

Redaktion

P.K. Plinkert, Heidelberg

Allergien auf Antibiotika

Bedeutung für den HNO-Arzt

Arzneimittelnebenwirkungen sind verantwortlich für 3–6% aller Krankenhaus-einweisungen. Hierzu zählen die allergischen Reaktionen. Antibiotika liegen seit Jahren in Deutschland unter den ersten 3 Plätzen der am häufigsten verordneten Arzneimittelgruppen und gehören zu den 10 umsatzstärksten Arzneimitteln. Auf die Oral- und Aminopenicilline entfielen 2008 im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherungen 105,3 Mio. verordnete definierte Tagesdosen („daily defined dose“, DDD). HNO-Fachärzte verordneten 2008 mit 5775 DDD die meisten Antibiotika pro Facharzt, bezogen auf die Facharztgruppe. Davon sind 82% β -Laktame und Tetracykline. Insgesamt liegt Deutschland im europäischen Vergleich in der Antibiotikaverbrauchsdichte mit etwa 15 DDD pro 1000 Versicherten im ambulanten Bereich im unteren Drittel. Die Verbrauchsdichte ähnelt denen der Nachbarländer Österreich, Schweiz und die Niederlande. Diese Daten wurden in der GERMAP 2010 der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (<http://www.p-e-g.org/econtext/germap>) veröffentlicht.

Arzneimittelallergie

Nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation WHO ist von einer Arzneimittelallergie auszugehen, wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion auf ein Medikament besteht, für die definitiv ein immunologischer Mechanismus auf der Basis einer IgE- oder T-Zell-vermittelten Reaktion nachgewiesen wurde [16]. Auch wenn im zeitlichen Zusammenhang mit einer medikamentösen Therapie auftretende Symptome von ihrer Art her allergischen Reaktionen ähneln (z. B. Haut-

ausschläge), ist wohl nur ein Teil hiervon allergischer Natur. Andererseits kann die klinische Manifestation einer nachgewiesenen Allergie vielfältig sein.

Epidemiologie

Die Gesamtinzidenz von Arzneimittelallergien ist nicht eindeutig bekannt. Bis heute gibt es v. a. Studien zur Inzidenz und Prävalenz an hospitalisierten Patientenpopulationen. Antibiotika werden für 32–47% aller Arzneimittelallergien verantwortlich gemacht [12, 24]. Weitere Arzneimittel, die häufig Allergien auslösen, sind nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAID, 29%), Röntgenkontrastmittel (26%), antineoplastische Medikamente (17%) und Antikonvulsiva (11%; [35]).

Unter den Antibiotika wiederum werden häufig Reaktionen auf Penicilline, Cephalosporine der niedrigen Generationen, seltener Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Makrolide [8] und Cephalosporine der neueren Generationen beschrieben.

Bis zu 10% der Gesamtbevölkerung sind der Ansicht, eine Allergie auf Penicillin zu haben. Werden die fraglich allergischen Patienten einer Testung unterzogen, stellt sich bei einem Großteil heraus, dass keine Allergie vorliegt und die entsprechenden Medikamente vertragen werden [34]. Über 80% dieser Patienten haben keine penicillinspezifischen IgE-Antikörper [34]. Es gibt keine eindeutigen Belege, dass das Alter, Geschlecht oder eine Atopieanamnese [13] typische Risikofaktoren für die Entwicklung einer Arzneimittelallergie darstellen [25]. In den letzten Jahren wurde zunehmend dargelegt, dass genetische Prädispositionen das Risiko für

die Entstehung einer Arzneimittelallergie erhöhen [35].

Ätiologie und Pathogenese

Die Immunreaktionen, die im Rahmen einer Arzneimittelallergie auftreten, lassen sich nach ihrem Ablauf in

- Soforttypreaktionen,
- Reaktionen vom verzögerten Typ (Auftreten innerhalb weniger Stunden) und
- verspätete Reaktionen (Spättypreaktionen, Auftreten nach 6 h bis zu einigen Tagen nach Exposition)

einteilen. Diese Unterscheidung ist auch vor dem Hintergrund der Pathogenese bedeutsam (■ **Tab. 1**).

Sofortreaktionen sind meist IgE-vermittelt mit der typischen Symptomatik aus Urtikaria, Schleimhautschwellungen, Angioödem sowie allen Graden der Anaphylaxie.

Weitaus vielgestaltiger präsentiert sich das Bild der verspäteten Reaktionen. Es reicht von einer leichtgradigen Urtikaria über das makulopapulöse Exanthem, systemische Reaktionen wie die Serumkrankheit und das Medikamentenfieber bis zu den lebensbedrohlichen Arzneimittelreaktionen wie die toxische epidermale Nekrolyse und das Stevens-Johnson-Syndrom.

Biphasische Reaktionen (Soforttypreaktion mit anschließend auftretender Spättypreaktion) sind relativ häufig.

