

**FÜR MICH EIN
TRIUMPH.#**

NON-STOP
im Leben.

PSO* + PSA*

**TREMFYA® –
der erste IL-23-Hemmer,
der beides kann!**



HEISSE NEWS
aus der GUIDE-Studie.

Hier mehr erfahren...

* TREMFYA® ist indiziert: 1) für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer **Plaques-Psoriasis**, die für eine systemische Therapie in Frage kommen; 2) allein oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven **Psoriasis-Arthritis** bei erwachsenen Patienten, wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht-biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend gewesen ist oder nicht vertragen wurde.
PASI 90: 84% (Wo 48; n=534) Non Responder Imputation (NRI)²; PASI 100: 52,7% (Wo 252; n=391) Treatment Failure Rules (TFR)³; Signifikante Überlegenheit vs. Placebo in Bezug auf ACR20 (64% vs. 33%, p<0,0001; NRI) nach 24 Wochen in der 8-Wochen-Dosierung (n=248) in bionalen Patienten mit aktiver PsA.⁴

1. Aktuelle Fachinformation TREMFYA®. 2. Reich K et al. Lancet. 2019;394(10201):831–839. 3. Reich K et al. Br J Dermatol. 2021 Jun 9. doi: 10.1111/bjd.20568.
4. Mease P et al. The Lancet 2020; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30263-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30263-4) (Supplementary)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Daher ist es wichtig, jeden Verdacht auf Nebenwirkungen in Verbindung mit diesem Arzneimittel zu melden.

TREMFYA® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/ in einem Fertigen. Wirkstoff: Guselkumab. **Zusammensetzung:** Fertigspritze/Fertigen enth. 100 mg Guselkumab. Sonst. Bestandt.: Histidin, Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Sacrose, Wasser f. Injektionszw.. **Anw.geb.:** Für d. Bhdg. erw. Pat. m. mittelschwerer bis schwerer Plaques-Psoriasis indiziert, d. für e. syst. Therapie in Frage kommen. Als Monotherapie od. in Komb. m. Methotrexat für d. Bhdg. erw. Pat. m. Psoriasis-Arthritis indiziert, d. auf e. vorherige nicht-biolog. krankheitsmodifiz. antirheumat. (DMARD-)Therapie unzureich. angesprochen od. diese nicht vertragen haben. **Gegenanz.:** Schwerwie. Überempfindl. gg. Guselkumab od. e. d. sonst. Bestandt., klin. relev. aktive Infektionen (einschl. aktive Tuberkulose), Schwangersch., Stillzeit. **Bes. Warnhinw. u. Vorsichtsmaßn.:** Um d. Rückverfolgbar. b. biolog. Arzneim. zu verbessern, sollten Name u. Ch.-Bez. d. verabreich. Prod. deutl. protokoll. werden. Vors. b. Infektionen, Tuberkulose, Impfungen (vor Anw. v. Lebendimpfst. muss d. Bhdg. m. Tremfya nach d. letzt. Gabe f. mind. 12 Wo. ausgesetzt werden). B. Erhöht. v. Leberenzymwerten (ALT/AST) u. Verdacht auf arzneimittelinduz. Leberschädig. sollte d. Bhdg. vorüberg. unterbr. werden. B. schwerwie. Überempfindl.reakt. sollte d. Anw. v. Tremfya unverzögl. abgebrochen u. e. geeig. Bhdg. eingel. werden. Frauen im gebärfäh. Alter sollen währ. u. f. mind. 12 Wo. nach d. Bhdg. e. zuverläss. Verhütgs.meth. anw.. Arzneim. f. Kdr. unzugängl. aufbewahren. **Nebenwirk.:** *Sehr häufig* (>1/10), *Häufig* (>1/100 bis <1/10), *Gelegentlich* (>1/1.000 bis <1/100). *Sehr häufig:* Atemwegsinfekt.. *Häufig:* Kopfschm., Diarrhoe, Arthralgie, Reakt. a. d. Injektionsst., Transamin. erhöht. *Gelegentlich:* Herpes-simpl-Infekt., Tinea-Infekt., Gastroenteritis, Überempfindl.reakt., Anaphylaxie, Urtikaria, Hautausschlag, Neutrophilenzahl erniedr.. Verschreibungspflichtig. **Pharmazeut. Unternehmer:** JANSSEN-CILAG International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien. **Örtl. Vertreter für Deutschland:** Janssen-Cilag GmbH, Johnson & Johnson Platz 1, D-41470 Neuss. **Stand d. Inform.:** 12/2020.

