



Soforttypreaktionen auf Protonenpumpeninhibitoren am Beispiel von Pantoprazol und Omeprazol

Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) werden zur Behandlung von Magen- und Darmulzera sowie bei gastroösophagealen Refluxkrankheiten eingesetzt. Als erstes Medikament dieser Wirkstoffklasse wurde Omeprazol 1989 auf dem deutschen Markt eingeführt. Seither wurden mit Pantoprazol, Lansoprazol, Rabeprazol und Esomeprazol als S-Enantiomer des Omeprazols weitere PPIs entwickelt. Seit 2009 sind PPIs in Deutschland ohne ärztliche Verschreibung in der Apotheke erhältlich und gehören zu den weltweit am häufigsten verordneten Medikamenten [3]. Die Zahl der Verschreibungen von PPIs ist seit der Einführung von Omeprazol linear angestiegen. Im Jahr 2014 wurden in Deutschland 3,475 Mrd. definierte Tagesdosen („daily defined dose“ [DDD]) an PPIs eingesetzt [6, 7].

In unserer Fallserie beschreiben wir 4 Patienten mit Soforttypreaktionen auf die PPIs Omeprazol und/oder Pantoprazol.

Anamnese und Diagnostik

Im Zeitraum von 2008 bis 2015 stellten sich 4 Patienten in der allergologischen Abteilung der Universitätsklinik zu Köln mit dem Verdacht auf eine Allergie auf Pantoprazol und/oder Omeprazol vor. Die **Tab. 1** gibt einen Überblick über die Anamnese und durchgeführte Diagnostik.

Patient 1

Der 49 Jahre alte Patient erhielt im April 2015 während eines stationären Aufenthaltes aufgrund eines Leistenbruchs bei Sodbrennen Pantoprazol; 2 h nach Einnahme entwickelte er Schwellungen periorbital und im Bereich der Ohren, ein generalisiertes Erythem sowie Pruritus. Die Reaktion war spontan rückläufig. Am nächsten Tag wurde erneut Pantoprazol eingenommen, und der Patient entwickelte 2–3 h nach der Einnahme die gleiche Reaktion sowie zusätzlich Dyspnoe. Zeitgleich eingenommene Schmerzmittel wurden danach erneut genommen und reaktionslos vertragen.

In der daraufhin durchgeführten Prick- und Epikutantestung zeigten sich keine Reaktionen auf Pantoprazol, Ome-

prazol und Esomeprazol. Auf eine Expositionstestung wurde verzichtet, da zu dem Zeitpunkt die Einnahme von PPIs nicht indiziert war. Ranitidin wird seitdem genommen und vertragen.

Patient 2

Der 55 Jahre alte Patient nahm Anfang Januar 2015 bei Erkältung erstmals Omeprazol sowie Grippostad C® (Paracetamol, Chlorphenamin hydrogenmaleat, Ascorbinsäure, Coffein) und Tilidin ein und entwickelte einige Stunden später juckende Hautveränderungen. Ende Januar 2015 nahm er erstmals Pantoprazol ein; 20 min nach Einnahme entwickelte er generalisierten Juckreiz und Hautveränderungen sowie Luftnot und Kreis-

Tab. 1 Überblick über Anamnese und durchgeführte Diagnostik

Patient	Allergische Soforttypreaktion nach Ring und Messmer		Diagnostik Pricktestung		Diagnostik Orale Provokationstestung	
	Pantoprazol	Omeprazol	Pantoprazol	Omeprazol	Pantoprazol	Omeprazol
1 (49 J., m)	Grad I/III	–	Negativ	Negativ	n. d.	n. d.
2 (45 J., m)	Grad III	Grad I	Negativ	Negativ	Positiv	n. d.
3 (45 J., w)	–	Grad III	n. d.	Positiv	n. d.	n. d.
4 (54 J., w)	Grad II	Grad II	Positiv	Positiv	n. d.	n. d.

Klassifikation der anaphylaktischen Soforttypreaktion nach Ring und Messmer [9]:

I Allgemeinsymptome (Schwindel, Kopfschmerz, Angst u. a.) + Hautreaktionen (Flush, Juckreiz, Urtikaria u. a.), *II* zusätzlich: Blutdruckabfall und Tachykardie sowie gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen u. a.), *III* zusätzlich: Bronchospasmus (Asthmaanfall) und Schock, *IV* Kreislaufstillstand
J. Jahre, *m* männlich, *w* weiblich, *n. d.* nicht durchgeführt

laufbeschwerden. Tilidin wurde danach wieder genommen und vertragen.

