

Aus der Hals-Nasen-Ohrenklinik des Universitätsklinikums Ulm

(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. G. Rettinger)

**Intraoperativer Bronchospasmus bei  
Nasennebenhöhlen-Operationen – Hinweis auf ein  
Analgetikaintoleranz-Syndrom?**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Ulm

Vorgelegt von:

Nicola Alison Blidaru aus Fürth

2006

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. T. Keck

2. Berichterstatter: PD J. Weiss

Tag der Promotion: 18.01.2007

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	4
<b>1. Einleitung</b>	5
1.1. Bronchospasmus und Analgetikaintoleranz	5
1.2. Fragestellung der vorgelegten Arbeit	7
<b>2. Material und Methode</b>	8
2.1. Patienten	8
2.2. Datenauswertung und statistische Analyse	9
<b>3. Ergebnisse</b>	11
<b>4. Diskussion</b>	19
<b>5. Zusammenfassung</b>	24
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	25
<b>Danksagung</b>	29

## Abkürzungsverzeichnis

AI	Analgetikaintoleranz
ASS	Acetylsalicylsäure
IgE	Immunglobulin E
ITN	Intubationsnarkose
IV	intravenös
NNH	Nasennebenhöhlen
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug (nicht-steroidales Antiphlogistikum)
OP	Operation
RAST	Radio-allergo-sorbent-Test
Supp	Suppositorien

## **1. Einleitung**

### **1.1. Bronchospasmus und Analgetikaintoleranz**

Ein intraoperativer Bronchospasmus wird bei 0,2 bis 4,2% bzw. 2,57% aller in Vollnarkose durchgeführten Operationen beobachtet [2,32]. Die Ursachen hierfür können sowohl mechanisch-irritativ als auch medikamentös-pharmakologisch sein [32]. Eine mechanische Ursache, d.h. ein mit der Tubusplatzierung oder Kehlkopfmanipulation verbundener Laryngospasmus oder Bronchospasmus wird hierbei wesentlich häufiger als eine medikamentöse Ursache angenommen [32]. Unter den mit einer Medikamentengabe assoziierten Bronchospasmen stellen die Muskelrelaxanzien die größte Verursachergruppe dar, gefolgt von Latex-assoziierten Bronchospasmen [7,8,15,19,22,23,28].

Bei den nicht-mechanisch-irritativen Ursachen stellt der Bronchospasmus in der Regel ein Symptom einer allergischen Reaktion, meist einer Anaphylaxie, oder einer pseudoallergischen Reaktion dar. Allein aufgrund des klinischen Bildes der Reaktion ist eine Differenzierung zwischen einer allergischen und pseudoallergischen Reaktion nicht möglich. Während bei der allergischen, IgE-vermittelten Reaktion eine Sensibilisierungsphase durch vorausgegangenen Kontakt mit der verantwortlichen Substanz erfolgt sein muss, ist bei der Pseudoallergie bereits beim ersten Kontakt mit der ursächlichen Substanz mit einer anaphylaktoiden Reaktion zu rechnen [6].

Über das Auftreten eines Bronchospasmus bei Nasennebenhöhlen(NNH)-Operationen liegen keine Angaben vor [21]. Bei NNH-Operationen wegen Polyposis nasi, und besonders Rezidivpolyposis, liegt zu einem relativ hohen Prozentsatz ein Analgetikaintoleranz(AI)-Syndrom vor, das meist präoperativ nicht diagnostiziert wurde

[9]. Ein Teil dieser Patienten, mit oder ohne AI-Syndrom, weist ein Asthma auf. Eine AI wird als Trigger eines nicht-perioperativen Bronchospasmus bei 2,3 bis 16% der Asthmatiker angenommen [25].

Analgetika können über verschiedene Wege mit einem intraoperativen Bronchospasmus assoziiert sein: 1. als allergische Reaktion. In diesen Fällen sind die Betroffenen tolerant gegenüber nicht-steroidalen Antiphlogistika (nonsteroidal anti-inflammatory drugs=NSAIDs). 2. als pseudoallergische Reaktion. Diese tritt als Intoleranz gegenüber NSAID in Erscheinung, die über eine Cyclooxygenase (COX)-1-inhibition zu einer Überproduktion an Leukotrienen führt [10]. 3. als Begleitsymptom einer Haut-/Schleimhautreaktion bei z.B. Stevens-Johnson-Syndrom, bei dem der Mechanismus ungeklärt ist. 4. als Begleitsymptom anderer komplexer Syndrome, z.B. Vaskulitis, bei denen die zugrunde liegenden Mechanismen ebenfalls nicht letztlich geklärt sind. Klinisch bedeutsam und am relevantesten sind die pseudoallergische und allergische Reaktion.

Während etwa ein Viertel aller erwachsenen Menschen mindestens einmal in ihrem Leben allergisch oder pseudoallergisch auf Arzneimittel reagiert [30], stellt ein AI-Syndrom bei einer NNH-OP wegen Nasenpolypen einen intraoperativen Risikofaktor für eine derartige Reaktion dar, sofern eine intraoperative Analgetikagabe erfolgt. Vor dem Hintergrund, dass etwa 21% der erwachsenen Asthmatiker nach ASS-Gabe mit einem Asthmaanfall reagieren, ist ein intraoperativer Bronchospasmus bei NNH-OPs wegen Nasenpolypen mit einer denkbar hohen, klinisch relevanten Inzidenz verbunden.

