel keine bedeutsame Rolle. Bei hoch dosierter kurzfristiger Gabe können gerötete Wangen und Blutdruckanstieg auftreten. Weiter sind vor allem neuropsychiatrische Symptome zu beachten, wie Schwindel, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen und Psychosen. Auch Glukokortikoide können initial Histamin freisetzen, so dass in der Reihenfolge Antihistaminika vor den Glukokortikoiden appliziert werden sollen [19, 46].

6.3 Akutmaßnahmen im Stadium IV

Bei Atem- oder Kreislaufstillstand muss die sofortige und sachgemäße Reanimation entsprechend den interdisziplinären Empfehlungen der Bundesärztekammer zur kardiopulmonalen Reanimation eingeleitet werden.

6.4 Algorithmus

Ein Algorithmus zum therapeutischen Vorgehen bei verschiedenen Stadien anaphylaktischer Reaktionen ist in Abbildung 1 wiedergegeben.

6.5 Notfallausrüstung

Die erforderliche Notfallausrüstung zur Therapie der Anaphylaxie durch den Arzt ist in Tabelle 3 aufgelistet.

Zur Selbstmedikation erhält der Patient ein „Notfallset“. Im Gegensatz zu der Praxis in den USA wird in Deutschland ein „Notfallset“ aus einem Antihistaminikum, einem Glukokortikoidpräparat und einem Adrenalinpräparat verordnet. Die Auswahl