Prick- und Epikutantestung auf Paracetamol, Omeprazol und Pantoprazol waren negativ. Es erfolgte eine stationäre orale Expositionstestung unter Notfallbereitschaft mit Pantoprazol: 1/100 von 20 mg (=0,2 mg) Pantoprazol wurden komplikationslos vertragen. Eine halbe Stunde nach Einnahme von 1/10 von 20 mg (=2 mg) Pantoprazol wurden Übelkeit und Kopfschmerzen angegeben, die sich spontan besserten, sodass die Expositionstestung fortgeführt wurde: 40 min nach Einnahme von 1/4 von 20 mg (=5 mg) Pantoprazol kam es zu Kaltschweißigkeit und einem diffusen juckenden generalisierten Exanthem, das sich unter Fenistil und Prednisolon i. v. rasch zurückbildete. Eine weitere Expositionstestung erfolgte nicht.

Patient 3

Die 50 Jahre alte Patientin entwickelte 2008 nach Einnahme von Omeprazol eine Urtikaria mit Atemnot.

Die Epikutantestung auf Omeprazol war negativ, der Pricktest auf Omeprazol zeigte sich positiv. Auf eine Expositionstestung wurde aufgrund der nachgewiesenen Sensibilisierung im Pricktest und der dazu passenden Anamnese verzichtet.

Patient 4

Die 54 Jahre alte Patientin nahm im Februar 2014 im Rahmen einer Bronchitis Azithromycin und Omeprazol ein und reagierte 1,5 h nach Einnahme mit Flush, Blutdruckabfall, Bauchkrämpfen und Durchfall, sodass eine Behandlung im Krankenhaus erfolgte. Im Sommer 2014 nahm sie bei Reflux 1 Tablette Omeprazol ein und reagierte in gleicher Weise plus Erbrechen, sodass der Notarzt gerufen wurde. Jahre zuvor kam es bereits nach Einnahme von Pantoprazol zu Flush und Blutdruckabfall. Gleichzeitig eingenommenes Diclofenac wurde danach reaktionslos vertragen.

Der Epikutantest auf Azithromycin, Omeprazol und Pantoprazol war negativ. Die Pricktestung auf Omeprazol und

Pantoprazol zeigte sich positiv, auf Azithromycin negativ.

Auf eine Expositionstestung wurde aufgrund der nachgewiesenen Sensibilisierung im Pricktest und der dazu passenden Anamnese verzichtet.

Diskussion

Unsere Fallserie beschreibt 4 Beispiele von Patienten, die mit einer allergischen Soforttypreaktion auf Pantoprazol und/oder Omeprazol reagiert haben.

Trotz anamnestischer Soforttypreaktion führten wir bei allen Patienten auch Epikutantestungen durch. Dies gehört zu unserer Routinediagnostik bei Verdacht auf Arzneimittelreaktion und trägt dazu bei, bei nicht immer eindeutiger Anamnese bezüglich der Reaktion auch mögliche Spättypreaktionen zu erfassen.

Die Pricktestungen erfolgten jeweils mit einer zerkleinerten Tablette von Omeprazol bzw. Pantoprazol 20 mg gelöst in Glycerin.

Anzumerken ist, dass wir für unsere Hauttestungen nicht die wie in der aktuellen Leitlinie zur Diagnostik bei Arzneimittelallergie [2] empfohlenen kommerziell erhältlichen sterilen i. v.-Präparate für Omeprazol und Pantoprazol verwendet haben, da uns diese zum Testzeitpunkt nicht vorlagen. Aus diesem Grund verzichteten wir auch auf einen Intrakutantest, um falsch positive Befunde durch Irritation zu vermeiden. Hätten wir die empfohlenen Lösungen verwendet, hätte dies evtl. zu positiven Befunden im Prick- und/oder Intrakutantest bei den in unserer Testung negativ getesteten Patienten geführt, da diese Lösungen in der Testung relativ zuverlässig sind.

Wir führten bei Patient 2 bei negativem Prick- und Epikutantest eine orale Provokationstestung mit Pantoprazol durch. Er reagierte hierauf mit einer Soforttypreaktion Grad I nach Ring und Messmer [9]. Eine Expositionstestung auf Omeprazol erfolgte im Anschluss nicht mehr.