Wegen der lediglich subjektiven Einschätzung gehäufte intraoperativer Bronchospasmen bei NNH-OPs bei Patienten mit und ohne Nasenpolypen in der Klinik der Autorengruppe stellte sich die Frage, ob dies anhand einer Analyse der betroffenen

Patientenakten bestätigt werden konnte. Dies hätte in diesem Falle Konsequenzen hinsichtlich einer möglichen generellen Empfehlung zur Vermeidung gängiger NSAID im Verlauf einer NNH-OP, auch oder gerade in Unkenntnis einer möglicherweise vorhandenen AI. Insbesondere bei Rezidivpolyposis nasi sollte bereits präoperativ auf eine postoperativ erforderliche ASS-Provokationstestung hingewiesen werden, die wegen möglicherweise schwerwiegender lokaler oder systemischer Reaktionen bis hin zur Anaphylaxie spezialisierten Zentren überlassen werden sollte.

## **1.2. Fragestellung der vorgelegten Arbeit**

Das Ziel dieser Studie war demzufolge zu klären, ob 1. ein intraoperativer Bronchospasmus bei NNH-OPs häufiger ist als bei Nicht-NNH-OPs, 2. ein intraoperativer Bronchospasmus bei Gabe eines NSAID Hinweis auf ein AI-Syndrom darstellt, 3. ein intraoperativer Bronchospasmus bei NNH-OPs als Quasi-ASS-Provokationstest interpretiert werden kann.

## **2. Material und Methode**

### **2.1. Patienten**

Bei dieser Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Erhebung am Krankengut der Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik Ulm. Untersucht wurde der Zeitraum von 1. Januar 1999 bis 31. Dezember 2003. Ausgewertet wurden 13753 Intubationsnarkosen, die im genannten Zeitraum an der Universitäts-HNO-Klinik Ulm durchgeführt worden waren. Von diesen waren 1810 Vollnarkosen bei Nasennebenhöhlenoperationen (13,1% aller Narkosen).

Methodisch wurde derart vorgegangen, dass alle Narkoseprotokolle der genannten Studienpopulation hinsichtlich perioperativer Besonderheiten gesichtet wurden. Die Suchbegriffe hierbei waren ein dokumentierter perioperativer Bronchospasmus, Laryngospasmus, Hypotension oder eine anaphylaktisch-allergische Reaktion. War eines dieser Suchbegriffe im Anästhesieprotokoll dokumentiert, wurde anhand des Patientennamens die Patientenakte der HNO-Klinik gesichtet und anhand eines Erhebungsbogens soziodemographische Daten, Angaben zur Vorgeschichte, Medikamenteneinnahme, Vorliegen einer AI/Allergie u. a. Faktoren erfasst. Des Weiteren wurden die perioperativ gegebenen Medikamente, Beatmungsparameter, Art und Schwere der perioperativ aufgetretenen Komplikationen sowie erforderliche Massnahmen erfasst. Ausgeschlossen wurden aufgezeichnete ausschließliche kutane Reaktionen während des operativen Verlaufs, da sie alleinig als nicht vital bedrohlich angesehen wurden. Kutane Reaktionen im Rahmen einer systemischen allergischen/pseudoallergischen Reaktion wurden eingeschlossen und analysiert.



## 2.2. Datenauswertung und statistische Analyse

Wurde ein intraoperativer Bronchospasmus dokumentiert und durch eine anästhesiologische Sichtung der Narkoseaufzeichnungen bestätigt, wurde anhand eines Algorithmus eine wahrscheinliche bzw. mögliche AI-Reaktion, modifiziert nach [7,26,27], definiert (Abb. 1).

