

Arzneimittelreaktionen vom Soforttyp

Epidemiologie, Klinik, Auslöser und Management

Führt ein Arzneimittel (AM) zum Auftreten von Krankheitserscheinungen, so wird dieses allgemein als Unverträglichkeit bezeichnet [7]. Etwa 85% dieser Reaktionen sind vorhersehbar und können auf die bekannte pharmakologische Toxizität der Substanzen zurückgeführt werden [13]. Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen (AÜR) sind krank machende, unerwünschte Reaktionen auf AM in solchen Dosierungen, die normalerweise zur Prophylaxe oder Therapie einer Erkrankung eingesetzt werden [7, 29]. Diese individuelle Überempfindlichkeit gegenüber AM ist eine nicht vorhersehbare, das normale Maß überschreitende Reaktivität, die nur bei disponierten Personen auftritt.

Klassifikation

Klassischerweise wurden 3 Formen unterschieden [7, 29]:

- die Intoleranz,
- die Idiosynkrasie (u. a. die Pseudoallergie) und
- die Allergie.

In jüngerer Literatur wird häufig anhand des Zeitintervalls zwischen der AM-Exposition und dem Auftreten der Krankheitserscheinungen eine Sofortreaktion von einer Spätreaktion unterschieden [13]. Sofortreaktionen sind solche, die innerhalb der ersten 1 (bis 6) Stunden nach

AM-Kontakt auftreten. Sie manifestieren sich mit Symptomen der Anaphylaxie. Spätreaktionen treten über 1 h nach AM-Kontakt auf und zeigen sich zumeist in Form von Exanthemen. Anaphylaktische Manifestationen etwas mehr als 1 h nach Exposition, z. B. generalisierte Urtikaria 2 h nach Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS), sind eher selten. Sofortreaktionen und Spätreaktionen können auf einer spezifischen immunologischen Sensibilisierung beruhen (AM-Allergie) oder nichtimmunologisch ausgelöst sein (nichtallergische AÜR; [13]).

Dieser Beitrag behandelt AÜR, die innerhalb 1 (bis 6) Stunden nach der letzten AM-Zufuhr auftreten und einen anaphylaktoiden Charakter aufweisen, unabhängig vom Mechanismus. Der Begriff „Arzneimittelreaktionen vom Soforttyp“, wie er in diesem Artikel verwendet wird, ist dementsprechend nicht zu verwechseln mit dem Begriff „Allergie vom Soforttyp“, der einen IgE-vermittelten Mechanismus beschreibt.

Pathophysiologie

Arzneimittelallergien vom Soforttyp sind AÜR, bei denen Immunglobulin-E-Antikörper (IgE) gegen das AM oder einen seiner Metabolite gebildet werden und die Reaktion auslösen [13, 29]. Nach einer Sensibilisierungsphase mit IgE-Produktion durch antigenspezifische B-Lymphozyten binden sich diese Antikörper an hochaffine FcεR₁-Rezeptoren auf der

Oberfläche von Mastzellen und Basophilen und bilden so eine multivalente Bindungsstelle. Nach der Hapten-Hypothese ist das AM-Antigen ein Komplex aus einem irreversibel gebundenen Hapten und einem körpereigenen Protein. Während dieses für die meisten niedermolekularen AM gilt, können Proteine und Carbohydrate wie Insulin, Enzyme, monoklonale Antikörper und rekombinante Proteine auch ohne vorherige Proteinbindung als Antigen wirken. Nach erneuter AM-Exposition verbindet das AM-Antigen verschiedene IgE-Moleküle und stimuliert damit die Freisetzung von präformierten Mediatoren (z. B. Histamin) und die Produktion neu gebildeter Mediatoren (z. B. Leukotriene, Prostaglandine). Diese führen zu den Soforttypreaktionen. Die β-Lactam (BL)-induzierte Anaphylaxie ist die am besten untersuchte allergische Soforttypreaktion auf AM.

Die Mechanismen von nichtallergischen AÜR sind noch weitgehend unbekannt [29]. Die Effektorsysteme, z. B. Freisetzung vasoaktiver Mediatoren erscheinen identisch zu denen allergischer Reaktionen. Bei Reaktionen auf Opiate und Vancomycin wird eine unspezifische Mediatorfreisetzung angenommen [1]. Bei Reaktionen auf ASS und andere Schmerzmittel wird von einer durch Cyclooxygenase-Hemmung bedingten Reduktion von protektiven Prostaglandinen und Überproduktion von Lipooxygenase-Stoffwechselprodukten ausgegangen [18].