Die Sensitivität und Spezifität von Prick- bzw. Intrakutantestung bei Verdacht auf Protonenpumpenhemmerallergie wurden mit 58,8 % bzw. 100 % beschrieben, der negative und positive Vorhersagewert mit 70,8 % bzw. 100 %.

Hautarzt 2018 · 69:162–164
<https://doi.org/10.1007/s00105-017-4075-4>
 © Springer Medizin Verlag GmbH 2017

J. Dohr · N. Hunzelmann · A. Brown

Soforttypreaktionen auf Protonenpumpeninhibitoren am Beispiel von Pantoprazol und Omeprazol

Zusammenfassung

Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) gehören zu den am häufigsten eingenommenen Medikamenten weltweit. Allergien auf diese Substanzgruppe sind selten, können aber zu schweren Soforttypreaktionen führen. Insbesondere treten auch Kreuzreaktionen zwischen den verschiedenen PPIs auf. In dieser Fallserie werden 4 Patienten mit Soforttypreaktionen auf die Protonenpumpenhemmer Pantoprazol und/oder Omeprazol beschrieben.

Schlüsselwörter

Allergie · Kreuzreaktionen · Arzneimittelreaktion · Expositionstestung · Provokationstestung

Immediate type reactions to proton pump inhibitors using pantoprazole and omeprazole as examples

Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) belong to the most frequently taken drugs worldwide. Hypersensitivity to these medications is rare, but can lead to severe immediate type reactions. Especially cross-reactivity between the different PPIs can occur. In this case series, we describe 4 patients with immediate type reactions to pantoprazole and/or omeprazole.

Keywords

Hypersensitivity · Cross-sensitivity · Adverse drug reaction · Exposure tests · Provocation tests

In der zitierten Studie wird in der Auswertung nicht bezüglich Prick- und Intrakutantestung unterschieden, wobei 19 der 20 Patienten positiv in der Pricktestung reagiert haben und nur 2 im Intrakutantest [4]. In den 4 Fällen, die wir näher untersucht haben, reagierte Patient 2 trotz negativen Pricktests in der anschließenden Expositionstestung auf Pantoprazol. Dies bestätigt, dass der

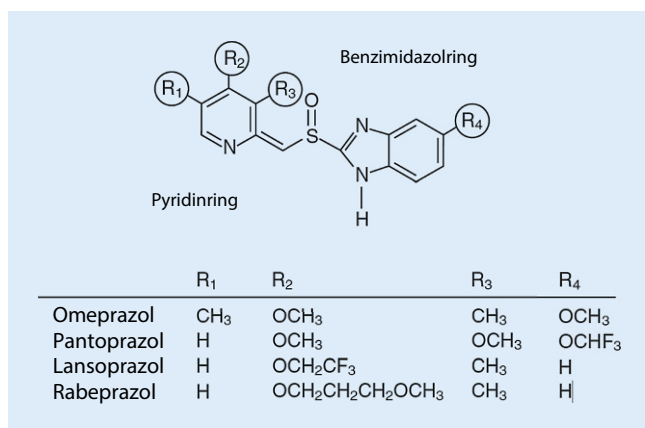


Abb. 1 ◀ Chemische Struktur verschiedener Protonenpumpeninhibitoren. (Aus [11], mit freundl. Genehmigung von Elsevier)

negative Vorhersagewert der Hauttestung nicht besonders hoch ist, was auch andere Autoren beobachtet haben [4, 10], und verdeutlicht die Wichtigkeit der Expositionstestung.

Bei Patient 3 ließ sich eine Sensibilisierung im Pricktest auf das zuvor in der Anamnese nicht vertragene Omeprazol nachweisen, bei Patient 4 sowohl auf Omeprazol als auch auf Pantoprazol. Da bei Patient 3 nur das in der Anamnese nicht vertragene Omeprazol an der Haut getestet wurde, kann bezüglich Kreuzreaktivität zu Pantoprazol für diesen Patienten leider keine Aussage getroffen werden.