Tab. 1 Einteilung der allergischen Reaktionsformen nach Coombs und Gell

Typ I	Mastzell- und IgE-vermittelte Immunreaktion (Reaktion vom Soforttyp)
Typ II	Zytotoxische Immunreaktion
Typ III	Immunkomplexvermittelte Immunreaktion
Typ IV	Zellulär (T-Zellen-)vermittelte Immunreaktion (Reaktion vom verzögerten Typ)

Tab. 2 Untergruppen von β -Laktam-Antibiotika

Natürliche Penicilline	Penicillinasefeste Penicilline	Aminopenicilline
Penicillin G Penicillin V Propicillin	Methicillin Oxacillin Dicloxacillin Flucloxacillin	Mezlocillin Piperacillin Azlocillin
Acylaminopenicilline	Carboxylpenicilline	Monobaktame
Mezlocillin Piperacillin Azlocillin Apalcillin	Carbenicillin Ticarcillin Temocillin	Aztreonam
Carbapeneme	β -Laktamase-Hemmer	
Imipenem Meropenem	Clavulansäure Sulbactam Tazobactam	

Induktion einer spezifischen Sensibilisierung

Ein appliziertes Antibiotikum wird von antigenpräsentierenden Zellen („antigen-presenting cells“, APCs) als Gesamtprotein aufgenommen, prozessiert, an MHC-Moleküle gebunden und präsentiert. T-Zellen mit einem passenden Rezeptor werden aktiviert, vermehren sich und kehren als Memory-T-Zellen in das entsprechende Gewebe zurück. Dort können sie bei erneuter Allergenexposition reagieren. Neben der skizzierten spezifischen Interaktion von APC und T-Zelle sind zur vollständigen Aktivierung von T-Zellen kostimulatorische Signale erforderlich. Fehlen solche Signale, kommt es nicht zu einer Sensibilisierung, sondern zur Anergie (Zustand der Nichterregbarkeit) von T-Zellen, deren Absterben durch Apoptose und zur immunologischen Toleranz.

IgE wird spezifisch an 3 Strukturen gebunden:

- den hochaffinen IgE-Rezeptor (Fc ϵ R I),
- den niedrigaffinen IgE-Rezeptor (Fc ϵ R II/CD23) und
- das IgE-bindende Protein (ϵ -BP).

Während ϵ -BP und CD23 weit verbreitet sind und eher eine regulative Rolle spielen, ist die Expression von Fc ϵ R I auf we-

nige Zelltypen beschränkt. Dies sind Basophile bzw. Mastzellen und APCs.

Die Reexposition nach erfolgter Sensibilisierung mit allergenspezifischer IgE-Produktion führt zur Mastzell- oder Basophilendegranulation. Die Degranulation führt zur Freisetzung von zahlreichen Mediatoren wie Histamin, Prostaglandinen, Leukotrienen, Kininen, plättchenaktivierendem-Faktor (PAF), Zytokinen (IL-3, -4, -5), Proteasen (Tryptase) und Proteoglykanen. Sie führen einerseits zur Sofortreaktion mit Ödem- und Erythembildung am Ort der Allergenexposition und/oder zur anaphylaktischen Reaktion innerhalb von Minuten. Diese Mastzellmediatoren können auch eine Spätreaktion bewirken (dann kommt es oftmals zum biphasischen Verlauf).

Die Spätreaktion („late phase reaction“) tritt i. d. R. einige Stunden nach Exposition auf. Sie ist geprägt von der Einwanderung von Basophilen und Eosinophilen, die durch chemotaktische Faktoren angelockt werden.

Die allergische Reaktion vom verzögerten Typ („delayed-type hypersensitivity response“) ist eine Typ-IV-Reaktion nach Coombs und Gell. Die Haupteffektorzellen sind T-Lymphozyten.

Die pathogenetischen Mechanismen sind so vielfältig wie die Krankheitsbilder. Die v. a. im Kindesalter auftretenden makulopapulösen Hautreaktionen sind

T-Zell-vermittelt. Seltener, aber aufgrund des deutlichen Krankheitswerts ebenfalls relevant ist die Serumkrankheit [29]. Sie äußert sich in einem Symptomenkomplex aus Fieber, urtikariellem oder makulopapulösem Exanthem, Krankheitsgefühl und Gelenksbeschwerden 6–10 Tage nach Beginn einer medikamentösen Therapie.

Ein häufiges Problem bei der Suche nach einem alternativen Wirkstoff bei nachgewiesener Allergie ist die Frage nach Kreuzreaktivitäten. Eine Allergie kann auf die Kernstruktur einer Wirkstoffgruppe und auf die Seitenketten erfolgen [1]. Bei einer Reaktion auf die Kernstruktur ist von einer breiten Kreuzreaktivität auszugehen.

Penicilline und Cephalosporine

Penicilline gehören zu den am häufigsten verordneten Antibiotika. Zugleich gehören sie zu den wichtigsten Arzneimittelallergenen. Penicilline sind für 32–47% aller allergischen Medikamentennebenwirkungen und 55–90% aller Antibiotikanebenwirkungen verantwortlich [35]. Die natürlichen Penicilline (■ **Tab. 2**) lösen am häufigsten Typ-I-Reaktionen aus. Diese manifestieren sich meistens nach wenigen Minuten als urtikarielle Exantheme, Angioödem und z. T. als lebensbedrohliche respiratorische und Kreislaufsymptome. Lediglich in 10% der Fälle zeigen sich verzögerte Reaktionen in Form polymorpher Exantheme. Symptome der Serumkrankheit werden in etwa 2–4% der Fälle beobachtet. Diese Nebenwirkungen sind nach parenteraler Gabe häufiger auf als nach oraler.