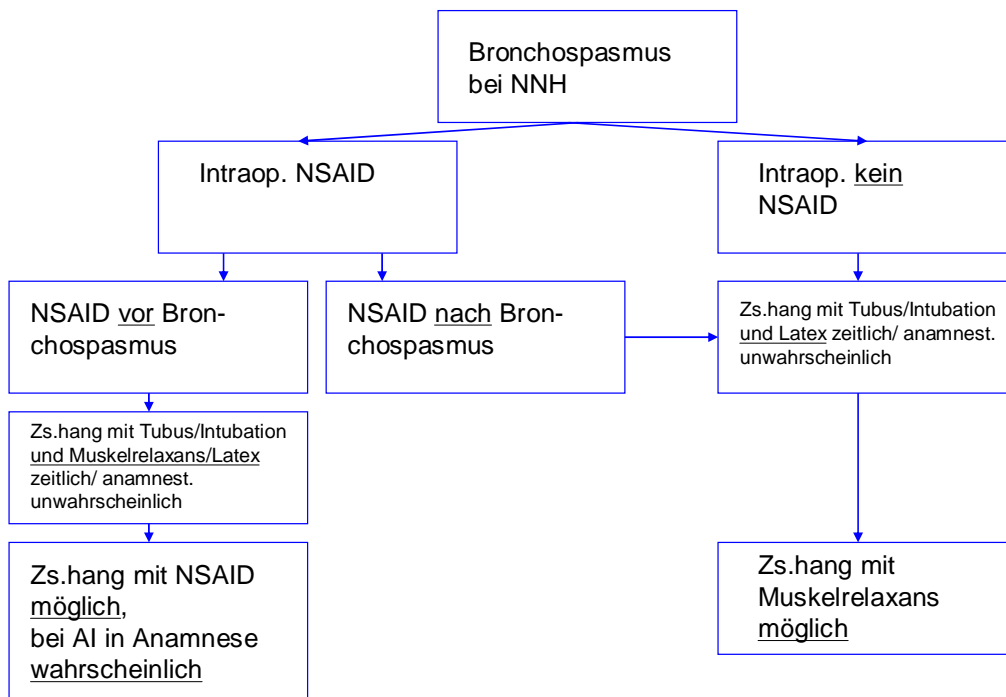


Abb. 1. Algorithmus zur Beurteilung eines intraoperativen Bronchospasmus als wahrscheinliche oder mögliche AI-Reaktion. AI = Analgetikintoleranz, NNH = Nasennebenhöhlen-Operation, NSAID = Nicht-steroidales Antiphlogistikum

Lag bei einem Patienten mit intraoperativem Bronchospasmus ein steroidpflichtiges Asthma bronchiale vor, so wurde dieser Patient ebenfalls als wahrscheinlich analgetikaintolerant bewertet [18]. Die Ausprägung der anaphylaktisch/anaphylaktoiden Reaktion wurde nach Stadium 0–IV (0=keine Reaktion, I=leichte Allgemeinreaktion, II=ausgeprägte Allgemeinreaktion, III=bedrohliche Allgemeinreaktion, IV=vitales Organversagen) kategorisiert [14].

Zur Datenauswertung wurde die Abteilung Biometrie und medizinische Dokumentation der Universität Ulm konsultiert. Beim Vergleich der Häufigkeit des Bronchospasmus nach NNH-OP und Nicht-NNH-OP wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt [31]. Das Signifikanzniveau der Unterschiede zwischen den Gruppen wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt.

### 3. Ergebnisse

Bei 107 der 13753 Vollnarkosen wurde ein intraoperativer Bronchospasmus beobachtet (0,7%, Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Häufigkeit eines intraoperativen Bronchospasmus bei allen Hals-Nasen-Ohren-Operationen von 1999-2003. ITN = Intubationsnarkose

	Bronchospasmus <b>alle ITN</b>	%
1999	22 / 2658	0,8
2000	23 / 2638	0,8
2001	17 / 2432	0,6
2002	21 / 2969	0,7
2003	24 / 3056	0,7
Summe:	107 / 13753	Mittelwert: 0,7

Bei 3 Patienten lag Stadium I-II, bei 18 Patienten Stadium II und bei 2 Patienten Stadium III einer anaphylaktisch/anaphylaktoiden Reaktion vor. 23 Bronchospasmen traten bei 1810 NNH-Operationen (1,2%) und 84 Bronchospasmen bei 11943 Nicht-

NNH-Operationen (0,7%) auf. Bei NNH-OPs wurde ein Bronchospasmus signifikant häufiger als bei Nicht-NNH-OPs beobachtet (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Häufigkeit eines intraoperativen Bronchospasmus bei NNH-Operationen versus Nicht-NNH-Operationen von 1999-2003. NNH-OP = Nasennebenhöhlen-Operation

	<b>NNH-OP</b>	<b>Nicht-NNH-OP</b>
1999	7 / 394 (1,7%)	15 / 2264 (0,6%)
2000	2 / 328 (0,6%)	21 / 2310 (0,9%)
2001	8 / 297 (2,6%)	9 / 2135 (0,4%)
2002	3 / 398 (0,7%)	18 / 2571 (0,7%)
2003	3 / 393 (0,7%)	21 / 2663 (0,7%)
<b>Summe</b>	<b>23 / 1810 (1,2%) *</b>	<b>84 / 11943 (0,7%)</b>

\* Chi-Quadrat-Test:  $p < 0,05$

Bei 23 Bronchospasmen bei NNH-OPs lag in 17 Fällen ein wahrscheinlicher bzw. möglicher Zusammenhang mit einer NSAID-Gabe vor (74%, oder 0,9% der 1810 NNH-OPs, Abb. 2, Tabelle 3).

