

AeDA

Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA)

Verantwortlich für den Inhalt

Prof. Dr. Ludger Klimek
Zentrum für Rhinologie und Allergologie
An den Quellen 10, 65183 Wiesbaden
E-Mail: ludger.klimek@allergiezentrum.org

AeDA-Geschäftsstelle

Carin Fresle und Ursula Raab
Blumenstraße 14, 63303 Dreieich
Tel.: 06103 63657 oder 62273
Fax: 06103 67674 oder 697019
E-Mail: fresle@aeda.de oder raab@aeda.de

www.aeda.de



Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Verantwortlich für den Inhalt

Prof. Dr. Thilo Jakob
Klinik für Dermatologie und Allergologie
Universitätsklinikum Gießen, UKGM
Justus Liebig Universität Gießen
Gaffkystraße 14, 35392 Gießen
E-Mail: thilo.jakob@derma.med.uni-giessen.de

DGAKI-Geschäftsstelle

Susanne Langrock
Robert-Koch-Platz 7
10115 Berlin
Tel.: 030 280471-00
Fax: 030 280471-01
E-Mail: info@dgaki.de
Wiebke Filsinger (Hannover)
Tel.: 0511 53894177
Fax: 0511 55475891
E-Mail: info@dgaki.de

www.dgaki.de

Weisheiten aus dem Weißbuch – Kapitel 3.12

Rund um Arzneimittelüberempfindlichkeiten

Kapitel 3.12 der Neuauflage des „Weißbuch Allergie in Deutschland“ von Knut Brockow, Hagen Ott und Bernhard Przybilla befasst sich mit Arzneimittelüberempfindlichkeiten. Auslöser und Mechanismen werden beleuchtet, diagnostische Möglichkeiten vorgestellt und Defizite bei der Versorgung der Patienten benannt.



Arzneimittelunverträglichkeiten sind krank machende, unerwünschte Reaktionen auf Arzneistoffe in Dosierungen, die üblicherweise zur Prophylaxe oder Therapie einer Erkrankung eingesetzt werden [1, 2]. Sie stellen ein wichtiges medizinisches Problem dar. Führt ein Arzneimittel zum Auftreten von Krankheitserscheinungen, so wird dies allgemein als Unverträglichkeit bezeichnet. Etwa 80 % dieser Reaktionen sind vorhersehbare Ereignisse, die auf die normale pharmakologische Toxizität der Substanzen zurückgeführt und in der epidemiologischen Literatur auch als „Typ-A-Reaktionen“ bezeichnet werden [1]. Davon abzugrenzen ist die individuelle Überempfindlichkeit gegenüber Arzneistoffen („Typ-B-Reaktionen“) als eine nicht vorhersehbare, das normale Maß überschreitende Reaktivität, die nur bei besonders disponierten Personen auftritt. Diese Reaktionen sind seltener, aber auch zumeist schwerer und für viele tödlich verlaufende Reaktionen verantwortlich. Hier lassen sich drei Formen unterscheiden, und zwar die Intoleranz, die Idiosynkrasie und die Allergie (Tab. 1). Arzneimittelüberempfindlichkeiten können nicht nur durch Arzneistoffe, sondern auch durch Hilfsstoffe ausgelöst werden.

Epidemiologie

Es gibt wenig exakte epidemiologische Studien zur Häufigkeit von Arzneimittel-

überempfindlichkeiten [3]. Abgesehen von dem RegiSCAR-Projekt, welches sehr schwere Arzneimittelreaktionen der Haut erfasst, und wenigen nationalen Registern, fehlen gute epidemiologische Studien. Die meisten Studien beziehen sich auf Unverträglichkeitsreaktionen im Allgemeinen. Arzneimittelunverträglichkeiten treten bei 10–20 % hospitalisierter Patienten auf und betreffen mehr als 7 % der Bevölkerung [4]. Etwa 3–6 % der Klinikaufnahmen erfolgen wegen Arzneimittelnebenwirkungen [4]. Die Zahl tödlicher Arzneimittelunverträglichkeiten wurde in den USA auf mehr als 100.000 Patienten pro Jahr geschätzt, womit diese Reaktionen zwischen den viert- und sechsthäufigsten Todesursachen rangieren.