Aminopenicilline (■ **Tab. 2**) verursachen häufiger verzögert auftretende Reaktionen in Form von makulopapulösen und morbilliformen Exanthenen [31]. Die Häufigkeit kutaner Nebenwirkungen wird mit etwa 5% angegeben. Besonders häufig scheinen sie während einer gleichzeitigen infektiösen Mononukleose, Zytomegalie und lymphatischen Leukämie aufzutreten [28]. Der Pathomechanismus ist noch nicht eindeutig geklärt – eine allergische Reaktion liegt jedoch offenbar nicht vor.

Diese Exantheme treten bei einer Reexposition mit dem auslösenden Medikament nur unregelmäßig auf und sind

i. d. R. harmlos. Vereinzelt kann es aber auch zu schweren Hautveränderungen kommen. Bei Schleimhautbefall, bullösen Dermatosen oder Hypersensitivitätssyndrom werden Reaktionen vom verzögerten Typ sogar lebensbedrohlich.

Penicillinasefeste Penicilline (■ Tab. 2) zeigen Kreuzreaktionen mit Penicillinen [11]. Flucloxacillin löst selten eine primäre Penicillinallergie aus. Bei Piperacillin sind verzögert auftretende makulopapulöse Exantheme beschrieben.

Auch fixe Arzneimittelexantheme, EEM (Erythema exsudativum multiforme), SJS (Stevens-Johnson-Syndrom) und TEN (toxische epidermale Nekrolyse), Erythema nodosum, Arthus-Reaktion [18] und Baboon-Syndrom [14] werden durch Penicilline verursacht. Kontaktallergien mit Typ-IV-Sensibilisierung sind beschrieben worden.

Der Struktur der Seitenkette scheint nicht nur für das Wirkprofil der verschiedenen Penicilline, sondern auch hinsichtlich der Allergieauslösung entscheidende Bedeutung zuzukommen [15]. Das Penicillinmolekül ist ein Hapten und muss, damit es als Antigen wirksam werden kann, eine kovalente Bindung mit einem Plasmaprotein eingehen. Diese Bindung erfolgt bei der Metabolisierung, die in über 90% der Fälle durch die Öffnung des β -Laktam-Rings erfolgt. Dieses Penicilloyl (PPL) wird als Majorallergen bezeichnet. Etwa 5% werden über andere Wege abgebaut. Diese Abbauprodukte gelten als Minorallergene. Ihre Wertigkeit als Allergene beim Menschen ist im Einzelnen unsicher. In kommerziellen Testlösungen sind sie in der „minor determinant mixture“ (MDM) in unterschiedlicher Zusammensetzung enthalten. Die Mehrzahl der Antikörper ist gegen die Penicilloyldeterminante gerichtet [19]. Für die bedrohlichen klinischen Manifestationen (anaphylaktischer Schock) scheinen die MDM-Determinanten jedoch bedeutsamer zu sein. Offensichtlich entstehen die Minorallergene wesentlich rascher aus dem Penicillin als die Penicilloylverbindungen, z. T. liegen sie präformiert vor. Während bei den natürlichen Penicillinen diejenigen Determinanten dominieren, die den Kern einbeziehen, scheinen bei den halbsynthetischen Penicillinen und Cephalosporinen die Seitenketten eine größere Rolle

HNO 2012 · 61:409–415 DOI 10.1007/s00106-012-2599-6
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

L. Klimek · C. Aderhold · A. Sperl

Allergien auf Antibiotika. Bedeutung für den HNO-Arzt

Zusammenfassung

Hintergrund. In Deutschland wurden 2009 ambulant 40 Mio. Antibiotikaverordnungen gezählt und so ein Umsatz von über 750 Mio. EUR getätigt. Amoxicillin wurde 2008 mit 80 Mio. definierten Tagesdosen („daily defined doses“, DDD) am häufigsten verordnet. Mit 5775 DDD verschrieben HNO-Ärzte die meisten Antibiotika pro Facharzt, davon 82% Betalaktame und Tetracykline.

Material und Methoden. Dieser Artikel beruht auf einer selektiven Literaturrecherche in den Datenbanken von Pubmed unter Verwendung der Suchbegriffe: „allergy“, „anaphylaxis“ und „hypersensitivity“ in Kombination mit „penicillin“, „cephalosporin“, „carbapenem“, „cotrimoxazole“, „macrolide“, „aztreonam“ und „tetracycline“.

Ergebnisse. Antibiotikaallergien gehören zu den häufigsten Arzneimittelnebenwirkungen. Nichtallergische Arzneimittelunverträglichkeiten sind jedoch ebenfalls sehr häufig und klinisch oft nicht von allergischen Reaktionen zu unterscheiden. Aufgrund der häufig

unterbleibenden Diagnostik und alleiniger Berücksichtigung anamnestischer Angaben werden dem Patienten oft wirksame Standardmedikamente vorenthalten. Bis zu 10% der Bevölkerung berichten über eine Penicillinallergie. Bei über 80% dieser Patienten lassen sich jedoch keine penicillinspezifischen IgE-Antikörper nachweisen.

Schlussfolgerung. Kenntnisse über die Symptomatik, Diagnostik und mögliche Kreuzreaktionen bei Antibiotikaallergie, aber auch über häufige nichtallergische Reaktionen mit ähnlicher Symptomatik sind für den HNO-Arzt sehr wichtig und grundlegend für die Entscheidung über weitere diagnostische Maßnahmen sowie die Vermeidung des unnötigen Einsatzes von Reserveantibiotika.