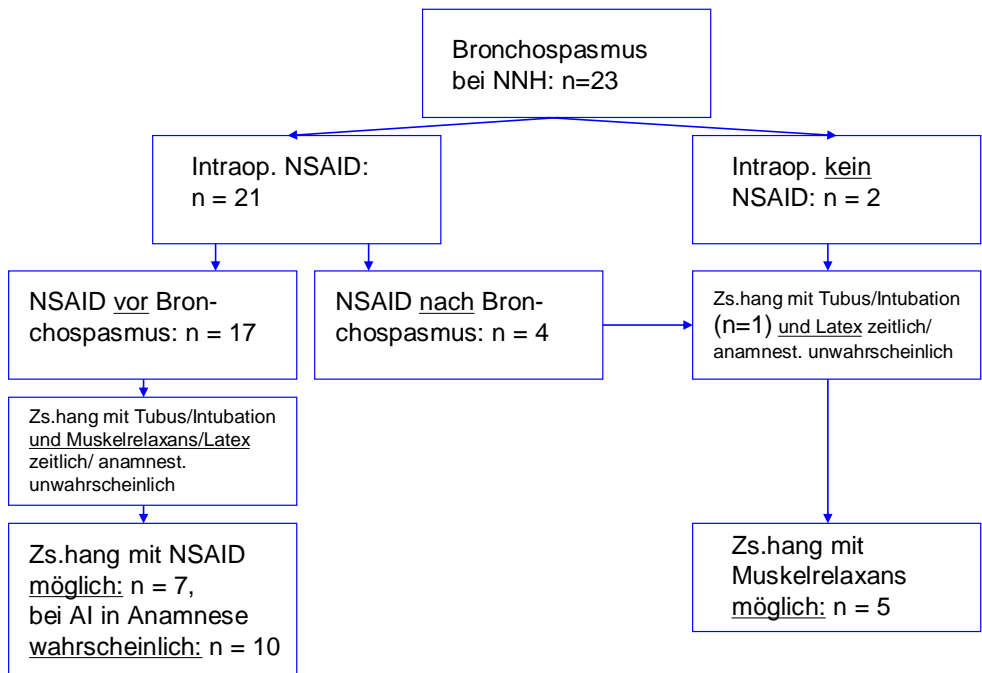


Abb. 2. Feststellung eines wahrscheinlichen/möglichen Zusammenhangs mit der Applikation eines NSAID. NSAID = Nicht-steroidales Antiphlogistikum, n = Anzahl der Patienten, NNH= Nasennebenhöhlen-Operation, AI = Analgetikaintoleranz

**Tabelle 3:** Wahrscheinliche/mögliche AI-Reaktion bei Bronchospasmus bei NNH-OP.

AI = Analgetikaintoleranz , NNH-OP = Nasennebenhöhlen-Operation

	Anzahl Reaktionen / Anzahl Bronchospasmen	Alle NNH-OPs
1999	5 / 7	5 / 394 (1,2%)
2000	2 / 2	2 / 328 (0,6%)
2001	6 / 8	6 / 297 (2,0%)
2002	1 / 3	1 / 398 (0,2%)
2003	3 / 3	3 / 393 (0,7%)
<b>Summe</b>	<b>17 / 23 (74%)</b>	<b>17 / 1810 (0,9%)</b>

Die 23 Patienten waren 11 Frauen und 12 Männer. Das mittlere Alter betrug 51,9 Jahre (Spanne: 36-76 Jahre). In 10 Fällen wurden NNH-Erst-OPs, in 13 Fällen NNH-Revisions-OPs wegen polypöser Rhinosinusitis durchgeführt.

Bei 4 NNH-Patienten lag eine bekannte AI und Asthma vor, bei 3 Patienten eine AI ohne Asthma (Tabelle 4).

**Tabelle 4:** AI und/oder Asthma bei wahrscheinlicher AI-Reaktion. AI = Analgetikaintoleranz, NNH-OP = Nasennebenhöhlen-Operation

	<b>Häufigkeit bei NNH-OP</b>
• AI präop. bekannt/vermutet + Asthma (therapiepflichtig)	4
• AI präop. bekannt/vermutet ohne Asthma	3
• Asthmatiker (steroidpflichtig) §	3
<b>Summe</b>	<b>10 / 17 (58%)</b>
→ AI-Reaktion wahrscheinlich vermeidbar:	7 / 17 (41%)

Bei den 17 Patienten mit möglicher oder wahrscheinlicher AI-Reaktion war ein NSAID in 11 Fällen bei OP-Einleitung, in 5 Fällen bei OP-Mitte und 1 Mal bei OP-Ende gegeben worden (Tabelle 5).

**Tabelle 5:** NSAID-Applikation vor Bronchospasmus, Zeitpunkt der Analgetikaapplikation, Zeitpunkt des Bronchospasmus bei 17 Patienten mit wahrscheinlicher/möglicher AI-Reaktion. AI = Analgetikaintoleranz, NSAID = Nicht-steroidales Antiphlogistikum, OP = Operation, n = Anzahl der Patienten

NSAID	Gabe (OP-Zeitpunkt: Beginn, <u>Mitte</u> , Ende)	Zeitpunkt Bronchospasmus	n
• Diclofenac	B	OP-Einleitung	3
• Diclofenac + Metamizol	B	OP-Einleitung	2
• Diclofenac + Metamizol	E	OP-Einleitung	1
• Diclofenac + Metamizol	M	OP-Mitte	2
• Metamizol	B	OP-Einleitung	3
• Metamizol	M	OP-Mitte	3
• Metamizol	E	OP-Ende	1
• Paracetamol	B	OP-Einleitung	1
• Paracetamol + Metamizol	E	OP-Einleitung	1
<b>Summe</b>		OP-Beginn: 11 OP-Mitte: 5 OP-Ende: 1	<b>17</b>

In 8 Fällen wurde Diclofenac (100 mg Supp.) gegeben, in 11 Fällen Metamizol (1000 mg iv), in 2 Fällen Paracetamol (1000 mg Supp.). In 4 Fällen wurden 2 NSAID gegeben (Tabelle 6).