Krankheitsbild – klinische Symptomatik

Das klinische Spektrum von Arzneimittelreaktionen ist außerordentlich vielfältig [5]. Die Haut ist bei Arzneimittelüberempfindlichkeiten das am häufigsten betroffene Organ. Die durch Arzneistoffe ausgelösten Hautveränderungen können viele andere Dermatosen imitieren. Die Mehrzahl der Arzneimittelreaktionen sind urtikarielle oder anaphylaktische Sofortreaktionen oder exanthematische Spätreaktionen [3]. Bei Sofortreaktionen, wie Urtikaria oder Angioödem (in Deutschland als milde Form der Anaphy-

laxie aufgefasst), beträgt die Latenzzeit zwischen Einnahme des Arzneimittels und Auftreten von Quaddeln beziehungsweise tiefen kutanen Schwellungen zu meist nur wenige Minuten bis zu einer Stunde, wobei aber der Krankheitsschub länger andauern kann. Nicht selten kommt es auch zu lebensbedrohlichen schweren anaphylaktischen Reaktionen auf Arzneimittel. Diese sind insbesondere auf penicillinartige Arzneimittel (Betalaktamantibiotika), Schmerzmittel (Analgetika) und im Rahmen operativer Eingriffe gefürchtet [5]. Neben einer häufigen Beteiligung der Haut mit Urtikaria oder Angioödem treten bei dieser schweren, lebensbedrohlichen Allgemeinreaktion auch Symptome an Respirationstrakt (z. B. Larynxödem, Asthma), Herzkreislauf- (z. B. Schock) und/oder Gastrointestinaltrakt auf. Da die Anaphylaxie die schwerste lebensbedrohliche allergische Sofortreaktion darstellt, wird diese Manifestation in einem eigenen Kapitel der Serie präsentiert.

Die häufigsten Arzneimittelreaktionen an der Haut sind makulopapulöse Exantheme (**Tab. 2**). Diese treten typischerweise etwa zehn Tage nach Therapiebeginn auf, in Einzelfällen aber auch erst nach einigen Wochen oder wenige Tage nach Absetzen des Arzneimittels. Insbesondere, aber nicht ausschließlich bei Kindern, sollten arzneimittelbedingte von infektiösen Exanthenen durch ihr Auftreten in bestimmten Altersgruppen und Erfassung des Kontakts zu erkrankten Personen sowie anhand von Begleitsymptomen und serologischer oder kultureller Diagnostik abgegrenzt werden.

Arzneimittelreaktionen können sich auch als pustulöse (z. B. AGEP, akute generalisierte exanthematische Pustulose), lichenoid, psoriasiforme, akneiforme und hämorrhagische Exantheme sowie als Erythrodermie oder phototoxische Reaktion manifestieren (**Tab. 2**). Es kann eine Beteiligung innerer Organe, wie zum Beispiel bei anaphylaktischer Reaktion oder Vasculitis allergica, bestehen. Reaktionen an inneren Organen ohne Beteiligung der Haut sind möglich, zum Beispiel arzneimittelbedingtes Fieber, Hepatitis (Leberentzündung), Nephritis (Nierenentzündung), Pulmonitis (Lungenentzündung), neurologische (nervale) Reaktionen sowie die korpuskulären

Tab. 1: Klassifikation der Arzneimittelüberempfindlichkeit

Intoleranz	Typische Symptome der pharmakologischen Wirkung entwickeln sich bereits bei niedrigen Dosen, die üblicherweise toleriert werden; eine immunologische (allergische) Reaktion ist nicht nachweisbar.
Idiosynkrasie	Die Symptome unterscheiden sich von der pharmakologischen Substanzwirkung, ein immunologischer (allergischer) Reaktionsmechanismus ist aber nicht nachweisbar. Im Falle von Reaktionen mit den Symptomen einer Allergie sprach man früher auch von „Pseudoallergie“.
Allergie	Beruhet die Überempfindlichkeit auf einer immunologischen Reaktion, wird der Begriff „Allergie“ verwendet.

Elemente des Blutes betreffende zytotoxische Reaktionen (z. B. Thrombozytopenie, Leukopenie).