Schlüsselwörter

Antibiotika · Allergie · Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde · Penicillin · Hauttests

Allergies to antibiotic drugs. Their importance in otorhinolaryngology

Abstract

Background. In 2009, over 40 million prescriptions for antibiotic drugs were counted in outpatient medical care in Germany. This represents a turnover of more than 750 million euros. With over 80 million daily defined doses (DDD), amoxicillin was the most frequently prescribed antibiotic in Germany in 2008. Given the average of 5775 DDD per doctor, otolaryngologists prescribed more antibiotics than specialists in any other field of medicine in 2008; approximately 82% of these were β -lactams and tetracyclines.

Material and Methods. This article is based on selective literature-based research using the PubMed database. The keywords used in the search were: „allergy“, „anaphylaxis“ and „hypersensitivity“, in combination with „penicillin“, „cephalosporin“, „carbapenem“, „cotrimoxazole“, „macrolide“, „aztreonam“ and „tetracycline“.

Results. Allergic reactions to antibiotics are among the most frequently reported adverse side effects arising from drug treatment. However, non-allergic adverse side effects owing to drug intolerance are also very com-

mon and may be clinically indistinguishable from allergic reactions. Owing to a frequent lack of appropriate diagnostic investigation, the decision to withhold effective standard treatments from patients is often based solely upon anamnestic observations. Up to 10% of respondents in an unselected population report an allergy to penicillin. In 80% of these cases, however, no penicillin-specific IgE-antibodies can be detected.

Conclusion. A detailed understanding of the symptoms, diagnostic options and possible cross reactions pertaining to allergic reactions to antibiotics, as well to non-allergic adverse side effects with similar clinical appearance, is very important for otolaryngologists. This profound knowledge ensures that the correct diagnostic steps are taken and that appropriate treatment decisions prevent the unnecessary use of reserve antibiotics.

Keywords

Antibiotics · Allergy · Otorhinolaryngology · Penicillin · Skin tests

zu spielen. „Seitenkettenallergien“ spielen v. a. bei den Soforttypallergien eine Rolle.

Die allergene Potenz der Seitenketten-determinanten erklärt Kreuzreaktionen zwischen β -Laktamen, die nicht auf dem β -Laktam-Ring beruhen. Kreuzreaktionen schließen die Anwendung dieser Präparate bei Penicillinallergie meist aus. Besonders ausgeprägt sind sie mit Ampicillin (bis 30%). Andererseits kann sich die Sensibilisierung auch auf die Seitenketten beschränken, wie isolierte Allergien auf Ampicillin oder Amoxicillin zeigen.

Zwischen Penicillinen und Cephalosporinen der 1. und 2. Generation sind Kreuzreaktivitäten bis zu 14,6% (Cefamandol) beschrieben worden. Die Benzylseitenkette von Penicillin G und Cefamandol ist nahezu identisch. Exakt identisch sind die Seitenketten von Amoxicillin und Cefadroxil, auch die von Ampicillin und Cefalexin und Cefaclor. Im Gegensatz dazu sind Kreuzreaktionen zwischen Penicillinen und Cephalosporinen der 3. Generation ausgesprochen selten. Für Ceftazidim fanden sich bei Penicillinallergikern in 2,7% der Fälle allergische Reaktionen, Patienten ohne anamnestische Penicillinallergie wiesen in 1,7% der Fälle allergische Reaktionen auf diese Substanz auf.

Monobaktame

Aztreonam gilt als Prototyp dieser Gruppe. Es weist eine relativ geringe Immunogenität auf, nur wenige Reaktionen wurden beschrieben. Aztreonam wird von Penicillinallergikern i. d. R. gut vertragen [5]. Es zeigen sich aber strukturelle Gemeinsamkeiten mit Cephalosporinen wie Cefotaxim, Ceftriaxon und Cefotaxim. Mit Ceftazidim besteht die größte strukturelle Ähnlichkeit. Der Intrakutantest mit Spätablesung und der Patchtest sind einfache Methoden zur Verifizierung der Aztreonamverträglichkeit bei Patienten mit bekannter β -Laktam-Allergie. Eine Studie zeigte hier eine Kreuzreaktivität von 3,1% bei Cephalosporinallergikern [30].

Carbapeneme

Imipenem und Meropenem sind die Hauptvertreter dieser Gruppe. Deren

Ringstruktur hat Ähnlichkeiten mit dem Penicillinring. Retrospektive Studien ergaben eine Kreuzreaktivität von 9,2–11% [26, 27]. Bei Cephalosporinallergikern konnte in Hauttests eine Kreuzreaktivität von 2% festgestellt werden [30].

β -Laktamase-Hemmer

Clavulansäure, Sulbactam und Tazobactam sind potente β -Laktamase-Inhibitoren mit einer nur geringfügigen antibakteriellen Aktivität. Sie werden in Kombination mit verschiedenen β -Laktam-Antibiotika eingesetzt. Allergische Reaktionen auf β -Laktamase-Hemmer wurden bisher nur sehr selten beschrieben.