Eine Kreuzreaktivität zwischen Pantoprazol und Omeprazol wurde mehrfach beschrieben [5, 13] und lässt sich durch die chemische Struktur der PPIs begründen. PPIs gehören zu den Benzimidazolderivaten und bestehen chemisch aus einem Benzimidazolring und einem Pyridinring. Omeprazol, Esomeprazol und Pantoprazol unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Seitenketten am Benzimidazolring. Rabeprazol und Lansoprazol haben unterschiedliche Seitenketten am Pyridinring ([4, 7]; s. auch **Abb. 1**). Vier unterschiedliche Arten von Kreuzreaktivität zwischen den Protonenpumpenhemmern, die sich durch die chemische Struktur erklären lassen, wurden identifiziert [1, 4, 5, 12]:

- Überempfindlichkeit gegen die gesamte Gruppe der PPIs,
- Überempfindlichkeit gegen Pantoprazol, Omeprazol und Esomeprazol,
- Überempfindlichkeit gegen Lansoprazol und Rabeprazol sowie

– Überempfindlichkeit gegen nur einen Protonenpumpenhemmer.

Als mögliche Alternative bei Pantoprazol bzw. Omeprazol- (und Esomeprazol-) Allergie werden Lansoprazol bzw. Rabeprazol aufgrund der oben beschriebenen Unterschiede im chemischen Aufbau genannt [5, 8]. Dies sollte jedoch durch eine allergologische Testung bestätigt werden, um Kreuzreaktionen in der gesamten Gruppe der PPIs auszuschließen [12].

Unsere Fallserie zeigt, dass allergische Soforttypreaktionen auf PPIs zwar selten sind, jedoch im Einzelfall schwer sein können und eine weitere allergologische Diagnostik erforderlich machen, um eine geeignete therapeutische Alternative zu finden und für den Patienten gefährliche Kreuzreaktionen zu vermeiden.

Korrespondenzadresse

Dr. A. Brown

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Uniklinik Köln
Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Deutschland
anneke.brown@uk-koeln.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. J. Dohr, N. Hunzelmann und A. Brown geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben.

Literatur

- Bonadonna P, Lombardo C, Bortolami O et al (2012) Hypersensitivity to proton pump inhibitors: diagnostic accuracy of skin tests compared to oral provocation test. *J Allergy Clin Immunol* 130(2):547–549
- Brockow K, Przybilla B, Aberer W et al (2015) Leitlinie allergologische Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel. *Allergo J Int* 24(3):94–105
- Forgacs I, Loganayagam A (2008) Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ* 336(7634):2–3
- Kepil Özdemir S, Yilmaz I, Aydin Ö et al (2013) Immediate-type hypersensitivity reactions to proton pump inhibitors: usefulness of skin tests in the diagnosis and assessment of cross-reactivity. *Allergy* 68(8):1008–1014
- Lobera T, Navarro B, Del al Pozo MDet (2009) Nine cases of omeprazole allergy: cross-reactivity between proton pump inhibitors. *J Investig Allergol Clin Immunol* 19:59
- Mössner J (2016) The indications, applications, and risks of proton pump inhibitors. *Dtsch Arztebl Int* 113(27–28):477–483
- Mössner J (2015) Magen-Darm-Mittel und Lebertherapeutika. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg) *Arzneiverordnungsreport 2015*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S 757–758 (chapter 30)
- Perez Pinimienta AJ, Prieto Lastra L, Rodríguez Cabrerós MI, González Sánchez LA, Mosquera MR, Cubero AG (2006) Hypersensitivity to lansoprazole and rabeprazole with tolerance to other proton pump inhibitors. *J Investig Allergol Clin Immunol* 117:707–708
- Ring J, Messmer K (1977) Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1:466–469
- Sánchez-Morillas L, Rojas Pérez-Ezquerria P, Gonzáles Mendiola R et al (2014) Eleven cases of omeprazole hypersensitivity: diagnosis and study of cross-reactivity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 24(2):122–141
- Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C (2009) Proton pump inhibitors in GORD: an overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacol Res* 59(3):135–153
- Sobrevia Elfau MT, Garcés Sotillos M, Ferrer Claveria L, Segura Arazuri N, Monzón Ballarín S, Colás Sanz C (2010) Study of cross-reactivity between proton pump inhibitors. *J Investig Allergol Clin Immunol* 20:157–161
- Vovolis V, Koutsostathis N, Stefanaki E (2008) IgE-mediated anaphylaxis to proton pump inhibitors – cross-reacting study. *Allergy* 63:1251–1252