Seltene, aber zum Teil lebensbedrohliche Arzneimittelunverträglichkeiten sind das Stevens-Johnson-Syndrom, die toxische epidermale Nekrolyse und das DRESS-Syndrom („drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms“) [6]. Beim Stevens-Johnson-Syndrom und der toxischen epidermalen Nekrolyse handelt es sich um Krankheitsbilder mit Rötungen und Blasenbildung an Haut und Schleimhäuten, die sich lediglich in ihrem Schweregrad unterscheiden. Neben der hohen Mortalität von 9% bis 45% im Erwachsenenalter sind auch Spätfolgen von medizinischer und sozioökonomischer Bedeutung. Beim

Hypersensitivitäts- oder DRESS-Syndrom bestehen neben Exanthenen systemische Manifestationen mit Fieber, Lymphknotenvergrößerung, Beteiligung innerer Organe und Blutbildveränderungen [6]. Die sichere Zuordnung einer Reaktionsform zu einem bestimmten Arzneistoff ist anhand des klinischen Bildes nicht möglich [2]. Jedoch gibt es typische Auslöser für bestimmte Formen von Arzneimittlexanthenen, so dass eine Risikoabschätzung des wahrscheinlichsten Auslösers bei Einnahme verschiedener Arzneimittel häufig möglich ist (**Tab. 2**).

Mechanismen

Arzneistoffe können alle Typen allergischer Reaktionen nach der Klassifikation

Tab. 2: Arzneimittlexantheme und häufige Auslöser

Morphologie	Auslöser (Beispiele)
makulöse/makulopapulöse Exantheme	Penicilline, Sulfonamide, Allopurinol, Antiepileptika
urtikarielle Exantheme	Penicilline, Schmerzmittel
akute generalisierte exanthematische Pustulose	Aminopenicillin, andere Antibiotika
Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse	Allopurinol, Sulfonamide, aromatische Antiepileptika
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	Carbamazepin, Phenytoin, Dapson, Allopurinol, Sulfonamide
Purpura/hämorrhagische Exantheme	Penicilline, Schmerzmittel, Allopurinol, Phenytoin, Thiazide
fixe Arzneimittlexantheme	Tetrazykline, Sulfonamide, Schmerzmittel
lichenoid Exantheme	Thiazide, Captopril, Gold, Betablocker
psoriasiforme Exantheme	Gold, Lithium, Betablocker, Kalziumantagonisten
akneiforme Exantheme	Steroidhormone, Halogene, Lithium
nodöse Erytheme	Ovulationshemmer, Halogene, Sulfonamide
exfoliative Dermatitis/Erythrodermie	Allopurinol, Antiepileptika, Antimalariamittel
phototoxische/photoallergische Reaktion	Tetrazykline, Gyrasehemmer, Furosemid

Hier steht eine Anzeige.



von Coombs und Gell auslösen [7]. Die meisten Arzneimittel sind niedermolekulare Substanzen und können entweder nach Metabolisierung und/oder Bindung an ein größeres Trägermolekül (Hapten-/Prohapten-Konzept) an den MHC-Komplex („major histocompatibility complex“) von antigenpräsentierenden Zellen gebunden und dadurch spezifischen Immunzellen (T-Lymphozyten) präsentiert werden. Daneben gibt es jedoch auch Hinweise für pharmakologische Interaktionen von Arzneimitteln mit Immunrezeptoren ohne kovalente Bindung und ohne Prozessierung durch antigenpräsentierende Zellen (PI-Konzept [„pharmaceutical interaction with immune receptors“]) [7, 8]. Für das antivirale Arzneimittel Abacavir wurde nachgewiesen, dass durch seine spezielle Bindung in der peptidbindenden Region des Histokompatibilitätskomplexes sogar die Substratspezifität der Peptidliganden verändert und damit Autoreaktivität entstehen kann.

Bei der IgE-vermittelten Arzneimittelallergie sind Reaktionen auf Betalaktamantibiotika am besten untersucht. Spezifische IgE-Antikörper gegen Arzneimittel entstehen durch Aktivierung und Zusammenspiel zwischen B- und T-Lymphozyten und binden nach ihrer Entstehung an Auslöserzellen wie Mastzellen und basophile Granulozyten [7]. Bei erneutem Kontakt kann das Arzneimittel IgE-Antikörper auf den Auslöserzellen verbinden und diese damit zu einer sofortigen Ausschüt-

tung von Botenstoffen (z. B. Histamin) veranlassen, welche die Symptome und Krankheitserscheinungen (Anaphylaxie) des Patienten hervorrufen. Die Mehrzahl allergischer Patienten weist spezifisches IgE gegen Strukturen der Betalaktam-Seitenketten auf und zeigt eine Kreuzreaktion auf verschiedene Betalaktame mit ähnlichen Seitenketten, nur selten mit der zentralen Ringstruktur [9]. Auch eine Kreuzreaktion zwischen Penicillinen und Cephalosporinen erklärt man heute in der Mehrzahl der Fälle mit einer Sensibilisierung gegenüber ähnlichen Seitenkettenstrukturen.