Makrolide

Allergische Reaktionen gegen Makrolide sind selten (0,4–3% aller Behandlungen). Eine Typ-I-Reaktion wurde für Erythromycin beschrieben. Hautteste sind dennoch nicht selten negativ [8] und für Makrolide bis jetzt nicht in breitem Einsatz und in gleicher Weise validiert wie für Penicilline. Als zuverlässigste Methode erscheint der Provokationstest. Durch Anamnese, klinische Untersuchung und Hauttests kann kein sicherer Ausschluss einer Makrolidallergie erreicht werden [7]. Bei Hautausschlägen, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Gabe von Makroliden auftreten, wurde in einer Studie in 87,2% der Fälle keine erneute Reaktion beobachtet [33].

Lincosamine

Der wichtigste Vertreter dieser Gruppe ist Clindamycin. Allergische Reaktionen sind insgesamt selten. Eine Studie gibt Arzneimittelnebenwirkungen unter Clindamycin mit einer Inzidenz von unter 1% an [21]. In einer weiteren Studie wurden Patienten mit Hautausschlägen im Zusammenhang mit einer Clindamycinthherapie untersucht. In den allermeisten Fällen waren Hauttests hier negativ, und eine anschließende Medikamentenprovokation wurde toleriert. Bei wenigen hauttestnegativen Patienten konnte aber bei Provokation ein Ekzem provoziert werden [32].

Trimethoprim-Sulfamethoxazol

Sulfonamide wie Sulfamethoxazol werden im Körper oxidativ metabolisiert. Die dabei entstehenden Metabolite binden an Serumproteine und fungieren als Haptene [22]. Rein strukturell erscheinen Kreuzreaktivitäten zwischen Sulfonamidantibiotika und anderen Sulfonamiden eher unwahrscheinlich, da den nichtantibiotischen Sulfonamiden relevante Strukturen fehlen [3]. Es gibt Berichte über das Auftreten des Stevens-Johnson-Syndroms und toxischer epidermaler Nekrolyse [17, 23]. Über schwere kutane Nebenwirkungen ist auch im Rahmen der Therapie von Pneumocystis-pneumonien bei HIV-Patienten berichtet worden [6].

Besonderheiten bei Tetrazyklinen und Fluorchinolonen

Bei Tetrazyklinen sind phototoxische Reaktionen mit Ausschlägen an lichtexponierten Arealen der Haut beschrieben worden. Vor ausgiebigen Sonnenbädern sollte bei der Gabe von Tetrazyklinen gewarnt werden. Gleichartige phototoxische Reaktionen können unter der Therapie mit Fluorchinolonen auftreten.

Diagnostik

Die Diagnostik von Antibiotikaallergien fußt wie jede andere Allergiediagnostik auch im Wesentlichen auf der Anamnese. Mit ihr lassen sich die notwendigen Tests eingrenzen. Wichtig sind der zeitliche Ablauf der Reaktion, die Morphologie des Exanthems oder Ekzems, die zur Verordnung des Antibiotikums führende Grunderkrankung und eine eventuelle Begleitmedikation. Außerdem kann gelegentlich eine frühere Exposition mit diesem Wirkstoff und verwandten Substanzen sein [9, 10].

In der akuten Phase einer Sofortreaktion kann durch Bestimmung des Serumtryptasespiegels selektiv eine Mastzelldegranulation nachgewiesen werden. In der akuten Phase einer Spätreaktion sollte bei Verdacht auf eine Serumkrankheit die Bestimmung der Komplementfaktoren C₃ und C₄ und ein Coombs-Test erfolgen [9, 29].

Tab. 3 Labordiagnostik bei Sofortreaktion		
In vitro	Serumtrypcase	Spezifische IgE-Antikörper
In vivo	–	Pricktest Intrakutantest Provokationstest

Tab. 4 Labordiagnostik bei Spätreaktion		
In vitro	Coombs-Test Komplementfaktoren C3, C4	–
In vivo	–	Patchtest Intrakutantest Provokationstest

Tab. 5 Verzögerte Reaktionen auf Penicilline, die durch Hauttestungen oder LTT beurteilt werden können	
Klinische Symptomatik	Testmethoden der 1. Wahl
Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)	PT und LTT
Hypereosinophiliesyndrom	PT und LTT
Erythema multiforme	PT und LTT, häufig negative Testreaktionen
Fixes Arzneimittelexanthem	PT im Herd und/oder LTT
Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)	PT und LTT, häufig negative Testergebnisse
Toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	PT und LTT häufig negative Testergebnisse
Verzögert auftretende Urtikaria und/oder Angio-ödeme	Häufig negative Testergebnisse
LTT Lymphozytentransformationstest; Hauttestungen: Epikutantest, PT Pricktest, IKT Intrakutantest.	

Sofortphasenreaktion

Zwei Methoden stehen für die Durchführung der Hauttests zur Verfügung: der Pricktest (PT) und der Intrakutantest (IKT; ■ Tab. 3).

Bei β -Laktamen sollten Hauttestungen sowohl mit PPL/MDM als auch mit der vermutlich auslösenden Substanz selbst durchgeführt werden. Wenn eine spezielle Substanz (wie z. B. Amoxicillin oder Ampicillin) verdächtigt wird, sollte diese mitgetestet werden. Fällt der PT negativ aus, wird ein IKT angelegt. Die entstandene Quaddel wird markiert und bei einer Zunahme von mehr als 3 mm nach 20 min wird der Test als positiv gewertet. Zusätzlich sollte eine Ablesung des Testes nach 24, 48 und 72 h erfolgen, um eine Spätreaktion zu erfassen. Die Sensitivität des IKT ist höher als die des PT, hat jedoch eine geringere Spezifität und höhere Nebenwirkungsrate.