**Tabelle 6:** Ursächliche NSAID bei wahrscheinlichem/möglichem

AI-Bronchospasmus bei NNH-OP. NSAID = Nicht-steroidales Antiphlogistikum, AI =

Analgetikaintoleranz, NNH-OP = Nasennebenhöhlen-Operation, ITN =

Intubationsnarkose, n.u. = nicht untersucht

	<b>Häufigkeit</b>	
	<b>bei NNH-OP</b>	<b>alle ITN</b>
Diclofenac	8 / 17 *	n. u.
Metamizol	11 / 17 *	n. u.
Paracetamol	2 / 17	n. u.

\* In 4 Fällen Zweifachmedikation, dann ursächliches NSAID nicht ermittelbar

In 5 Fällen lag eine wahrscheinliche Reaktion auf ein Muskelrelaxans vor (Tracrium in 2 Fällen, Tracrium und Succinyl in 1 Fall, Succinyl in 1 Fall, Norcuron in 1 Fall). In einem Fall führte eine Tubusirritation zu einem klinisch relevanten Bronchospasmus (Tabelle 7).

**Tabelle 7:** Mögliche Anaphylaxie auf Muskelrelaxanzien und Latex sowie mögliche Tubusirritation. NNH-OP = Nasennebenhöhlen-Operation, ITN = Intubationsnarkose

	Datenherkunft	Häufigkeit	
		bei NNH-OP	alle ITN
<b>Muskelrelaxans</b>	eigene	5 / 1810 (0,2%)	n. u.
	Literatur	--	1 / 6500 (0,015%) #
		--	1 / 3 (33%) § (Histaminausschüttung)
<b>Latex</b>	eigene	0 / 1810 (0%) \$	n. u.
	Literatur	--	59 / 467 Anaphylaxien (12,1%)
<b>Tubusirritation</b>	eigene	1 / 23 []	n. u.
	Literatur	--	47 / 4000 (1,18%) <> (symptomatisch)

\$ Allergie unwahrscheinlich, da leere Anamnese, problemlose Vor-OPs u. a. Eingriffen

[] Keine %-Angabe, da übrige NNH-OPs (n=1787) nicht untersucht (n. u.)

# Whittington 1998, Hepner 2004; § Larsen 2002; || Laxenaire 2001; <> Westhorpe 2005; -- keine Daten recherchierbar

#### 4. Diskussion

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID) können, neben typischen gastrointestinalen Nebenwirkungen, zu potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen führen, wenn eine Analgetikaintoleranz vorliegt. Überwiegend zeigt sich diese nach Einnahme eines NSAID in Form einer schweren bronchokonstriktorischen Reaktion oder seltener als urtikarielles Angioödem mit oder ohne anaphylaktischen Schock. Charakterisiert ist das Syndrom durch meist therapierefraktäres und steroidpflichtiges Asthma bronchiale mit rezidivierender polypöser Rhinosinusitis [9,18].

Wegen einer polypösen Rhinosinusitis werden fast alle Patienten mit diesem Krankheitsbild einer oder mehreren Nasennebenhöhlenoperation unterzogen. Der Eindruck der NNH-Operateure und Anästhesisten der Universitäts-HNO-Klinik Ulm über einen mehrjährigen Zeitraum war, dass relativ häufig ein intraoperativer Bronchospasmus bei NNH-Operationen zu beobachten war. Auch in Kenntnis der mannigfaltigen Ursachen eines intraoperativen Bronchospasmus erschien es dennoch von Interesse und klinischer Relevanz, in einer Analyse der betreffenden Fälle festzustellen, ob dem intraoperativen Bronchospasmus eine Assoziation mit einer Analgetikaintoleranz zugrunde liegt.

Alle Narkoseprotokolle der in Vollnarkose operierten Patienten der Universitäts-HNO-Klinik Ulm wurden anhand des anästhesiologischen Erfassungsbogens hinsichtlich des Auftretens eines intraoperativen Bronchospasmus gesichtet und die positiv ermittelten Patienten anhand der intraoperativen Narkoseaufzeichnungen und den Angaben und Aufzeichnungen in der HNO-Akte ausgewertet. Limitierend an einer Aussage zum Auftreten eines intraoperativen Bronchospasmus ist die lediglich retrospektiv erfolgte

Analyse, die mit potenziell zu niedrig ermittelten positiv Reagierenden einhergeht. Da retrospektiv nur eine Aussage zu einer möglichen oder wahrscheinlichen Assoziation mit einer NSAID-Applikation gemacht werden konnte, ohne den Zusammenhang eindeutig beweisen zu können, muss auch eine falsch-hohe Einschätzung erwogen werden. Dennoch erschien unserer Arbeitsgruppe das von anderen Autoren vorgestellte und modifizierte Vorgehen brauchbar, die beobachteten Reaktionen als 'möglicherweise' NSAID-assoziiert bzw. 'wahrscheinlich' NSAID-assoziiert zu bezeichnen [7,26,27].