Tab. 1 Häufige Auslöser allergischer und nichtallergischer Arzneimittelüberempfindlichkeiten vom Soforttyp^a

Allergische Reaktionen	Nichtallergische Reaktionen
Penizilline, Cephalosporine	Andere Antibiotika
Muskelrelaxanzien, Chlorhexidin, Patentblau	Hypnotika, Opioide
Pyrazolone (z. B. Metamizol)	Acetylsalicylsäure, andere nichtsteroidale Antirheumatika
Platine	Andere Chemotherapeutika
Cetuximab	Andere Biologika
	Röntgenkontrastmittel ¹
	Lokalanästhetika

^aAufteilung nicht exklusiv, so sind nicht bei allen Reaktionen von Auslösern allergischer Reaktionen immer Sensibilisierungen nachweisbar, und auch auf typische Auslöser nichtallergischer Reaktionen können in Einzelfällen allergische Mechanismen nachgewiesen werden (insbesondere Röntgenkontrastmittel in ca. 10–30%).

Tab. 2 Einteilung von Überempfindlichkeitsreaktionen auf nichtsteroidale Antirheumatika. (Mod. nach [18])

Klinische Manifestation	Grunderkrankung	Kreuzreaktionen ^a	Mechanismus
Aspirin-verschlechterte Atemwegserkrankung	Bronchialasthma/Rhinitis/Sinusitis/Polyposis	Vorhanden	Cox-1-Hemmung
Aspirin-verschlechterte Hauterkrankung	Chronische Urtikaria	Vorhanden	Cox-1-Hemmung
Urtikaria/Angioödem	Keine	Vorhanden	Cox-1-Hemmung?
Urtikaria/Angioödem/Anaphylaxie	Keine	Keine (?)	IgE-vermittelt
Spätreaktionen (z. B. Exanthem, Kontaktdermatitis)	Keine	Keine (?)	T-Zell-vermittelt

^aZu anderen nicht chemisch verwandten nichtsteroidalen Antirheumatika (z. B. Nicht-Pyrazolonen).

Die Wahrscheinlichkeit des Nachweises einer Sensibilisierung und damit auf einen allergischen Mechanismus ist abhängig vom Auslöser einer AÜR. Während bei β -Lactam-Antibiotika, Muskelrelaxanzien und Platinen der Nachweis einer Sensibilisierung zumeist gelingt, wird die Mehrzahl der Reaktionen auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR; Ausnahme: Pyrazolone), Röntgenkontrastmittel und andere Antibiotika als nichtallergische Arzneimittelreaktion angesehen (■ Tab. 1, [9, 18, 21, 32]).

Klinische Manifestationen

Die Latenzzeit zwischen Einnahme des Arzneimittels und dem Auftreten von Symptomen beträgt meist nur wenige Minuten, wobei der Krankheitsschub auch länger andauern kann. In der Mehrzahl der Fälle kommt es zu Reaktionen innerhalb von 1 h nach Exposition [8]. Insbesondere für NSAR können Manifestatio-

nen in Einzelfällen jedoch auch etwas später auftreten [18].

➤ **Die häufigste Manifestation ist eine akute generalisierte Urtikaria mit oder ohne Angioödem.**

Eine Atemnot durch Verlegung der oberen Atemwege (cave: Larynxödem) ist möglich und von Atemnot durch Bronchospasmus (Asthmaanfall) abzugrenzen, der insbesondere bei Asthmatikern auftritt. Weitere Symptome sind Rhinokonjunktivitis, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall. Nicht selten tritt das Vollbild einer Anaphylaxie auf mit Beteiligung mehrerer Organsysteme und Beteiligung des Herz-Kreislauf-Systems [8]. Eine Urtikaria muss abgegrenzt werden von urtikariellen Exanthemen, wobei Letztere häufig als Bezeichnung für makulopapulöse Exantheme mit ödematöser Schwellung verwendet werden und

T-Zell-medierten Spätreaktionen zuzuordnen sind.