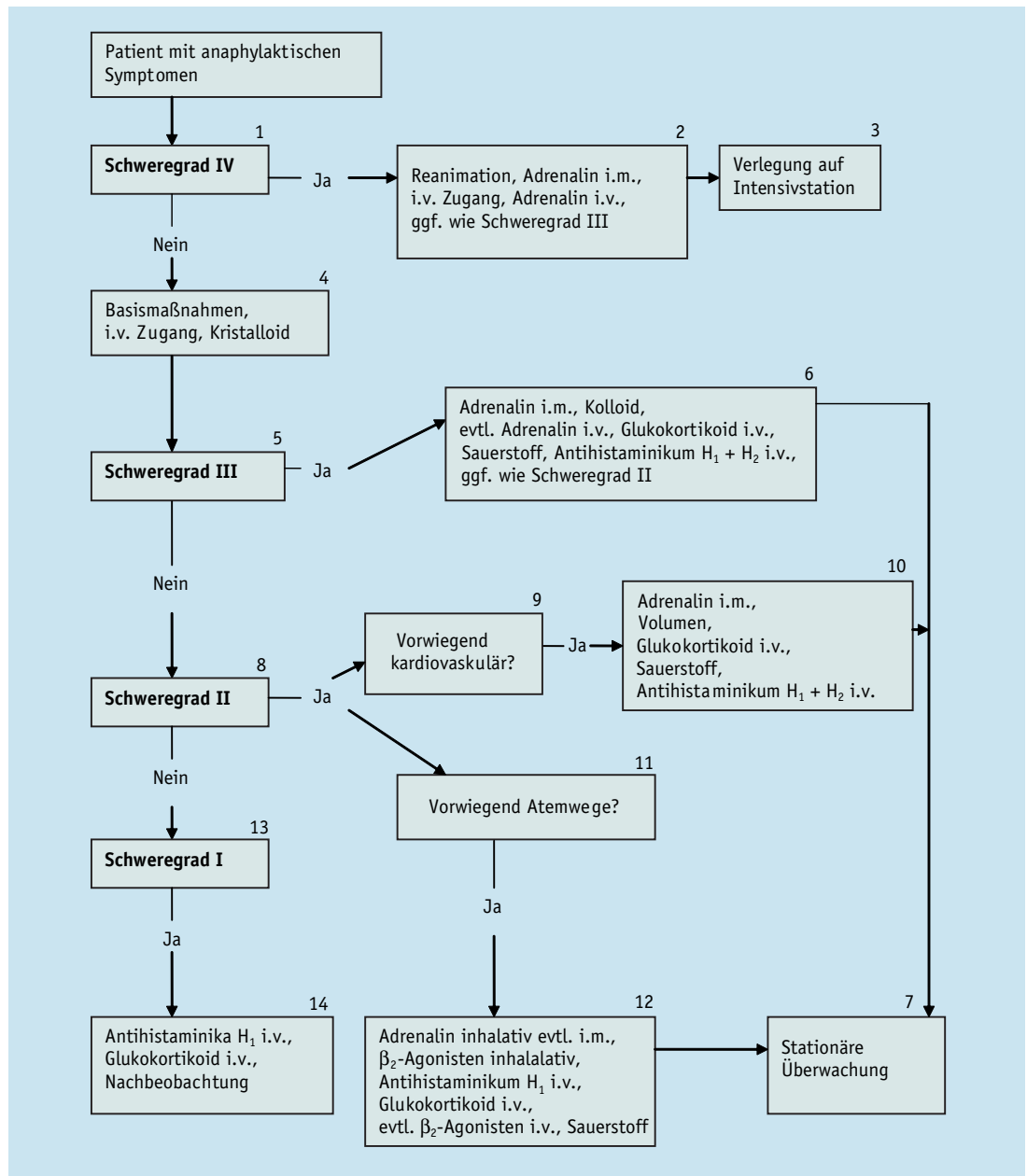


Abbildung 1. Algorithmus zum therapeutischen Vorgehen bei einer anaphylaktischen Reaktion

des Antihistaminikums für dieses Notfallset wird diskutiert. Theoretisch sollte eine ideale Zubereitung eines Notfallmedikaments folgende Anforderungen erfüllen:

1. Verfügbarkeit in geeigneter Applikationsform,
2. schneller Wirkungseintritt,
3. hohe Wirkstärke,
4. gute Verträglichkeit (Wirkungs-Nebenwirkungs-Verhältnis).

Die Schluckfähigkeit sollte bei der Auswahl der Applikationsform bei Kindern (Tropfen für Kleinkinder, Tabletten für größere Kinder und Erwach-

sene) berücksichtigt werden. Bei Schwierigkeiten beim Schlucken in der Anamnese (z. B. Larynxödem) sollte eine flüssige Applikationsform gewählt werden. Zahlreiche Antihistaminika sind als Tropfen oder Saft erhältlich.

Unter Berücksichtigung der Kontraindikationen beinhaltet ein „Notfallset“ zur Selbstmedikation Adrenalin als Autoinjektor (siehe 6.2.1.4.), bei zu erwartenden respiratorischen Symptomen zusätzlich ein Adrenalinpräparat zum Inhalieren, ferner ein Glukokortikoid und ein H₁-Antihistaminikum (gelöst oder schnell löslich).

6.6 Besonderheiten im Kindesalter

Bei der Behandlung von Kindern sind die besonderen Dosierungen der verwendeten Medikamente im Kindesalter zu berücksichtigen.

6.7 Patientenmanagement und Selbstmedikation

Jeder Patient, der eine Anaphylaxie erlitten hat, muss über die wesentlichen Verhaltensmaßregeln aufgeklärt werden, die zu Prophylaxe und Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen geeignet sind. Dies gilt auch dann, wenn der Patient einer erfolgreichen allergenspezifischen Immuntherapie (Hyposensibilisierung) zugeführt worden ist.

Zusätzlich zu entsprechenden Vermeidungsstrategien sind Kenntnisse über relevante, die Anaphylaxie begünstigende Risikofaktoren zu vermitteln, seien diese in der Exposition gegenüber den Auslösern oder beim Patienten durch Begleiterkrankungen, akute Belastungssituationen oder medikamentöse Therapien gegeben.

Nach anaphylaktischer Reaktion sollten Patienten mit einem „Notfallset“ (siehe 6.5.) zur Selbstmedikation ausgerüstet und in dessen Handhabung praktisch und schriftlich eingewiesen werden.