Das Auftreten eines intraoperativen Bronchospasmus war mit 107 der 13753 Vollnarkosen (0,7%) ähnlich niedrig wie von anderen Arbeitsgruppen berichtet [2,32]. Er wurde bei NNH-Operierten signifikant häufiger als bei Nicht-NNH-Operierten beobachtet. Vergleichsdaten hierzu liegen in der gesichteten Literatur unter Einsatz gängiger Literaturrecherchesysteme nicht vor. Dennoch ist auch das Auftreten in lediglich 1,2% der Fälle bei NNH-Operationen nicht hoch. Vor dem Hintergrund, dass auch Nicht-Polyposis-Patienten in die Gruppe der NNH-Operierten eingeschlossen waren, die aufgrund zugrunde liegender anderweitiger Erkrankungen des Nebenhöhlensystems operiert werden mussten, kann angenommen werden, dass der Anteil der intraoperativ positiv Reagierenden unter den Polyposis-Patienten prozentual jedoch noch höher liegt. Dieser Anteil hätte sich nach noch detaillierterer Analyse aller 1810 NNH-Operierten anhand der HNO-Akte ermitteln lassen. Dies war jedoch aufgrund des lediglich abschätzenden Charakters dieser retrospektiven Studie nicht vorgesehen. Wegen des seltenen Auftretens eines intraoperativen Bronchospasmus bei NNH-OPs und zahlreicher anderer möglicher Ursachen des Bronchospasmus kann ein reagierender Patient nach Gabe eines NSAID nicht als mit einem Analgetikum

'provoziert' und positiv reagierend angesehen werden, auch wenn die Applikationsart als mögliche Provokationsmethode gedeutet werden kann.

Interessanterweise wurde eine Unverträglichkeitsreaktion auf Muskelrelaxanzien, die klinisch relevant und in allen Fällen behandlungsbedürftig war, in weniger Fällen angenommen als die wahrscheinliche/mögliche Reaktion auf NSAID. Die Angaben zu einer mit Muskelrelaxanzie assoziierten Symptomatik im Rahmen einer Narkose streuen hierbei weit [7,8,15,19,22,23,28]. Eine Histaminausschüttung, die klinisch in Erscheinung tritt, wird bei bis zu 33% aller Applikationen eines Muskelrelaxans beschrieben [14], während andere Autoren eine klinisch therapie-relevante Reaktion bei lediglich 0,015% der durchgeführten Narkosen beschrieben [33]. Es entspricht hierbei auch der klinischen Beobachtung der berichtenden Arbeitsgruppe, dass lokale kutane Reaktionen im Einströmgebiet des Muskelrelaxans tatsächlich häufig sind, während systemische Reaktionen geringer als die in dieser Studie aufgezeigten Reaktionen in Form eines Bronchospasmus auftreten.

Neben einer NSAID-assoziierten Reaktion nach Gabe von Diclofenac wurde eine AI-Reaktion auch nach Metamizol und Paracetamol beobachtet. Diese Kreuzreaktionen untereinander sind bekannt, wenn auch im Falle von Paracetamol sehr selten. Paracetamol stellt zudem die erste Wirksubstanz nach Placebogabe im Rahmen einer ASS-Provokation dar, bei der sich auch bei Gabe von 1000 mg meist nur eine schwache AI-Reaktion in Form eines Bronchospasmus oder einer isolierten Rhinitis zeigt [11]. Umso bemerkenswerter ist die Beobachtung in dieser retrospektiven Studie, dass allein in 2 Fällen Paracetamol als alleinig gegebenes Analgetikum mit einer wahrscheinlichen AI-Reaktion assoziiert war. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von anderen Arbeitsgruppen beschrieben, entweder als Anaphylaxie auf Paracetamol ohne Reaktion

auf ASS [16,17] oder Paracetamol als kreuzreaktives Analgetikum bei ASS-Intoleranten [13]. Auch Metamizol soll in noch mehr Fällen als bisher vermutet mit einer Intoleranzreaktion verbunden sein [12], wobei sich auch in zahlreichen Fällen verzögerte Reaktionen im Sinne einer IgE-vermittelten Reaktion manifestieren sollen, die zeitlich verzögert zur Einnahme des Analgetikums auftreten und deshalb oftmals mit dem Analgetikum nicht in Zusammenhang gebracht werden [1].

Die vorliegenden Ergebnisse tragen deshalb dazu bei anzuregen, bei Narkosen bei Patienten mit einem möglichen Analgetikaintoleranz-Syndrom, das gehäuft bei Nasennebenhöhlenoperationen, insbesondere NNH-Revisionen, und begleitendem Asthma vorliegt [18], dann auf NSAID zu verzichten, wenn die antiphlogistische und schwellungshemmende Wirkung eines Analgetikums nicht im Vordergrund steht. Ganz auf NSAID bei Narkosen bei NNH-Operationen zu verzichten und durch z.B. Opioide zu ersetzen, wie an anderer Stelle vorgeschlagen [3], lässt sich anhand der hier vorgestellten Daten nicht rechtfertigen. Die Erfragung einer möglichen Unverträglichkeit von NSAID bei der präoperativen Untersuchung und Befragung des Patienten hat sowohl für den Narkosearzt als auch HNO-Arzt fester Bestandteil bei der Vorbereitung einer Operation gerade der Nasennebenhöhlen, aber auch aller anderen Operationen zu sein. Ggf. ist auf eine präoperative Allergieabklärung bzw. postoperative ASS-Provokation in einem geeigneten Zentrum hinzuweisen.