Epidemiologie

Es gibt nur wenig exakte epidemiologische Studien zur Häufigkeit einer AÜR, weil sich die meisten Studien auf Unverträglichkeitsreaktionen allgemein beziehen und in diesen toxische Reaktionen überwiegen [15]. AÜR betreffen mehr als 7% der Bevölkerung und etwa 5% der stationären Patienten [15, 23]. In den meisten Studien wird nicht zwischen Urtikaria und Exanthemen differenziert. Informationen zu AM-Anaphylaxie kommen vorwiegend aus Studien, die auch Nicht-AM-bedingte Auslöser der Anaphylaxie untersuchten. Die geschätzte kumulative Häufigkeit der AM-bedingten Anaphylaxie wurde in einem Review zwischen 3 von 1446 (0,2%) und 3 von 96 Einwohnern (3,1%) angegeben [22]. In den vorliegenden Studien bestanden große Unterschiede bezüglich der Anaphylaxiehäufigkeit auf spezifische AM. Es gibt Hinweise auf eine Zunahme der Arzneimittelanaphylaxie in den letzten Jahren [31]. In einer Studie führten 19% der AM-Anaphylaxien zur Hospitalisation und 3% zum Tod [28]. Die häufigsten Auslöser waren NSARs, Chemotherapeutika, Immunmodulatoren, Impfungen und Röntgenkontrastmittel [28].

Der wesentliche Risikofaktor für das Auftreten von Atemnot nach Einnahme von NSAR ist ein vorbestehendes Asthma bronchiale [18]. In einer Studie war diese Vorerkrankung auch mit einer höheren Inzidenz von Anaphylaxie per se verknüpft [16]. Im Gegensatz zur Insektengiftanaphylaxie erscheint das Risiko für eine AM-Anaphylaxie bei Patienten mit Mastozytose nicht massiv erhöht [4]. Es besteht jedoch dennoch ein gesteigertes Risiko für tödliche Verläufe bei AM-Anaphylaxie im Vergleich zu Anaphylaxien auf andere Auslöser [26].

Häufige Auslöser

Nichtsteroidale Antirheumatika

In unserer Allergieabteilung sind NSAR die häufigsten Auslöser von Sofortreaktionen auf AM (unveröffentlichte Beobach-

tung). Zumeist erlebten Patienten ohne Vorerkrankungen eine Auslösung einer akuten Urtikaria oder solche mit chronischer Urtikaria eine akute Exazerbation (■ **Abb. 1**). Eine Einteilung von AÜR auf NSAR wird in ■ **Tab. 2** angegeben [18]. Bei diesen Patienten besteht oft eine starke Kreuzreaktivität zwischen unterschiedlichen Schmerzmitteln mit COX-1-Hemmung [18]. ASS und andere NSARs führen auch häufig zu Bronchospasmus, Atemnot, nasaler Verstopfung und Rhinorrhö bei Patienten mit vorbestehenden chronischen Atemwegserkrankungen (Asthma, Rhinosinusitis und nasale Polypen: Asthmatriade). Bei diesen Patienten kann eine Desensibilisierung versucht werden [11]. Während bei der Mehrzahl der Reaktionen auf NSAR kein immunologischer Mechanismus nachgewiesen werden kann, finden sich bei Reaktionen auf Pyrazolone (z. B. Propyphenazon und Metamizol) häufig positive spezifische Hauttestungen als Zeichen einer Arzneimittelallergie [18]. Diese Patienten reagieren zumeist auf Pyrazolon-Strukturen und können Nicht-Pyrazolon-NSAR reaktionslos vertragen. Diese Überempfindlichkeit äußert sich als Urtikaria, Angioödem oder Anaphylaxie. Kombinierte Reaktionstypen sind selten. Selektive COX-2-Hemmer stellen mögliche Ausweichanalgetika dar, die von der Mehrzahl von Patienten mit kreuzreaktiver NSAR-Überempfindlichkeit vertragen werden.

β-Lactam-Antibiotika

β-Lactam-Antibiotika wie Penizilline und Cephalosporine sind die am häufigsten applizierten Antibiotika, insbesondere bei Kindern [32]. Bei diesen und in anderen Allergieabteilungen auch bei Erwachsenen stellen β-Lactam-Antibiotika auch weiterhin die häufigsten Auslöser von AÜR dar [27]. Aufgrund unterschiedlicher Verschreibungspraktiken werden in nordeuropäischen Ländern häufiger Reaktionen auf intravenöses Penicillin und in Südeuropa zumeist Reaktionen auf die Aminopenicilline Amoxicillin und Ampicillin gesehen [17, 32]. Bei Reaktionen auf Penicillin ist die Reaktivität zumeist gegen die zentrale β-Lactam-Struktur gerichtet, und es besteht eine mögliche Kreuzreaktivität zu allen anderen β-Lactamen [32].