Zudem sollten eine allergologische Diagnostik zur Identifikation des Auslösers, die gezielte Ausstellung eines Allergieausweises und eine individuelle Beratung zum Umgang mit Risiken und Gefahren erfolgen. In manchen Fällen (z.B. bei Insektengiftallergie) ist eine allergenspezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) möglich und indiziert. Bei rezidivierenden Reaktionen müssen engmaschige Kontrolluntersuchungen und ggf. eine langfristige Therapie mit Antihistaminika erfolgen.

Literatur

1. Baller H, Huchzermeyer H. Histaminwirkungen am Herzen unter besonderer Berücksichtigung kardialer Nebenwirkungen von H₂-Rezeptorantagonisten. *J Mol Med* 1989; 67: 743–55
2. Barnard JH. Studies of 400 Hymenoptera sting deaths in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1973; 52: 259–64
3. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356: 2139–43
4. Berchtold E, Maibach R, Müller U. Reduction of side effects from rush-immunotherapy with honey bee venom by pretreatment with terfenadine. *Clin Exp Allergy* 1991; 22: 59–65
5. Boldt J. Volumenersatz beim schwerkranken Intensivpatienten. *Anaesthesist* 1998; 47: 778–85
6. Boldt J, Priebe H-J. Intravascular volume replacement therapy with synthetic colloids: is there an influence on renal function? *Anesth Analg* 2003; 96: 376–82
7. Bresser H, Sander CH, Rakoski J. Insektenstichnotfälle in München. *Allergo J* 1995; 4: 373–6
8. Brockow K, Vieluf D, Puschel K, Grosch J, Ring J. Increased postmortem serum mast cell tryptase in a fatal anaphylactoid reaction to nonionic radiocontrast medium. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 237–8
9. Brown MJ, Brown DC, Murphy MB. Hypokalemia from beta-2 receptor stimulation by circulating epinephrine. *N Engl J Med* 1983; 309: 1414–9
10. Brown SG, Blackman KE, Stenlake V, Heddle RJ. Insect sting anaphylaxis: prospective evaluation of treatment with intravenous adrenaline and volume resuscitation. *Emerg Med J* 2004; 21: 149–54
11. Capurro N, Levi R. The heart as target organ in systemic allergic reactions. *Circ Res* 1975; 36: 520–8
12. Celik I. Renal dysfunction after hydroxyethyl starch. Letter to the Editor. In response: Boldt J, Priebe H-J. *Anesth Analg* 2004; 99: 309–10
13. Celik I, Duda D, Stinner B, Kimura K, Gayek H, Lorenz W. Early and late histamine release induced by albumin, hetastarch and polygeline: some unexpected findings. *Inflamm Res* 2003; 52: 408–16
14. Celik I, Lorenz W, Stinner B, Duda D, Sitter H, Sauer S, Junge A, Hoppe M. Clinical modeling randomised trials

Tabelle 3. Notfallausrüstung zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen [44, 72]

- Stethoskop, Blutdruckmessgerät
- Stauschlauch, Spritzen, Venenverweilkanülen, Infusionsbesteck
- Sauerstoff mit Maske/Brille
- Guedel-Tubus, Ambu-Beutel, Absaugvorrichtung, Intubationsbesteck
- Adrenalin zur Injektion
- H₁- und H₂-Antihistaminika zur intravenösen Injektion
- Infusionslösungen (physiologische NaCl-/Elektrolytlösungen, kolloidale Lösungen)
- Glukokortikoid zur intravenösen Injektion
- Bronchodilatator (rasch wirksames β₂-Mimetikum zur Inhalation)
- Automatischer externer Defibrillator

Zur Vermittlung der notwendigen theoretischen und praktischen Informationen sind Schulungsprogramme sinnvoll, wie sie derzeit von an dieser Leitlinie beteiligten Fachgesellschaften erarbeitet werden. Nach erfolgter Diagnostik und Schulung können weitere Beratungen bezüglich des Umgangs mit der Erkrankung im Alltag durch Patientenorganisationen hilfreich sein.