Ist es intraoperativ zu einer anaphylaktisch/anaphylaktoiden Reaktion gekommen, sollte unmittelbar nach Stabilisierung der Vitalfunktionen und sicherer Fortführung der Narkose eine venöse Blutentnahme zur Bestimmung der Mastzell-Tryptase im Serum zur laborchemischen Bestätigung der stattgehabten anaphylaktisch/anaphylaktoiden Reaktion erfolgen und der Patient noch während des stationären Aufenthaltes einem

allergologischen Zentrum vorgestellt werden [4,5,7,20,23,24]. Auch die Bestimmung von CD63 und CD203c als Zeichen einer stattgehabten Aktivierung von Basophilen wird neuerdings empfohlen [24]. Die weitere allergologische Abklärung 3-8 Wochen nach dem Zwischenfall beinhaltet in diesen Fällen regelhaft die Durchführung eines Pricktests und RAST für spezifische IgE gegen die möglichen Medikamente und Stoffe, die in Zusammenhang mit der Narkose gegeben worden waren. Ein ASS-Provokationstest ist bei konkretem Verdacht auf eine stattgefundene AI-Reaktion erforderlich. Mittels eines Allergiepasses hat der Patient Informationen über den abgelaufenen intraoperativen Vorfall und das Ergebnis der weiteren allergologischen Abklärung ausgehändigt zu bekommen, um bei weiteren Narkosen entsprechende Medikamente, Latexprodukte, Schmerzmittel oder andere positiv getestete Pharmaka zu vermeiden.

## 5. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Das Ziel war zu klären, ob ein potenziell vital bedrohlicher intraoperativer Bronchospasmus nach Gabe eines nicht-steroidalen Antiphlogistikums (NSAID) bei Nasennebenhölen(NNH)-OPs häufiger auftritt als bei Nicht-NNH-OPs und ob dieser als Hinweis auf ein Analgetikaintoleranz(AI)-Syndrom und somit quasi als intraoperativer Acetylsalicylsäure(ASS)-Provokationstest interpretierbar ist. **Patienten und Methoden:** Retrospektiv wurden die Narkoseprotokolle aller Patienten, die in den letzten 5 Jahren in der Universitäts-HNO-Klinik in Ulm operiert wurden, nach anaphylaktisch-allergischen Reaktionen bzw. einem Bronchospasmus ausgewertet. Nach Einteilung in die 2 Gruppen NNH-OP und Nicht-NNH-OP wurden die HNO-Patientenakten der Patienten mit Bronchospasmus hinsichtlich Anamnese und Befund analysiert. Das Vorhandensein einer intraoperativen AI-Reaktion wurde anhand eines Algorithmus bewertet. **Ergebnisse:** Bei NNH-OPs wurde ein Bronchospasmus signifikant häufiger als bei Nicht-NNH-OPs beobachtet. Bei 23 NNH-OPs trat ein Bronchospasmus auf. In 17 Fällen lag ein wahrscheinlicher bzw. möglicher Zusammenhang mit einer intraoperativen Gabe eines nicht-steroidalen Antiphlogistikums (NSAID) vor. Als NSAID wurde in 3 Fällen Diclofenac, in 5 Fällen die Kombination aus Diclofenac und Metamizol, in 7 Fällen Metamizol, in 1 Fall Paracetamol und in 1 Fall Paracetamol und Metamizol verabreicht. **Schlussfolgerungen:** Ein intraoperativer Bronchospasmus bei NNH-OPs ist kein sicheres Zeichen eines Analgetikaintoleranz-Syndroms. Eine AI-Reaktion bei NNH-OPs ist möglicherweise häufiger als eine Reaktion auf Muskelrelaxanzien. Auch nach Paracetamol und Metamizol kann eine AI-Reaktion auftreten. Ein Bronchospasmus infolge intraoperativer NSAID-Gabe kann nicht analog zu einem ASS-Provokationstest interpretiert werden.



## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Borja JM, Galindo PA, Gomez E, Feo F. Delayed skin reactions to metamizol. *Allergy* 58: 84-89 (2003)
- 2 Bremerich DH. Anästhesie bei Asthma bronchiale. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 35: 545-558 (2000)
- 3 Celiker V, Basgül E. Anaesthesia in aspirin-induced asthma. *Allergol Immunopathol* 31: 338-341 (2003)
- 4 Currie M, Kerridge RK, Bacon AK, Williamson JA. Crisis management during anaesthesia: anaphylaxis and allergy. *Qual Saf Health Care* 14:e19. doi: 10.1136/qshc.2002.004465 (2005)
- 5 Dewachter P, Mouton-Faivre C, Pertek JP, Boudaa C, Mertes PM. Value of skin tests for the choice of a neuromuscular blocking agent after an anaphylactic reaction. *Ann Fr Anesth Reanim* 24: 543-546 (2005)
- 6 Erdmann S, Merk HF, Sachs B. Intoleranzreaktionen. *Dtsch Med Wochenschr* 128: 1715-1720 (2003)
- 7 Harboe T, Guttormsen AB, Irgens A, Dybendal T, Florvaag E. Anaphylaxis during anesthesia in Norway. *Anesthesiology* 102: 897-903 (2005)
- 8 Hepner DL, Castells MC. Anaphylaxis during the perioperative period. *Anesth Analg* 97: 1381-1395 (2003)
- 9 Hosemann W, Kühnel T, Pfeifer M. Analgetikaintoleranz und Polyposis nasi. *Laryngorhinootologie* 79: 53-65 (2000)