Clinical Letter

Intraoperative Anaphylaxie auf Atracurium

Intraoperative anaphylaxis to atracurium

DOI: 10.1111/ddg.14632_g

English online version on Wiley Online Library

Sehr geehrte Herausgeber,

intraoperative anaphylaktische Reaktionen stellen sowohl in der Akutsituation als auch in der allergologischen Aufarbeitung für Anästhesie und Dermatologie eine Herausforderung dar. Die Auslöser sind vielfältig und reichen von Medikamenten über Latex bis hin zu kolloidalen Lösungen. Verantwortlich für schwere IgE-vermittelte Reaktionen sind größtenteils Muskelrelaxantien [1]. Die allergene Gruppe der Muskelrelaxantien ist eine quaternäre Stickstoffverbindung, wie sie auch in Kosmetika und anderen Produkten des täglichen Lebens vorkommt. Zum Nachweis einer Sensibilisierung sind die anamnesegeleiteten Haut- und Labortests wesentlich. Goldstandard für die Diagnosesicherung sind Hauttests [1, 2]. Die spezifische IgE (sIgE)-Bestimmung ist für einzelne Muskelrelaxantien kommerziell verfügbar, kann aber die Hauttests nicht ersetzen [3]. Insbesondere isolierte positive sIgE-Ergebnisse sind nicht *per se* gleichbedeutend mit einer Allergie [3, 4]. Darüber hinaus wurde der Basophilaktivierungstest (BAT) als hilfreiche Nachweismethode beschrieben [5], seine Bedeutung wird aktuell noch diskutiert [3, 4, 6]. Der BAT verfügt vermutlich über eine bessere Sensitivität und Spezifität als sIgE [4]. Hauttests und BAT haben gemeinsam einen guten negativen prädiktiven Wert [3]. Bei Sensibilisierung gegen ein Muskelrelaxans sollten bei erneuten Operationen aufgrund von Kreuzreaktionen keine Muskelrelaxantien zur Anwendung kommen, die nicht zuvor getestet wurden [1, 7].

Wir berichten über eine 50-jährige Frau mit bekannter Penicillinallergie, die aufgrund eines Plattenepithelkarzinoms an der Nase in Allgemeinanästhesie operiert wurde. Intraoperativ erlitt sie eine anaphylaktische Reaktion III. Grades nach Ring und Messmer [8]. Als Muskelrelaxans wurde Atracurium verwendet. Die Patientin hatte kurz nach Einleitung der Narkose zudem Cefuroxim erhalten. Ungefähr zehn Minuten danach kam es zu starkem Blutdruckabfall. Im weiteren Verlauf rötete sich das gesamte Integument. Nach medikamentöser Behandlung mit Ranitidin, Dimetinden, Adrenalin und Hydrokortison stabilisierte sich der Zustand der Patientin und die Operation konnte fortgesetzt werden.

Im Anschluss an dieses Ereignis stellte sich die Patientin erstmalig in der allergologischen Sprechstunde unserer

Klinik vor. Das Serum-IgE lag mit 20 IU/ml im Normbereich, die serologische Untersuchung mit dem Carrier-Polymer-System (CAP) auf sIgE war negativ für Penicilloyl G, Penicilloyl V, Ampicillin, Amoxicillin und Cefaclor, jeweils < 0,35 kU/l (CAP-Klasse 0). Der Nachweis von sIgE gegen Atracurium (Sonderherstellung, Fa. ThermoFisher/Phadia, Uppsala, Schweden) war positiv mit 1,0 kU/l (CAP-Klasse 2).