Hautarzt 2014 · 65:409–414 DOI 10.1007/s00105-013-2695-x
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

K. Brockow

Arzneimittelreaktionen vom Soforttyp. Epidemiologie, Klinik, Auslöser und Management

Zusammenfassung

Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen betreffen über 7% der Bevölkerung und sind ein Problem für Patienten und Ärzte. Bei einem Teil solcher Reaktionen wurden IgE-vermittelte Mechanismen dokumentiert. Klinische Manifestationen von Reaktionen vom Soforttyp, die direkt nach Arzneimittelzufuhr (zumeist ≤1 h) auftreten, sind akute Urtikaria, Angioödem, Atemnot und andere Symptome der Anaphylaxie an Haut, Magen-Darm-Trakt, Atemwegen oder Kreislaufsystem. Arzneimittel führen in der überwiegenden Mehrzahl zu mildereren Reaktionen, sind aber auch die häufigsten Auslöser fataler Anaphylaxien. Die mediane Dauer zwischen systemischer Zufuhr und klinischem Tod liegt dann bei etwa 5 min. Die wichtigsten auslösenden Arzneimittel sind Schmerzmittel, Antibiotika, Röntgenkontrastmittel und Muskelrelaxanzen.

Ziel der anamnesegeleiteten Hauttestung und ggf. Labortestung ist der Nachweis einer Sensibilisierung, der in Abhängigkeit von dem auslösenden Arzneimittel nur bei weniger als der Hälfte der Fälle gelingt. Ansonsten ist häufig zur Klärung der Diagnose, d. h. zur Bestätigung oder zum Ausschluss einer Arzneimittelüberempfindlichkeit, eine Provokationstestung unter kontrollierten Bedingungen notwendig. Die Therapie besteht in der Meidung der auslösenden Arzneimittel, nur bei dringender Indikation wird eine Toleranzinduktion durch „Desensibilisierung“ durchgeführt.

Schlüsselwörter

Arzneimittel · Überempfindlichkeit · Anaphylaxie · Urtikaria · Therapie

Immediate drug hypersensitivity. Epidemiology, clinical features, triggers and management

Abstract

Drug hypersensitivity reactions affect more than seven percent of the population and are a concern for patients and doctors alike. In a substantial part of such reactions, IgE-mediated mechanisms have been documented. Clinical manifestations of immediate reactions, which occur directly after drug intake (mostly ≤1 h), are acute urticaria, angioedema, dyspnea and other symptoms of anaphylaxis in the skin, gastrointestinal tract, respiratory tract or cardiovascular system. Although normally leading to milder reactions, drugs are also the most frequent elicitors of fatal anaphylaxis. The median time interval between systemic drug application and clinical death is 5 min. The most common elicitors of immediate reactions are analgesics, antibiotics,

radiocontrast media and muscle relaxants. The aim of history and experience guided skin tests ± laboratory tests is to document a sensitization, which depends on the eliciting drug and is only successful in less than half of the patients. Else a drug provocation test under controlled conditions is necessary to clarify the diagnosis and to confirm or exclude a drug hypersensitivity reaction. Therapy consists in drug avoidance or in pressing indications in tolerance induction by a "drug desensitization".

Keywords

Drug · Hypersensitivity · Anaphylaxis · Urticaria · Therapy

Bei Aminopenicillinen besteht zumeist eine selektive Reaktion auf die Seitenketten. Diese können auch zwischen Penicillinen und Cephalosporinen Ähnlichkeiten aufweisen, wie z. B. zwischen Ampicillin und Cefaclor, Ceftazidim und Aztreonam, Ampicillin und Cefuroxim bzw. Cefotaxim sowie Ceftriaxon und Ceftazidim [13]. Aufgrund zunehmenden Gebrauchs werden AÜR auf Cephalosporine häufiger gesehen. Kreuzreaktionen zwischen den klassischen β-Lactamen und

den neueren Carbapenemen und Monobactamen sind selten.