Die Mechanismen von nicht immunologisch ausgelösten anaphylaktischen Reaktionen (früher: „Pseudoallergie“) sind noch weitgehend unerforscht. Die Auslösersysteme, zum Beispiel Freisetzung gefäßaktiver Botenstoffe, sind weitgehend identisch mit denen allergischer Reaktionen. Bei Überempfindlichkeitsreaktionen auf Acetylsalicylsäure wird eine durch Zyklooxygenasehemmung bedingte Reduktion protektiver Prostaglandine beziehungsweise eine Vermehrung von Lipoxigenase-Stoffwechselprodukten als pathogenetisch bedeutsam angenommen.

Ausgelöst werden Arzneimittellexantheme durch eine Aktivierung von allergenspezifischen T-Lymphozyten. Diese können Zellbotenstoffe (Zytokine, Chemokine) produzieren, die andere Entzündungszellen herbeilocken und aktivieren und dadurch Entzündungen hervorrufen [7].

Auslöser von Arzneimittelüberempfindlichkeiten

Typische Auslöser von Arzneimittelüberempfindlichkeiten sind in **Tab. 3** aufgelistet [5]. Bei manchen Arzneimitteln wird im Rahmen der Testung häufiger ein allergischer Mechanismus nachgewiesen als bei anderen, wobei eine Einteilung in „Allergene“ und „Auslöser nicht allergischer Reaktionen“ (**Tab. 3**) tendenziell zu sehen ist; zum Beispiel sind durch die Auslöser nicht allergischer Reaktionen in Einzelfällen auch allergische Reaktionen möglich. Penicillin- und andere Betalaktamantibiotika-Allergien können sich mit allen bekannten Reaktionstypen manifestieren, wobei Aminopenicillin-assoziierte makulopapulöse Exantheme und anaphylaktische Reaktionen auf Cefuroxim am häufigsten sind. Sofortreaktionen auf nicht steroidale Antiphlogistika (NSAID), beispielsweise Acetylsalicylsäure, sind ebenfalls nicht selten und manifestieren sich oft als Urtikaria, Asthmaanfall oder Anaphylaxie. Die Heparinallergie tritt zumeist bei subkutaner Injektion in Form von ekzematösen Plaques an der Einstichstelle auf und entspricht einer allergischen Spättypreaktion. Sowohl anaphylaktische Reaktionen (innerhalb einer Stunde) als auch makulopapulöse Exantheme nach mehreren Stunden bis Tagen treten in jeweils etwa 2–3 % nach Gabe von Röntgenkontrastmitteln auf, bei denen teilweise ein allergischer Mechanismus nachgewiesen werden kann [10]. Antiepileptika, wie Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital, verursachen vor allem makulopapulöse Exantheme, DRESS-Syndrom und schwere bullöse Arzneimittelreaktionen [11].

Akuttherapie

Im akuten Stadium einer Arzneimittelreaktion ist eine symptomatische Therapie erforderlich: Anaphylaktische Reaktionen werden entsprechend den Symptomen nach den Regeln der Notfallmedizin behandelt. Bei schwer verlaufenden Exanthenen ist häufig eine Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden angezeigt. Die symptomatische Therapie von Stevens-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse erfolgt in Analogie zur Behandlung

Tab. 3: Wichtige Arzneimittelallergene und Auslöser nicht allergischer Reaktionen

Allergene (Beispiele)	Auslöser nicht allergischer Reaktionen (Beispiele)
Penicilline	Lokalanästhetika
Cephalosporine	Sulfonamide u. a. Nichtbetalaktamantibiotika
topische Antibiotika (Kontaktallergie)	Nichtpyrazolonanalgetika und Antiphlogistika
Insuline	Röntgenkontrastmittel
Heparine	ACE-Hemmer
Pyrazolone	Gammaglobuline und Fremdseren
Muskelrelaxanzien	Antiepileptika
Röntgenkontrastmittel	intravenöse Narkosemittel, Opiate, kolloidale Volumenersatzmittel