Hautpricktests (HPT) auf Penicillin G und Cefuroxim waren negativ. Der HPT auf unverdünntes Atracurium (10 mg/ml) war positiv mit einer Pseudopodienquaddel (15 mm/30 mm). Die in Klammern gesetzten Zahlenwerte geben den maximalen Durchmesser der Quaddel und des Erythems an. Im Vergleich dazu die Größe der Quaddel (5 mm/20 mm) der Positivkontrolle, bei der Negativkontrolle zeigte sich keine Reaktion.

In der Intrakutantestung (ICT) fand sich eine fraglich positive Reaktion auf Penicillin G (3 mm/5 mm) sowie eine stark positive Reaktion auf Atracurium (17 mm/40 mm). Cefuroxim führte zu keiner Reaktion im ICT. Die Verdünnung der Testsubstanzen erfolgte jeweils im Verhältnis 1 : 10 mit 0,9%iger Natriumchloridlösung.

In der titrierten ICT auf Atracurium zeigte sich eine positive Reaktion bereits bei einer Verdünnung vom 1 : 1 000 000 (10 mm/25 mm) sowie in einer Verdünnung von 1 : 10 000 (22 mm/50 mm).

Die Hauttestungen (HPT und ICT) weiterer Muskelrelaxantien ergaben keine positiven Reaktionen. Die Histamin-liberierende Potenz von Muskelrelaxantien ist bekannt und normalerweise unspezifisch, bei der Patientin fiel jedoch ein positives Ergebnis bereits bei sehr hoher Verdünnung auf. Mertes et al. beschreiben für Atracurium eine Reaktionsschwelle von 1 : 1000 in der titrierten ICT [7].

Der BAT mit Atracurium war ebenfalls positiv (FlowCAST Fa. Bühlmann AG, Allergen Atracurium,

Tabelle 1 Ergebnisse des BAT auf Atracurium: Beurteilung: normal ≤ 5 % CD63-positive basophile Granulozyten.

Stimulation mit	CD63-positive basophile Granulozyten
Atracurium 1000 ng/ml	5,7 %
Atracurium 500 ng/ml	14,6 %
Atracurium 100 ng/ml	28,9 %
Atracurium 50 ng/ml	28,0 %
Atracurium 10 ng/ml	21,2 %
Ohne Stimulation	0,3 %
Kontrollstimulation mit Anti-IgE	90,4 %
Kontrollstimulation fMLP	25,3 %

Tabelle 2 Nicht irritierende Testkonzentrationen für ausgewählte Muskelrelaxantien (aus Brockow et al. 2013 [11]).

Substanz	Generischer Name	Unverdünnte Konzentration (mg/ml)	Haut-Prick-Test		Intradermaler Test	
			Verdünnung	Maximale Konzentration (mg/ml)	Verdünnung	Maximale Konzentration (mg/ml)
Atracurium		10	1/10	1	1/1000	0,01
Cis-Atracurium		2	Unverdünnt	2	1/100	0,02
Mivacurium		2	1/10	0,2	1/1000	0,002
Pancuronium		2	Unverdünnt	2	1/10	0,2
Rocuronium		10	Unverdünnt	10	1/200	0,05
Suxamethonium		50	1/5	10	1/500	0,1
Vecuronium		4	Unverdünnt	4	1/10	0,4

Messung am Flowzytometer BD FACS Canto) (Tabelle 1). Ein BAT mit Cefuroxim wurde nicht durchgeführt.

Die Patientin erhielt einen Allergiepass, in dem die intraoperative anaphylaktische Reaktion mit Hautbeteiligung auf Atracurium dokumentiert wurde. Außerdem wurde empfohlen, zukünftig andere Muskelrelaxantien zu verwenden sowie eine Prämedikation mit Antihistaminika und Kortikosteroiden durchzuführen. Als Alternativen für Atracurium wurden Vecuronium oder Pancuronium genannt, da beide in den Hauttestungen jeweils keine Reaktion verursachten.