Andere Antibiotika

Chinolone werden häufig als Alternativen für Patienten mit nachgewiesener Arzneimittelüberempfindlichkeit auf β-Lactame verschrieben. Es gibt jedoch eine zunehmende Anzahl von Sofortreaktionen mit Anaphylaxie auf Chinolone [27]. IgE-vermittelte Reaktionen auf Vancomycin sind



Abb. 1 ◀ Arzneimittelinduzierte Urtikaria nach Provokationstestung mit Acetylsalicylsäure

selten. Manche Patienten entwickeln ein „Red-Man-Syndrom“ mit plötzlichem Auftreten von Rötungen, Flush und Juckreiz infolge einer direkten Histaminfreisetzung [1, 29]. Dieses Syndrom kann durch langsamere Infusionsrate und Prämedikation mit Antihistaminika vermieden werden. Zumeist nichtallergische Sofortreaktionen auf Makrolide und Clindamycin sowie auf andere Antibiotika sind möglich, werden jedoch insgesamt seltener gesehen [1, 27].

Röntgenkontrastmittel

Die Applikation von Röntgenkontrastmitteln führt bei 0,5–3% der Patienten innerhalb 1 h zu anaphylaktischen Reaktionen, zumeist in Form von Urtikaria und Angioödem [5]. Schwere Reaktionen sind selten (0,04%), und Todesfälle wurden in 1 von 100.000 Anwendungen berichtet [8]. Bei einigen Patienten (10–30%) können spezifische positive Hauttestungen als Hinweis auf einen IgE-vermittelten Mechanismus nachgewiesen werden.

➤ Kreuzreaktionen zwischen unterschiedlichen Röntgenkontrastmitteln sind nicht selten.

Reaktionen treten auch auf Gadoliniumhaltige Kontrastmittel zur Magnetresonanztomographie auf, jedoch nur bei etwa 0,07% der Applikationen und ohne Kreuzreaktionen zu den klassischen jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln [8].

Perioperativ gegebene Medikamente

Reaktionen auf perioperativ gegebene AM sind häufiger bei Frauen (155/Mio. Prozeduren) als bei Männern (55/Mio. Prozeduren) und bei Erwachsenen im Vergleich zu Kindern [20]. Todesfälle wurden beschrieben. In etwa 60% der Fälle sind Muskelrelaxanzien aufgrund positiver Hauttestungen als Auslöser anzusehen [20]. Ein Provokationstest für diese Substanzen steht zur Bestätigung leider nicht zur Verfügung, aber der Ausschluss hauttestpositiver Präparate für zukünftige Anästhesien führt normalerweise zu einer Verträglichkeit bei erneuter Operation [21]. Neben den Muskelrelaxanzien sind auch Naturgummilactex und perioperativ gegebene Antibiotika häufige Auslöser [20]. Neu beschriebene Allergene sind das Antiseptikum Chlorhexidin und die blauen Farbstoffe, die zur selektiven Lymphknotendisektion angewendet werden [14, 20]. Auf diese Stoffe können positive Hauttestungen und auf Chlorhexidin auch spezifische IgE-Antikörper nachgewiesen werden. Seltener werden Reaktionen auf andere gegebene Medikamente wie auf intravenöse Anästhetika, Opioide und Kolloide gesehen.

Lokalanästhetika

Lokalanästhetika gehören zu den am häufigsten ausgetesteten Medikamenten in unserer Allergieabteilung. Patienten entwickeln nach deren Anwendung beim Zahnarzt oder vor operativen Prozeduren häufig Symptome wie Tachykardie, Blutdruckabfall, Schwindel und Hitzege-

fühl [30]. Eine allergische oder nichtallergische reproduzierbare Überempfindlichkeitsreaktion wird nur sehr selten bestätigt und ist eine Ausschlussdiagnose. Die meisten Reaktionen scheinen auf psychoneurogene Reflexmechanismen wie vasovagale Reaktionen und Angst sowie auf toxische Reaktionen und Adrenalineffekte zurückzuführen zu sein [30]. Eine allergologische Diagnostik schließt eine relevante Überempfindlichkeitsreaktion aus.

Andere Medikamente

Sofortreaktionen wurden nahezu für alle häufig benutzten Chemotherapeutika berichtet [1]. In der Mehrzahl der Fälle wird kein allergischer Mechanismus nachgewiesen. Bis zu 42% der Patienten entwickeln nach erstmaliger Gabe von Taxanen (Paclitaxel, Docetaxel) Anaphylaxien [34]. Eine Ausnahme stellen die Platinsalze Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin dar, bei denen durch positive Hauttestung ein Hinweis auf einen IgE-medierten Mechanismus vorliegt [1].