© grafikplusfoto / stock.adobe.com

Einnahme gefahrlos? Bei Arzneimittelüberempfindlichkeiten sollte eine konsequente Diagnostik erfolgen.

brandverletzter Patienten und erfordert Schmerztherapie, Elektrolytsubstitution, Sedierung und Infektionsprophylaxe bei intensiver klinischer und laborchemischer Überwachung. Eine spezifische medikamentöse Therapie von Stevens-Johnson-Syndrom/toxischer epidermaler Nekrolyse steht weiterhin nicht zur Verfügung. Auch wenn kürzlich die systemische Behandlung mit Ciclosporin als vorteilhafter im Vergleich zur Gabe intravenöser Immunglobuline und anderen systemischen Therapeutika beschrieben wurde, sind weitere Studien zur Evaluation dieser Therapieoption notwendig.

Diagnostik

Jede Arzneimittelunverträglichkeit erfordert eine konsequente Abklärung, um die verantwortliche Substanz sowie nach Möglichkeit den zugrunde liegenden Pathomechanismus zu identifizieren [2]. Nur so lassen sich gezielte Maßnahmen zur Verhinderung erneuter Reaktionen beziehungsweise unnötiger Karenzempfehlungen ergreifen. Die diagnostischen Bestätigungs- beziehungsweise Ausschlussverfahren umfassen Anamnese, Hauttestungen, In-vitro-Untersuchungen und Provokationstestun-

gen. Es wird davon ausgegangen, dass der günstigste Zeitpunkt für Testungen vier Wochen bis sechs Monate nach der Reaktion liegt, weil die Testsensitivität mit zunehmenden Zeitintervallen absinkt.

Bis zur allergologischen Klärung sind alle infrage kommenden Auslöser zu vermeiden [2]. Bei dringender Indikation und unkomplizierten makulopapulösen Exanthenen kann die Fortführung der medikamentösen Therapie unter strenger Überwachung nach sorgfältiger individueller Abwägung gerechtfertigt sein. Dies gilt insbesondere für die pädiatrische Altersgruppe. Eine Prämedikation mit Antihistaminika und Glukokortikoiden wird bei Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen auf Röntgenkontrastmittel vor einer erneuten Gabe angewendet, in letzter Zeit jedoch widersprüchlich diskutiert [10]. Bei bekannter Überempfindlichkeit und wichtiger Indikation zur Anwendung eines Medikaments kann eine Toleranzinduktion oder Desensibilisierung durch initial titrierte und im Verlauf kontinuierliche Zufuhr des Pharmakons versucht werden.

Die allergologische Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel wurde kürzlich in einer Leitlinie niedergelegt [2]. Daneben existieren

mehrere europäische Leitlinien zur Anamneseerhebung, Hauttestung, Provokationstestung und zur Testung mit bestimmten Arzneimitteln [1, 2, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

Anamnese und Befund im Vordergrund

In der akuten Phase einer Unverträglichkeitsreaktion stehen Anamnese und klinischer Befund im Vordergrund [2]. Bei anaphylaktischen Reaktionen ist die Entnahme einer Serumprobe und Messung der mastzellspezifischen Tryptase im Serum zumindest im Erwachsenenalter sinnvoll. Zur Differenzialdiagnose bei Hautreaktionen sind ein sorgfältig erhobener dermatologischer Befund und eine Fotodokumentation dringend angeraten. Histopathologische sowie gegebenenfalls immunfluoreszenz-optische Untersuchungen erlauben nur selten die eindeutige, zweifelsfreie Identifikation von Arzneimittelreaktionen, spielen jedoch für die Abgrenzung von exanthematischen Dermatosen eine wichtige Rolle, zum Beispiel von Stevens-Johnson-Syndrom/toxischer epidermaler Nekrolyse zu anderen blasenbildenden Dermatosen.