Eine höhergradige Anaphylaxie durch Penicillin wurde bei hauttestnegativen Patienten bisher nicht beschrieben. Daher bedeuten negative Ergebnisse bei korrekt durchgeführtem Hauttest, dass das Risiko lebensbedrohlicher Nebenwirkungen

sehr gering ist [34]. Im Gegensatz dazu liegt das Risiko einer akuten allergischen Reaktion einschließlich einer Atemwegsobstruktion oder eines Blutdruckabfalls bei Patienten mit einer positiven Anamnese und einem positiven Hauttest bei 50–70%, das Risiko bei einem Patienten mit negativer Anamnese, aber positivem Hauttest liegt bei etwa 10%.

Die genannten Hauttests haben keine Aussagekraft bei Reaktionen wie Serumkrankheit, hämolytischer Anämie, Arzneimittelfieber, interstitieller Nephritis, Kontaktdermatitis, makulopapulösen Exanthemen oder exfoliativer Dermatitis. Hauttests sind bei der Anamnese einer exfoliativen Dermatitis oder eines Stevens-Johnson-Syndroms kontraindiziert.

Die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper ist nur im Fall einer vermuteten Typ-1-Allergie auf Penicilline empfehlenswert. Sie erreicht hier eine Sensitivität bis zu 74% [36]. Es werden kommerzielle RAST-/EAST-Testungen für Penicilloyl G, Penicilloyl V, Ampicillin und Amoxicillin angeboten. Die Minordeterminanten werden nicht erfasst. Die Sensitivität liegt unter der von Hauttestungen und die Nachweisbarkeit spezifischer Antikör-

per im Serum (nachfolgend auf ein allergisches Ereignis) ist kürzer als im Hauttest. Für die Diagnostik von Cephalosporinallergien stehen ebenfalls IgE-Antikörper-Assays zur Verfügung [20].

Beweisend für die Diagnose ist die Medikamentenprovokationstestung. Aufgrund der guten Sensitivität und Spezifität der Haut- und serologischen Tests ist sie nur in Zweifelsfällen und bei negativen Vorbefunden indiziert. Bei Verdacht auf eine Sofortreaktion sollte sie immer unter stationärer Überwachung mit der Möglichkeit einer umfassenden notfall- und intensivmedizinischen Versorgung stattfinden.

Die Gabe des Medikaments erfolgt über die gleiche Route wie bei der zuvor stattgefundenen allergischen Reaktion und beginnt mit einem Tausendstel der therapeutischen Dosis. In 30–60 min Abstand wird die Dosis gesteigert.

Ein Hauttest auf Penicillinallergie hat eine prädiktive Aussagekraft über den Zeitpunkt des Tests hinaus für mögliche allergische Reaktionen bei oraler Penicillingabe. In einer Studie wurden 46 Probanden mit anamnestischer Penicillinallergie, aber negativem Hauttest einer oralen Penicillinexposition über 30 Tage mit täglich 250 mg Penicillin V ausgesetzt. Kein Proband zeigte eine allergische Reaktion oder einen positiven Hauttest nach der Exposition im Sinne einer Resensibilisierung [34].

Spätreaktion

Zur Erfassung von Spättypreaktionen dienen der IKT mit Spätablesung und der Epikutantest (Patchtest; ■ Tab. 4). Beim IKT wird wie üblich nach 15 min und 30 min und dann erneut nach 6, 24, 48 und 72 h eine eventuelle Induration, Rötung und ekzematöse Hautreaktion beurteilt.

Der Patchtest wird am Rücken auf unveränderter Haut angelegt und für 48 h am Ort belassen. Direkt nach Entfernung und nach weiteren 24 h erfolgt die Ablesung. Teilweise wird eine Beurteilung nach bis zu 96 h empfohlen [2]. Die Sensitivität der Hauttestung ist abhängig von der initialen klinischen Symptomatik: Bestand die allergische Reaktion aus einem makulopapulösen Exanthem, so beträgt die Sensitivi-

tät zwischen 40 und 60%, bei urtikariellen Reaktionen ist sie geringer. Der positive prädiktive Wert der Hauttests ist ausreichend hoch, um eine anschließende Provokation unnötig zu machen [4].

Die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper ist bei eindeutiger Anamnese einer Antibiotikaallergie vom Spättyp nicht sinnvoll. Bei der Typ-IV-Antibiotikaallergie ist die kontrollierte Provokation der Goldstandard. Sie wird zumeist oral durchgeführt und startet mit einem Hundertstel der therapeutischen Dosis. Die nächsthöhere Provokationsstufe wird bei ausbleibender Reaktion nach einer Woche, frühestens jedoch nach 72 h verabreicht. Der Patient sollte nach der Gabe noch für einige Stunden überwacht werden.

Verzögerte Reaktion

Bei Arzneimittellexanthen und Kontaktsensibilisierungen können zur Abklärung die Epikutantestung und der IKT (■ Tab. 5) mit Spätablesung eingesetzt werden. Für Penicillin ist zudem der Lymphozytentransformationstest (LTT, ■ Tab. 5) gut standardisiert. Bei negativem Hauttest kann ein Provokationstest erfolgen.