» Sofortreaktionen kommen bei nahezu allen häufig benutzten Chemotherapeutika vor

In den letzten Jahren wurden häufig schwere anaphylaktische Sofortreaktionen auf Protonenpumpeninhibitoren (Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol) beschrieben [3]. Häufig konnte durch positive Hauttestungen ein allergischer Mechanismus nachgewiesen werden. Es besteht ein Hinweis auf Kreuzreaktionen zwischen verschiedenen Protonenpumpeninhibitoren [3]. Anaphylaktische Sofortreaktionen auf Biologika wurden in den letzten Jahrzehnten vermehrt beschrieben [19]. Neben klassischen allergischen und nichtallergischen Überempfindlichkeitsreaktionen können bestimmte Nebenwirkungen auf Biologika auch durch deren intrinsische Eigenschaften, wie z. B. Zytokinfreisetzung, Immundysregulation oder Autoimmunität, erklärt werden [24]. Anaphylaktische Überempfindlichkeitsreaktionen werden gelegentlich bei TNF-Antagonisten Rituximab und selten bei Omalizumab-Applikation berichtet [19]. Eine Sonderstellung nimmt

der chimäre mononukleale Antikörper Cetuximab ein, da hier ein allergischer Mechanismus vorliegt. Betroffene Patienten weisen Antikörper auf das Oligosaccharid Galaktose- α -1,3-Galaktose auf, das in Cetuximab exprimiert wird [12].

Diagnose

In der akuten Phase einer Soforttypreaktion stehen Anamnese und klinischer Befund im Vordergrund [7]. Zum Nachweis einer Anaphylaxie sind die Entnahme einer Serumprobe und Messung der Tryptase sinnvoll. Die Konzentration wird mit der Basiskonzentration verglichen, die vorher oder mindestens 24–48 h nachher gemessen wird. Ein Anstieg um mehr als 2 ng/ml +20% des Basiswertes zeigt eine Sofortreaktion an [33].

► **Bis zur weiteren allergologischen Abklärung müssen alle infrage kommenden Auslöser gemieden werden.**

Die allergologische Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf AM wurde in einer Leitlinie niedergelegt, die aktuell überarbeitet wird [25]. Die Diagnostik sollte in der Hand eines in AÜR erfahrenen Arztes liegen. Dieses ist notwendig, um die Wahrscheinlichkeit abschätzen zu können, mit der ein AM für eine Reaktion ursächlich ist. Zur Identifikation des Auslösers stehen Anamnese, Haut- und Provokationstests sowie in manchen Fällen auch In-vitro-Testverfahren zur Verfügung [29]. Die allergologische Diagnostik sollte möglichst innerhalb von 6 Monaten nach kompletter Abheilung der Symptome durchgeführt werden. Es gibt Hinweise, dass später der Nachweis einer Überempfindlichkeit seltener gelingt.

Anamnese

Die Anamnese ist für die Auswahl der diagnostischen Bestätigungsverfahren von entscheidender Bedeutung. Sämtliche im zeitlichen Zusammenhang mit der Reaktion angewandten Arzneizubereitungen (z. B. Handelsname, Zubereitungsform, Dosierung, Therapiedauer) werden dokumentiert, und Risikofaktoren für AÜR müssen dokumentiert werden. Fragebögen haben sich bei der Anamneseerhe-

bung bewährt und sind auch in deutscher Sprache verfügbar (<http://www.eaaci.org/sections-a-igs/ig-on-drug-allergy/resources/669-demoly-enda-questionnaires-for-drug-allergy-ig.html>).

Hauttests

Hauttests erfolgen bei Reaktionen mit allergischer Symptomatik und sind das wichtigste Testverfahren zum Nachweis einer Sensibilisierung; jedoch treten weiterführende Hauttestreaktionen nur bei einem Teil der Patienten auf [10]. Negative Reaktionen schließen eine AÜR nicht aus. Insbesondere bei β -Lactam-Antibiotika, perioperativ gegebenen Medikamenten, Röntgenkontrastmitteln, Platinen, Pyrazolonen, Protonenpumpenhemmern, Cetuximab und Chlorhexidin hat sich die Hauttestung bewährt [6, 9, 21, 32].