- <sup>10</sup> Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *Br Med J* 328: 434-437 (2004)
- <sup>11</sup> Juergens UR, Kroegel C. Therapie des aspirininduzierten Asthma bronchiale. In: Kroegel C (Hrsg). *Asthma bronchiale: Pathogenetische Grundlagen, Diagnostik, Therapie*. 2. Aufl, Thieme, Stuttgart, S. 241-258 (2002)
- <sup>12</sup> Karakaya G, Kalyoncu AF. Metamizole intolerance and bronchial asthma. *Allergol Immunopathol* 30: 267-272 (2002)
- <sup>13</sup> Karakaya G, Kalyoncu AF. Paracetamol and asthma. *Expert Opin Pharmacother* 4: 13-21 (2003)
- <sup>14</sup> Larsen R. *Anästhesie*. 8. Aufl, Urban & Fischer, München Jena (2002)
- <sup>15</sup> Laxenaire MC, Mertes PM, und Groupe d'Etudes des Réactions anaphylactoides peranesthésiques. Anaphylaxis during anaesthesia. Results of a two-year survey in France. *Br J Anaesth* 87: 549-558 (2001)
- <sup>16</sup> Leung R, Plomley R, Czarny D. Paracetamol anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 22: 831-833 (1992)
- <sup>17</sup> Mendizabal SL, Diez Gomez ML. Paracetamol sensitivity without aspirin intolerance. *Allergy* 53: 457-458 (1998)
- <sup>18</sup> Menz G. Analgetika-Asthma-Syndrom. Bedeutung, Diagnostik, Prophylaxe. *Atemw.-Lungenkrkh.* 23: 583-587 (1997)
- <sup>19</sup> Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F, und Groupe d'Etudes des Réactions anaphylactoides peranesthésiques. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000. *Anesthesiology* 99: 536-545 (2003)

- 20 Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, and the working group for the SFAR and  
Aberer W, Ring J, Pichler WJ, Demoly P, for ENDA and the EAACI interest group  
on drug hypersensitivity. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia:  
guidelines for clinical practice. *J Invest Allergol Clin Immunol* 15: 91-101 (2005)
- 21 Olsson GL. Bronchospasm during anaesthesia. A computer-aided incidence  
study of 136929 patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 31: 244-252 (1987)
- 22 Pollard RJ, Lavon AJ. Latex allergy in the operating room: case report and a brief  
review of the literature. *J Clin Anesth* 8: 161-167 (1996)
- 23 Soetens FM. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnosis and treatment. *Acta  
Anaesth Belg* 55: 229-237 (2004)
- 24 Sudheer PS, Hall JE, Read GF, Rowbottom AW, Williams PE. Flow cytometric  
investigation of peri-anaesthetic anaphylaxis using CD63 and CD203c.  
*Anaesthesia* 60: 251-256 (2005)
- 25 Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of  
prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive  
patients. *Br Med J* 1: 67-69 (1975)
- 26 The International Collaborative Study of Severe Anaphylaxis. An epidemiologic  
study of severe anaphylactic and anaphylactoid reactions among hospital  
patients: methods and overall risks. *Epidemiology* 9: 141-146 (1998)
- 27 The International Collaborative Study of Severe Anaphylaxis. Risk of anaphylaxis  
in a hospital population in relation to the use of various drugs: an international  
study. *Pharmacoepidemiol Drug Safe* 12: 195-202 (2003)

- 28 Theissen JL, Zahn P, Theissen U, Brehler R. Allergische and pseudoallergische Reaktionen in der Anästhesie. I. Pathogenese, Risikofaktoren, Substanzen. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 30: 3-12 (1995)
- 29 Theissen JL, Zahn P, Theissen U, Brehler R. Allergische und pseudoallergische Reaktionen in der Anästhesie. II. Symptomatik, Diagnose, Therapie, Prophylaxe. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 30: 71-76 (1995)
- 30 Weiss ME. Drug allergy. *Med Clin North Am* 76: 857-882 (1992)
- 31 Werner J. Analytische Statistik. In: Werner J (Hrsg). *Biomathematik und Medizinische Statistik*. 2. Aufl, Urban & Schwarzenberg, München Wien Baltimore, S.61-248 (1992)
- 32 Westhorpe RN, Ludbrook GL, Helps SC. Crisis management during anaesthesia: bronchospasm. *Qual Saf Health Care* 14:e7. doi: 10.1136/qshc.2002.004457 (2005)
- 33 Whittington T, Fisher MM. Anaphylactic and anaphylactoid reactions. *Baillière's Clinical Anaesthesiology* 12: 301-323 (1998)

## **Danksagung**

Herzlich bedanken möchte ich mich bei

Prof. Dr. Tilman Keck

Fr. Dr. Doreen Polzehl

Fr. Dr. Ajnacska Rozsasi

Priv.-Doz. Dr. Michael Rockemann

Dr. Boris Santak

für deren Mithilfe bei der Sichtung der Akten und Auswertung der Befunde  
sowie bei den Damen der HNO-Anmeldung  
für deren Hilfe bei der Beschaffung der HNO-Akten.