Zu einem späteren Zeitpunkt wurde die Patientin erneut in Allgemeinanästhesie operiert und als Muskelrelaxans Vecuronium verwendet. Die Narkose verlief komplikationslos. Die fragliche Penicillin-Sensibilisierung wurde auf Wunsch der Patientin nicht durch eine orale Provokationstestung nachvollzogen, weshalb wir auch hier sicherheitshalber zu einer Meidung rieten.

Zusammenfassend gilt für die Diagnostik von Sensibilisierungen gegen Muskelrelaxantien, dass Hauttests weiterhin der Goldstandard sind. Dabei ist jedoch zu beachten, dass diese Substanzen direkt Histamin freisetzen und manchmal vasodilatierend wirken können [9]. Ein einfacher HPT ist somit nicht ausreichend. Die genaue Kenntnis der für das Präparat spezifischen Reaktionsschwelle im Hauttest ist wesentlich, um eine Sensibilisierung von einer unspezifischen Reaktion zu unterscheiden und Empfehlungen für die zukünftige Verwendung geben zu können (Tabelle 2). Eine gute Orientierung geben die Publikationen von Mertes und Kollegen [7, 10].

Danksagung

Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Interessenkonflikt

Keiner.

Ilka Bruhn^{1,2}, Andrea Bauer¹, Stefan Beissert¹, Volker Neumeister³, Petra Spornraft-Ragaller¹

(1) Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

(2) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Ernst von Bergmann Klinikum Potsdam

(3) Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

Korrespondenzanschrift

Dr. med. Petra Spornraft-Ragaller

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus

Technische Universität Dresden

Fetscherstraße 74

01307 Dresden

E-Mail: Petra.Spornraft-Ragaller@uniklinikum-dresden.de

Literatur

- 1 Mertes PM, Aimone-Gastin I, Gueant-Rodriguez RM et al. Hypersensitivity reactions to neuromuscular blocking agents. *Curr Pharm Des* 2008; 14(27): 2809–25.
- 2 Moneret-Vautrin DA, Kanny G. Anaphylaxis to muscle relaxants: rational for skin tests. *Allerg Immunol (Paris)* 2002; 34(7): 233–40.
- 3 Leysen J, Uyttebroek A, Sabato V et al. Predictive value of allergy tests for neuromuscular blocking agents: tackling an unmet need. *Clin Exp Allergy* 2014; 44(8): 1069–75.

- 4 Dewachter P, Chollet-Martin S, Mouton-Faivre C et al. Comparison of basophil activation test and skin testing performances in NMBA allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6(5): 1681–9.
- 5 Uyttebroek AP, Sabato V, Leysen J et al. Flowcytometric diagnosis of atracurium-induced anaphylaxis. *Allergy* 2014; 69(10): 1324–32.
- 6 Li J, Best OG, Rose MA et al. Integrating basophil activation tests into evaluation of perioperative anaphylaxis to neuromuscular blocking agents. *Br J Anaesth* 2019; 123(1): e135–43.
- 7 Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011; 21(6): 442–53.
- 8 Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 1(8009): 466–9.
- 9 Koppert W, Blunk JA, Petersen LJ et al. Different patterns of mast cell activation by muscle relaxants in human skin. *Anesthesiology* 2001; 95(3): 659–67.
- 10 Mertes PM, Moneret-Vautrin DA, Leynadier F, Laxenaire MC. Skin reactions to intradermal neuromuscular blocking agent injections: a randomized multicenter trial in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2007; 107(2): 245–52.
- 11 Brockow K, Garvey LH, Aberer W et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013; 68(6): 702–12.

**Janssen-Sponsored Satellite
Symposium at the 30th
EADV Virtual Congress 2021**



The art of joint forces: crafting psoriatic arthritis care for dermatologists

This virtual satellite symposium will focus on the necessity for practicing dermatologists to understand the burden of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. It will emphasize how important it is that dermatologists detect early signals of psoriatic arthritis in patients with psoriasis and also understand why targeting IL-23 directly can be effective in treating and potentially also preventing the development of psoriatic arthritis for their psoriasis patients