» Hauttests sind das wichtigste Testverfahren zum Nachweis einer Sensibilisierung

Für Erstere wird mit dem auslösenden β -Lactam, Penizillin, ggf. Aminopenizillin und mit dem Penizilloyl-Polylysine/Major Determinant Mixture (PPL/MDM)-Testkit getestet [32]. Selbst bei Penizillinallergie ist nach negativer Hauttestung auf Cephalosporine eine Verträglichkeit dieser weitgehend gesichert. Pricktests und Intrakutantests mit Ablesung nach 15–20 min sind bei Sofortreaktionen durchzuführen, bei verzögerten Reaktionen sind auch spätere Ablesungen sinnvoll [10]. Geeignete Testkonzentrationen und -methoden wurden publiziert [6]. Hauttestungen sind selbst nicht ohne Risiko. In Einzelfällen kann auch ein Hautkontakt mit dem Auslöser einer Überempfindlichkeitsreaktion eine systemische Reaktion auslösen.

Labortests

Standardisierte In-vitro-Verfahren zur Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf AM sind nicht ausreichend entwickelt. Lediglich für wenige AM, z. B. Penizilline, ist die Bedeutung des Nachweises spezifischer IgE-Antikörper im Serum abgesichert [32]. Alle anderen In-vi-

tro-Tests, z. B. die Messung der induzierten Freisetzung von Histamin bzw. von Sulfidoleukotrienen oder von Aktivitätsmarkern auf Basophilen (Basophilenaktivierungstest), sind in Einzelfällen hilfreich, aber noch nicht als klinische Routinemethoden anzusehen.

Provokationstests

Werden Auslöser einer AÜR durch die bisherige Diagnostik nicht identifiziert oder ausgeschlossen, sind Provokationstestungen notwendig [2, 25]. Auch bei Reaktionen auf AM mit Kreuzreaktionen untereinander ist es sinnvoll, Ausweichpräparate mitzutesten. Eine ärztliche Überwachung ist notwendig. Alle nicht sicher medikamentös beherrschbaren Überempfindlichkeitsreaktionen stellen Kontraindikationen dar. Die Bewertung der Ergebnisse von Provokationstests sollte möglichst anhand objektiver Parameter erfolgen. Ein Provokationstest nach standardisiertem Schema kann bei korrekter Durchführung und negativem Ausfall eine Überempfindlichkeit zumeist mit über 95%iger Sicherheit ausschließen. Die lebenslange Meidung des Medikamentes ist dann nicht gerechtfertigt.

Die abschließende Beurteilung berücksichtigt neben den Ergebnissen der Haut-, In-vitro- und Provokationstests insbesondere die Anamnese. Das Ergebnis der Beurteilung wird mit dem Patienten besprochen und in einem Allergiepass niedergelegt.

Therapie

Im akuten Stadium werden Anaphylaxien entsprechend der Symptomatik nach den Regeln der Notfallmedizin behandelt. Eine Prämedikation mit Antihistaminika und Kortikosteroiden wurde bei Patienten mit anaphylaktoiden Reaktionen auf Röntgenkontrastmittel und auf perioperativ gegebene Medikamente vor einer erneuten Gabe empfohlen [5]. Deren Nutzen wird in letzter Zeit jedoch zunehmend kritisch gesehen [13].

Bei nachgewiesener Überempfindlichkeit und wichtiger notwendiger Indikation zur Anwendung eines Medikamentes ohne zufriedenstellende Alternativen kann eine temporäre Toleranzinduktion

(„Desensibilisierung“) versucht werden [11, 34]. Diese kann bei allergischen (z. B. Penizillin bei schwangeren Patientinnen mit Lues, Carboxiplatin zur Tumorthherapie) und bei nichtallergischen Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. ASS bei Asthmatriade und rezidivierenden Polypen) eingesetzt werden.

Fazit für die Praxis

- Arzneimittelreaktionen vom Soforttyp stellen ein Problem für Patienten und Ärzte dar. Sie führen zumeist zu akuter Urtikaria ± Angioödem, sind jedoch auch die häufigsten Auslöser tödlicher Anaphylaxien.
- In den Allergieabteilungen werden insbesondere Reaktionen auf Schmerzmittel, β -Lactam-Antibiotika, Lokalanästhetika und perioperative Medikamente untersucht.
- Eine allergologische Diagnostik mittels anamnesegeleiteten Hauttests, ggf. Labortests sowie Provokationstests in erfahrenen Zentren ist notwendig, um schweren Reaktionen bei erneuter Exposition oder Einschränkung der Therapiemöglichkeiten vorzubeugen. Die Ergebnisse sollten in einem Allergiepass dokumentiert werden, damit eine zukünftige Meidung gelingt.
- Bei besonders dringlicher Indikation ist eine temporäre „Desensibilisierung“ möglich.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. K. Brockow