Andererseits muss bei Vorliegen eines Hypersensitivitätssyndroms, SJS, einer AGEP (akute generalisierte exanthematische Pustulose) oder TEN eine Provokationstestung vermieden werden.

Therapie

Bei Patienten mit nachgewiesenen Antibiotikaallergien, die auf die entsprechenden Therapie angewiesen sind, sind Modelle zur allergenspezifischen Immuntherapie mit Antibiotika-Therapieextrakten (Desensibilisierung) entwickelt und erfolgreich angewendet worden. Gemeinsam ist diesen, dass die Toleranz häufig nur für den jeweiligen Therapiezyklus gegeben ist und nach Pausierung wieder neu induziert werden muss. Bei allen anderen Patienten kann die Empfehlung nur lauten, den auslösenden Wirkstoff zu meiden.

Diskussion

Epidemiologische Studien über Allergien auf Antibiotika liegen in nur geringer Zahl vor. Die umfangreichsten Daten existieren für

Penicilline und andere β -Laktame. Bei den meisten anderen Antibiotikagruppen sind die vorliegenden Daten weniger zahlreich. β -Laktame spielen allergologisch gesehen sicher die größte Rolle. Die Größe dieser Antibiotikafamilie, die Häufigkeit der Verordnung, gerade im ambulanten Bereich und durch den HNO-Facharzt, sowie die allergene Potenz sowohl der Kernstruktur als auch der Seitenketten mit verschiedenen Kreuzreaktionen macht die allergologische Problematik dieser Antibiotikagruppe aus.

Berichtet ein Patient über frühere Reaktionen auf Antibiotika, so sollte nicht allein diese Angabe langfristig als Kontraindikation für die Gabe dieses Antibiotikums angesehen werden, sondern Anlass für eine gezielte und umfassende allergologische Diagnostik sein. Allergien auf Antibiotika werden von Patienten wesentlich häufiger vermutet, als sie tatsächlich vorliegen. Allein die ungenaue Verwendung des Allergiebegriffs durch den Laien kann diesen Umstand erklären. Problematisch ist sicherlich die Vielfältigkeit der klinischen Manifestation einer Allergie auf Antibiotika, was die Zuordnung von Symptomen erschwert. Nicht selten sind Hauttests bei Patienten, die über Hautausschläge im Zusammenhang mit einer Antibiotikatherapie berichten, negativ. Umso wichtiger ist die genaue Anamnese, auch um die richtigen diagnostischen Entscheidungen treffen zu können. Negative Hauttests machen das Auftreten schwerer Sofortreaktionen sehr unwahrscheinlich. Reaktionen wie die Serumkrankheit und makulopapulöse Exantheme können von Hauttests aber nicht erfasst werden. RAST-Testungen sind nicht sinnvoll, wenn eine eindeutige Anamnese einer Spättypreaktion vorliegt. Somit haben sowohl Haut- als auch In-vitro-Tests trotz guter Sensitivität und Spezifität bei IgE-vermittelten Antibiotikaallergien Grenzen in ihrer diagnostischen Wertigkeit. Hauttests mit Spätablesung sind für Sofort- (PT und IKT) und Spättypreaktion (Patchtest und IKT) relevant (■ Tab. 3, 4). Der Goldstandard bleibt die Provokationstestung. Aufgrund der notwendigen Möglichkeit zur notfall- und intensivmedizinischen Versorgung ist die Medikamentenprovokation spezialisierten Zentren vorbehalten und muss ggf. unter stationären Bedingungen erfolgen.

Fazit für die Praxis

- Die anamnestische Angabe einer Antibiotikaallergie sollte im Einzelfall stets hinterfragt werden.
- Prick- und Intrakutantest sowie definierte Laborparameter bieten gute Möglichkeiten der Diagnostik.
- Die Entscheidung über diagnostische Maßnahmen ist abhängig vom Ablauf der mutmaßlich allergischen Reaktion.
- Insbesondere das Auftreten schwerer kutaner Nebenwirkungen stellt eine Kontraindikation für Hauttests dar.
- β -Laktame werden vom HNO-Arzt mit am häufigsten verordnet. Im Zweifelsfall sollte bei Angabe einer Penicillinallergie, insbesondere bei Verdacht auf eine Soforttypreaktion, eine Behandlung auch mit anderen β -Laktamen unterbleiben. Zunächst muss eine wirksame Alternative gefunden werden.
- Die große Vielfalt der β -Laktam-Antibiotika macht aber eine diagnostische Abklärung bei Allergieverdacht wichtig, um dem Patienten unverträgliche Medikamente dauerhaft vorzuenthalten und den Griff zum Reservemittel wenn möglich zu vermeiden.
- Bei Penicillinallergie sind die Kreuzreaktionen auf Cephalosporine der 3. Generation, Aztreonam und die Carbapeneme selten und nur wenig häufiger als eine primäre Sensibilisierung auf diese Substanzen. Ein prinzipielles Restrisiko einer Kreuzreaktion bleibt.
- Makrolide und Clindamycin sind aus allergologischer Sicht eine gute Alternative bei Penicillinallergie, da allergische Reaktionen nur sehr selten beobachtet werden und eine Kreuzreaktion nicht anzunehmen ist.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. L. Klimek

Zentrum für Rhinologie und Allergologie,
HNO-Universitätsklinik Mannheim
An den Quellen 10, 65183 Wiesbaden
Ludger.Klimek@Allergiezentrum.org

Interessenkonflikt. Keine Angaben.