Um die dringende Frage nach der aktuellen Prävalenz von anaphylaktischen Reaktionen im deutschen Sprachraum zu klären, wurde ein Anaphylaxieregister eingerichtet, wohin über einen Onlinezugang sämtliche anaphylaktischen Reaktionen gemeldet werden können (www.anaphylaxie.de).

Diese Leitlinie ist für alle Ärzte sowie andere im Medizinbereich tätige Personen gedacht, die in der Akutbehandlung von Patienten mit Anaphylaxie aktiv werden. Eine ergänzende Leitlinie für Ärzte und Patienten mit Schwerpunkt Patientenmanagement und Selbstmedikation ist in Vorbereitung.

- (CMRT's) in animals as a new intermediate between biological experiments and randomised clinical trials: application to antihistamine prophylaxis in anaesthesia and surgery. *Inflamm Res* 1998; 47 (Suppl 1): S66–8
15. Clark S, Bock SA, Gaeta TJ, Brenner BE, Cydulka RK, Camargo CA. Multicenter study of emergency department visits for food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 347–52
 16. Clough GF, Boutsiouki P, Church MK. Comparison of the effects of levocetirizine and loratadine on histamine-induced wheal, flare, and itch in human skin. *Allergy* 2001; 56: 985–8
 17. Crifo G, Bircher A. Selbstbehandlung mit Notfallmedikamenten. *Allergologie* 2003; 26: 1516–23
 18. Delage C, Irey HC. Anaphylactic deaths: a clinicopathologic study of 43 cases. *J Forensic Sci* 1972; 17: 525
 19. Duda D, Dick W, Lorenz W. Anaphylactic shock. Resuscitation 1998. 4th Congress of the European Resuscitation Council. Bologna: Monduzzi, 1998: 15–9
 20. Eisenberg MS, Mengest TJ. Cardiac resuscitation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1304–13
 21. Ellis AK, Day JH. Diagnosis and management of anaphylaxis. *Can Med Assoc J* 2003; 169: 307–11
 22. Endrich B, Ring J, Intaglietta M. Effects of radiopaque contrast media on the microcirculation of the rabbit omentum. *Radiology* 1979; 132: 331–9
 23. Fisher MMD. Clinical observations on the pathophysiology and treatment of anaphylactic cardiovascular collapse. *Anesth Intensive Care* 1986; 17: 17–21
 24. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med* 2005; 142: 510–24
 25. Genovese A, Gross S, Sakuma I, Levi R. Adenosine promotes histamine H₁-mediated negative chronotropic and inotropic effects on human atrial myocardium. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 247: 844–9
 26. Grant JA, Riethuisen JM, Moolaert B, DeVos C. A double-blind, randomized, single-dose, crossover comparison of levocetirizine with ebastine, fexofenadine, loratadine, mizolastine, and placebo: suppression of histamine-induced wheal-and-flare response during 24 hours in healthy male subjects. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 190–7
 27. Greenberger PA, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 867–72
 28. Gronemeyer W. Noradrenalin statt Adrenalin beim anaphylaktischen Schock. *Dtsch Med Wochenschr* 1980; 102: 101
 29. Gu X, Simons KJ, Simons FER. Administration by sublingual tablet feasible for the first aid treatment of anaphylaxis? A proof-of-concept study. *Diophar Drug Dispos* 2002; 23: 213–6
 30. Hannaway PJ, Hoppler GDK. Severe anaphylaxis and drug induced beta-blockage. *N Engl J Med* 1983; 308: 1536
 31. Helbing A, Hurni T, Müller UR, Pichler WJ. Incidence of anaphylaxis with circulatory symptoms: a study over a 3-year period comprising 940,000 in inhabitants of the Swiss Canton Bern. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 285–90
 32. Hepner DL, Castells MC. Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Analg* 2003; 97: 1381–95