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein,
Technische Universität München
Biedersteiner Str. 29, 80802 München
knut.brockow@lrz.tum.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Brockow: Vortragstätigkeit für Thermo Fisher/Phadia.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Solensky R, Khan DA (2010) Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 105:259–273
2. Aberer W, Bircher A, Romano A et al (2003) Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 58:854–863
3. 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: 547–549
4. Brockow K, Bonadonna P (2012) Drug allergy in mast cell disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 12:354–360
5. Brockow K, Christiansen C, Kanny G et al (2005) Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 60:150–158
6. Brockow K, Garvey LH, Aberer W et al (2013) Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 68:702–712
7. Brockow K, Przybilla B (2010) Arzneimittel-Überempfindlichkeiten. In: Ring J, Bachert C, Bauer CP, Czech W (Hrsg) *Weißbuch Allergie in Deutschland*. Urban & Vogel, München, S 182–190
8. Brockow K, Ring J (2011) Anaphylaxis to radiographic contrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 11:326–331
9. Brockow K, Romano A, Aberer W et al (2009) Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media – a European multicenter study. *Allergy* 64:234–241
10. 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
11. Cernadas JR, Brockow K, Romano A et al (2010) General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. *Allergy* 65:1357–1366
12. Chung CH, Mirakhor B, Chan E et al (2008) Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose. *N Engl J Med* 358:1109–1117
13. Demoly P, Adkinson NF Jr, Brockow K et al (2014) International Consensus (ICON) on drug allergy. *Allergy* 69:420–437
14. Garvey LH, Kroigaard M, Poulsen LK et al (2007) IgE-mediated allergy to chlorhexidine. *J Allergy Clin Immunol* 120:409–415
15. Gomes ER, Demoly P (2005) Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 5:309–316
16. Gonzalez-Perez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodriguez LA (2010) Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol* 125:1098–1104
17. Hjortlund J, Mortz CG, Skov PS, Bindslev-Jensen C (2013) Diagnosis of penicillin allergy revisited: the value of case history, skin testing, specific IgE and prolonged challenge. *Allergy* 68:1057–1064
18. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S et al (2013) Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 68: 1219–1232
19. Maggi E, Vultaggio A, Matucci A (2011) Acute infusion reactions induced by monoclonal antibody therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 7:55–63
20. Mertes PM, Alla F, Trechot P et al (2011) Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol* 128:366–373
21. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L et al (2011) Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 up-dated guidelines for clinical practice. *J Invest Allergol Clin Immunol* 21:442–453
22. Panesar SS, Javad S, Silva D de et al (2013) The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy* 68:1353–1361
23. 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. *Pharmacoeconom Drug Saf* 17:919–925
24. Pichler WJ (2006) Adverse side-effects to biological agents. *Allergy* 61:912–920
25. Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ et al (2008) Allergologische Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel. *J Dtsch Dermatol Ges* 6:240–243
26. Pumphrey RS (2000) Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 30:1144–1150
27. Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C et al (2013) Severe drug-induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. *Allergy* 68:929–937
28. Ribeiro-Vaz I, Marques J, Demoly P et al (2013) Drug-induced anaphylaxis: a decade review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance Authority. *Eur J Clin Pharmacol* 69:673–681
29. Ring J, Brockow K (2002) Adverse drug reactions: mechanisms and assessment. *Eur Surg Res* 34:170–175
30. Ring J, Franz R, Brockow K (2010) Anaphylactic reactions to local anesthetics. *Chem Immunol Allergy* 95:190–200
31. Thong BY, Tan TC (2011) Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 71: 684–700
32. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J et al (2003) Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 58:961–972
33. Valent P, Akin C, Arock M et al (2012) Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol* 157:215–225
34. Zirbs M, Seifert F, Zink A et al (2012) A shortened docetaxel desensitization protocol for use in special cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26: 391–393



Kommentieren Sie
diesen Beitrag auf
springermedizin.de

► Geben Sie hierzu den Beitragstitel in die Suche ein und nutzen Sie anschließend die Kommentarfunktion am Beitragsende.