Literatur

- Baldo BA (1999) Penicillins and cephalosporins as allergens—structural aspects of recognition and cross-reactions. *Clin Exp Allergy* 29:744–749
- Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Trechot P et al (1998) The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 139:49–58
- Brackett CC (2007) Sulfonamide allergy and cross-reactivity. *Curr Allergy Asthma Rep* 7:41–48
- Brockow K, Romano A, Blanca M et al (2002) General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 57:45–51
- Buonomo A, Nucera E, De Pasquale T et al (2011) Tolerability of aztreonam in patients with cell-mediated allergy to beta-lactams. *Int Arch Allergy Immunol* 155:155–159
- Caumes E (1996) Cotrimoxazole induced dermatitis and curative treatment of AIDS pneumocystosis. *Rev Mal Respir* 13:101–106
- Chia FL, Thong BY (2011) Macrolide allergy: which tests are really useful? *Allergol Immunopathol* 39:191–192
- Demoly P, Benahmed S, Valembois M et al (2000) Allergy to macrolide antibiotics. Review of the literature. *Presse Med* 29:321–326
- Demoly P, Bousquet J (2002) Drug allergy diagnosis work up. *Allergy* 57(Suppl 72):37–40
- Demoly P, Kropf R, Bircher A et al (1999) Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 54:999–1003
- Dominguez-Ortega J, Martinez-Alonso JC, Marcos-Perez MC et al (2006) Allergy to cloxacillin with normal tolerance to amoxicillin and cefuroxime. *Allergol Immunopathol* 34:37–38
- Gamboa PM (2009) The epidemiology of drug allergy-related consultations in Spanish Allergy services: Alergologica-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 19(Suppl 2):45–50
- Haddi E, Charpin D, Tafforeau M et al (1990) Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy* 45:236–239
- Handisurya A, Stingl G, Wohrl S (2009) SDRIFE (baboon syndrome) induced by penicillin. *Clin Exp Dermatol* 34:355–357
- Hasdenteufel F, Luyasu S, Hougardy N et al (2012) Structure-activity relationships and drug allergy. *Curr Clin Pharmacol* 7:15–27
- Johansson SG, Bieber T, Dahl R et al (2004) Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 113:832–836
- Langlois MR, Derk F, Belczyk R et al (2010) Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced Stevens-Johnson syndrome: a case report. *J Am Podiatr Med Assoc* 100:299–303
- Lupovitch A, Grekin T, Kraeger C (1968) A localized arthus-type hypersensitivity reaction to penicillin. *Ann Allergy* 26:206–210
- Macy E (2011) The clinical evaluation of penicillin allergy: what is necessary, sufficient and safe given the materials currently available? *Clin Exp Allergy* 41:1498–1501
- Mayorga C, Torres MJ, Blanca M (2002) Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 346:380–381
- Mazur N, Greenberger PA, Regalado J (1999) Clindamycin hypersensitivity appears to be rare. *Ann Allergy Asthma Immunol* 82:443–445
- Meekins CV, Sullivan TJ, Gruchalla RS (1994) Immunochemical analysis of sulfonamide drug allergy: identification of sulfamethoxazole-substituted human serum proteins. *J Allergy Clin Immunol* 94:1017–1024
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A et al (2008) Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The Euro-SCAR-study. *J Invest Dermatol* 128:35–44
- Park CS, Kim TB, Kim SL et al (2008) The use of an electronic medical record system for mandatory reporting of drug hypersensitivity reactions has been shown to improve the management of patients in the university hospital in Korea. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 17:919–925
- Ponvert C, Le Clainche L, De Blic J et al (1999) Allergy to beta-lactam antibiotics in children. *Pediatrics* 104:e45
- Prescott WA Jr, Depestel DD, Ellis JJ et al (2004) Incidence of carbapenem-associated allergic-type reactions among patients with versus patients without a reported penicillin allergy. *Clin Infect Dis* 38:1102–1107
- Prescott WA Jr, Kumiński KA (2007) Clinical importance of carbapenem hypersensitivity in patients with self-reported and documented penicillin allergy. *Pharmacotherapy* 27:137–142
- Renn CN, Straff W, Dorfmueller A et al (2002) Amoxicillin-induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity. *Br J Dermatol* 147:1166–1170
- Romano A (2000) Recognising antibacterial hypersensitivity in children. *Paediatr Drugs* 2:101–112
- Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL et al (2010) IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems. *J Allergy Clin Immunol* 126:994–999
- Schnyder B, Wuthrich B (2000) Aminopenicillin-induced morbilliform drug rash and „side chain allergy“. *Hautarzt* 51:46
- Seitz CS, Brocker EB, Trautmann A (2009) Allergy diagnostic testing in clindamycin-induced skin reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 149:246–250
- Seitz CS, Brocker EB, Trautmann A (2011) Suspicion of macrolide allergy after treatment of infectious diseases including *Helicobacter pylori*: results of allergological testing. *Allergol Immunopathol* 39:193–199
- Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS (2002) Lack of penicillin resensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. *Arch Intern Med* 162:822–826
- Thong BY, Tan TC (2011) Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 71:684–700
- Torres MJ, Blanca M, Fernandez J et al (2003) Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 58:961–972

Hier steht eine Anzeige.