 33. Hepner MJ, Ownby DR, Anderson JA, Rowe MS, Sears-Ewald D, Brown EB. Risk of systemic reactions in patients taking beta-blocker drugs receiving immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 407–11
 34. Hermann K, Ring J. The renin-angiotensin system in patients with repeated anaphylactic reactions during Hymenoptera venom hyposensitization and sting challenge. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 11: 251–6
 35. Hoffmann BB. Catecholamines, sympathomimetic drugs and adrenergic receptor antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, Goodman A, eds. *Goodman & Gilman: The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*. New York: McGraw Hill, 2002: 215–68
 36. Holgate ST, Canonica GW, Simons FE, Taglialatela M, Tharp M, Timmerman H, Yanai K. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1305–24
 37. Ickx BE, Bepperling F, Melot C, Schulman C, Linden PJ van der. Plasma substitution effects of a new hydroxyethyl starch HES 130/0.4 compare with HES 200/0.5. *Br J Anaesth* 2003; 91: 196–202
 38. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Martell JAO, Platts-Mills TAE, Ring J, Thien F, Cauwenberge PV, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832–6
 39. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115 (Suppl 2): S483–523
 40. Kaiser H, Kley H, Hrsg. *Cortisontherapie – Corticoide in Klinik und Praxis*. Stuttgart – New York: Thieme, 2002
 41. Kasper SM, Meinert P, Görg C, Mehlhorn U, Diefenbach C. Large-dose hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 in elective coronary artery bypass surgery. *Crit Care* 2002; 6: 173
 42. Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 341–8
 43. Kill C, Wranze E, Wulf H. Successful treatment of severe anaphylactic shock with vasopressin. Two case reports. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 134: 260–1
 44. Kleine-Tebbe J, Fuchs T, Klimek L, Kühr J, Lepp U, Niggemann B, Rakowski J, Renz H, Saloga J, Simon J. Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) mit Allergenen. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie. *Allergo J* 2000; 9: 317–24
 45. Kleinhans D. Anstrengungsinduzierte Urtikaria und Anaphylaxie. *Med Klin* 1987; 82: 103–4
 46. Laine-Cessac P, Moshinaly H, Gouello JP, Geslin P, Allain P. Severe anaphylactoid reaction after intravenous corticosteroids. Report of a case and review of the literature. *Therapie* 1990; 45: 505–8
 47. Laubenthal H. *Dextrananaphylaxie, Pathomechanismus und Prophylaxe. Ergebnisse einer multizentrischen Studie*. Berlin – Heidelberg – New York: Springer, 1986
 48. Lieberman P. Use of epinephrine in the treatment of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 313–8
 49. Lin RY, Curry A, Pesola GR, Knight RJ, Lee HS, Bakalchuk L, Tenenbaum C, Westfal RE. Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H₁ and H₂ antagonists. *Ann Emerg Med* 2000; 36: 462–8
 50. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub TB, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 666–77
 51. Lorenz W, Duda D, Dick W, Sitter H, Doenicke A, Black A, Weber D, Menke H, Stinner B, Junginger T, Rothmund M, Ohmann Ch, Healy MJR. Incidence and clinical importance of perioperative histamine release: randomised study of volume loading and antihistamines after induction of anaesthesia. *Lancet* 1994; 343: 933–40
 52. Lorenz W, Ennis M, Doenicke A, Dich W. Perioperative uses of histamine antagonists. *J Clin Anesth* 1990; 2: 345–60
 53. Ludolph-Hauser D, Ruëff F, Fries C, Schöpf P, Przybilla B. Constitutively raised serum concentrations of mast cell

- tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 2001; 357: 361–2
54. Marone G, Bova M, Detoraki A, Onorati AM, Rossi FW, Spadaro G. The human heart as a shock organ in anaphylaxis. *Novartis Found Symp* 2004; 257: 133–49
 55. Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63: 433
 56. Mehl A, Wahn U, Niggemann B. Anaphylactic reactions in children – a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy* 2005; 60: 1440–5
 57. Meßmer K. Plasma substitutes and indications for their use. In: Tinker J, Rapin M, eds. *Care of the Critically Ill Patient*. Berlin – Heidelberg – New York: Springer, 1983: 569–75
 58. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005; 60: 443–51
 59. Müller U. Spätkomplikationen bei Anaphylaxie. In: Ring J, Darsow U, Hrsg. *Allergie 2000: Probleme, Strategien und praktische Konsequenzen*. München: Dustri, 2001: 249–52
 60. Müller U, Haeberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 606–10
 61. Müller U, Mosbech H, Blaauw P, Dreborg S, Malling HJ, Przybilla B, Urbanek R, Pastorello E, Blanca M, Bousquet J, Jarisch R, Youlten L. Emergency treatment of allergic reactions to Hymenoptera stings. *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 281–8
 62. Nielsen L, Johnsen CR, Mosbech H, Poulsen LK, Malling HJ. Antihistamine premedication in specific cluster immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1207–13
 63. Pavek K, Wegmann A, Nordström L, Schwander D. Cardiovascular and respiratory mechanisms in anaphylactic and anaphylactoid shock reactions. *Klin Wochenschr* 1982; 60: 941–7
 64. Portier P, Richet C. De l'action anaphylactique de certains venins. *C R Soc Biol* 1902; 54: 170
 65. Przybilla B, Ring J. Anaphylaxis to ethanol and sensitization to acetic acid. *Lancet* 1983; 1: 483
 66. Przybilla B, Ruëff F, Fuchs T, Pfeiffer C, Rakoski J, Stolz W, Vieluf D. Insektengiftallergie. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie. *Allergo J* 2004; 13: 186–90
 67. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1144–50
 68. Ranft A, Kochs EF. Therapie anaphylaktischer Reaktionen: Synopsis bestehender Leitlinien und Empfehlungen. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004; 39: 2–9
 69. Reimers A, Müller U. Behandlung des anaphylaktischen Schocks. *Ther Umsch* 2000; 58: 325–8
 70. Richet C. De l'anaphylaxie ou sensibilité croissante des organismes à des doses successives de poison. *Arch Fisiol* 1904; 1: 129
 71. Richter W, Hedin H, Ring J, Kraft D, Messmer K. Anaphylaktoide Reaktionen nach Dextran I. Immunologische Grundlagen und klinische Befunde. *Allergologie* 1980; 3: 9
 72. Ring J. *Angewandte Allergologie*, 3. Aufl. München: Urban & Vogel, 2004
 73. Ring J, Behrendt H. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. Classification and pathophysiology. *Clin Rev Allergy Immunol* 1999; 17: 387–99
 74. Ring J, Darsow U. Idiopathic anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2: 40–5
 75. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 1: 466–9
 76. Ring J, Rothenberger KH, Clauss W. Prevention of anaphylactoid reactions after radiographic contrast media infusions by combined histamine H₁- and H₂-receptor antagonists: results of a prospective controlled trial. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985; 78: 9–14
 77. Rohrer CL, Pichler WJ, Helbling A. Anaphylaxie: Klinik, Ätiologie und Verlauf bei 118 Patienten. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128: 53–63
 78. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Bock SA, Schmitt C, Bass R, Chowdhury BA, Decker WW, Furlong TJ, Galli SJ, Golden DB, Gruchalla RS, Harlor AD, Hepner DL, Howarth M, Kaplan AP, Levy JH, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, Murphy R, Pollart SM, Pumphrey RS, Rosenwasser LJ, Simons FE, Wood JP, Camargo CA. Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 584–91
 79. Schmittinger CA, Wenzel V, Herff H, Stadlbauer KH, Krismer AC, Voelckel WG, Strohmenger HU, Lindner KH. Medikamentöse Therapie der kardiopulmonalen Reanimation. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2003; 38: 651–75
 80. Schwartz L. Clinical utility of tryptase levels in systemic mastocytoses and associated hematologic disorders. *Leuk Res* 2001; 25: 553–62
 81. Sheikh A, Alves B. Hospital admissions for acute anaphylaxis: time trend study. *BMJ* 2000; 320: 1441
 82. Simons FE. Comparative pharmacology of H₁ anti-histamines: clinical relevance. *Am J Med* 2002; 113 (Suppl 9A): 38–46
 83. Simons FE. H₁-antihistamines: more relevant than ever in the treatment of allergic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 42–52
 84. Simons FE. Advances in H₁-antihistamines. *N Engl J Med* 2004; 351: 2203–17
 85. Simons FE. First-aid treatment of anaphylaxis to food: focus on epinephrine. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 837–44
 86. Simons FE, Silver NA, Gu X, Simons KJ. Clinical pharmacology of H₁-antihistamines in the skin. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 777–83
 87. Simons FER, Gu X, Jounston L, Simons KJ. Can epinephrine inhalations be substituted for epinephrine injection in children at risk for systemic anaphylaxis? *Pediatrics* 2000; 106: 1040–4
 88. Simons FER, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 871–3
 89. Smedegard G, Revenäs B, Arfors KE. Anaphylaxis in the monkey: hemodynamics and blood flow distribution. *Acta Physiol Scand* 1979; 106: 191
 90. Smith PL, Kagey-Sobotka A, Blecker ER, Traystman R, Kaplan AP, Gralnik H, Valentine MD, Permut S, Lichtenstein LM. Physiologic manifestations of human anaphylaxis. *J Clin Invest* 1980; 60: 1072
 91. Soto H de, Turk P. Cimetidine in anaphylactic shock refractory to standard therapy. *Anesth Analg* 1990; 69: 264–5
 92. Stark BJ, Sullivan TJ. Biphasic and protracted anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 76–83
 93. Stoelting RK. Systemic circulation. In: Stoelting RK, eds. *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*. Philadelphia: Lippincott, 2006: 661–78
 94. Stumpf JL, Shehab N, Patel AC. Safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with insect venom allergies. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 699–703
 95. Sullivan TJ. Cardiac disorders in penicillin-induced anaphylaxis: association with intravenous epinephrine therapy. *JAMA* 1982; 248: 2161
 96. Suttner S, Boldt J. Beeinflusst die Gabe von Hydroxyethylstärke die Nierenfunktion? *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2004; 39: 71–7

97. TenBrook JA, Wolf MP, Hoffmann SN, Rosenwasser LJ, Konstam MA, Salem DN. Should beta-blockers be given to patients with heart disease and peanut-induced anaphylaxis? A decision analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 977–82
98. Toogood HH. Risk of anaphylaxis in patients receiving beta-blocker drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 1–5
99. Tryba M. Therapie des anaphylaktischen Schocks. *Notfallmedizin* 1997; 23: 238–44
100. Tryba M, Ahnefeld FW, Barth J, Dick W, Doenicke A, Fuchs T, Gervais H, Laubenthal H, Löllgen H, Lorenz W, Mehrkens HH, Meuret GH, Möllmann H, Piepenbrock S, Przybilla B, Ring J, Schmutzler W, Schultze-Werninghaus G, Schüttler J, Schuster JP, Sefrin P, Zander J, Zenz M. Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. *Allergo J* 1994; 3: 211–24
101. Waldhausen E, Keser G, Marquardt B. Der anaphylaktische Schock. *Anästhesist* 1987; 36: 150–8
102. Walther A, Bottiger BW. Anaphylaktoide Reaktionen in der Prähospitalphase. *Internist (Berl)* 2004; 45: 296–304
103. Winbery SL, Lieberman PL. Histamine and antihistamines in anaphylaxis. *Clin Allergy Immunol* 2002; 17: 287–317
104. Wüthrich B, Ballmer-Weber BK. Food-induced anaphylaxis. *Allergy* 2001; 56 (Suppl 67): 102–4
105. Zaloga GP, Delacey W, Holmboe E, Chernow B. Glucagon reversal of hypotension in a case of anaphylactoid shock. *Ann Intern Med* 1986; 105: 65–6