Die Anamnese ist für die Auswahl der durchzuführenden diagnostischen Bestätigungs- beziehungsweise Ausschlussverfahren von entscheidender Bedeutung [2]. Sämtliche im zeitlichen Zusammenhang mit der Reaktion angewandten Arzneizubereitungen müssen exakt erfasst werden (Handelsname, Zubereitungsform, Charge, Dosierung, Therapiedauer). Risikofaktoren für Arzneimittelreaktionen wie zum Beispiel Polymedikation, chronische Erkrankungen oder interkurrente Infektionen sind zu erfassen. Die Verwendung strukturierter Fragebögen hat sich bei der Anamneseerhebung bewährt [15].

Hauttests

Als Hauttests werden Pricktestung, Intrakutantestung und Epikutantestung je nach zeitlichem Ablauf der Reaktion und vermutetem Pathomechanismus angewendet [2]. Hauttestungen sollten bei allen Arzneimittelreaktionen mit allergischen Symptomen erwogen werden; jedoch treten positive Hauttestreaktionen nur bei einem Teil der Patienten auf.

Negative Reaktionen schließen hingegen eine Überempfindlichkeitsreaktion nicht aus. Leider stehen zurzeit für viele andere Arzneimittel nur wenige hauttestgeeignete Zubereitungen (z. B. Injektionslösungen) zur Verfügung. Da bei zu hohen Testkonzentrationen auch unspezifische irritative Reaktionen auftreten können, „beweist“ ein positiver Hauttest nicht immer das Vorliegen einer Arzneimittelüberempfindlichkeit, besitzt jedoch bei Verwendung empfohlener Testkonzentrationen einen hohen Aussagewert [14]. Selbst für viele, zunächst nicht als Allergene angesehene Auslöser, zum Beispiel Röntgenkontrastmittel, wurden spezifische positive Hauttestreaktionen nachgewiesen [10]. Es ist zu beachten, dass Hauttestungen nicht ohne Risiko sind: Jeder Kontakt mit dem Auslöser einer Überempfindlichkeitsreaktion kann eine systemische Reaktion auslösen!

In-vitro-Verfahren fehlen

Standardisierte In-vitro-Verfahren zur Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel fehlen weitgehend und ein „positiver“ Ausfall dieser Verfahren beweist alleine noch keine Überempfindlichkeit [17]. Lediglich für wenige Arzneimittel, zum Beispiel Penicilline, ist die Bedeutung des Nachweises spezifischer IgE-Antikörper im Serum ausreichend validiert. Alle anderen In-vitro-Tests sind bisher mehr als Instrumente der wissenschaftlichen Forschung, denn als klinische Routinemethoden anzusehen. Bei anaphylaktischen Reaktionen können periphere Leukozyten des Patienten mit einem vermuteten Auslöser inkubiert und die dadurch induzierte Freisetzung von Histamin (Basophilen-Histamin-Freisetzungstest) beziehungsweise von Sulfido-leukotrienen („cellular antigen stimulation test“, CAST-Elisa) gemessen werden. Es können auch durchflusszytometrische Methoden angewendet werden, um die Aktivierung peripherer Blutzellen mittels Oberflächenmarker zu messen, insbesondere der Basophilenaktivierungstest. Der Lymphozytentransformationstest, mit dem die Proliferation peripherer mononukleärer Zellen bei Exposition gegenüber einem Allergen erfasst wird, gilt manchen als besonders aussagestarke In-vitro-Methode zur

Klärung allergischer Arzneimittel-exantheme. Er ist jedoch technisch aufwendig und mit erheblichen methodischen Schwierigkeiten belastet, sodass er in der klinischen Routinediagnostik weiterhin nicht eingesetzt wird.

Provokationstestungen zuletzt

Wird der Auslöser einer Arzneimittelüberempfindlichkeit durch Anamnese, Hauttest und In-vitro-Untersuchungen nicht identifiziert, sind Provokationstestungen indiziert [10]. Hierbei werden die Arzneimittel unter normalerweise stationärer Überwachung und ständiger Therapiebereitschaft in (zumeist drei bis fünf) ansteigenden Dosierungen gegeben, um eine Verträglichkeit zu überprüfen [12]. Dieses Verfahren ist nicht ohne Risiko für den Patienten, jedoch wird bei dieser Testung erstens viel häufiger eine Verträglichkeit aufgezeigt als eine Reaktion ausgelöst und zweitens selbst bei auftretenden Reaktionen durch die langsame Steigerung und sofortige Therapie zumeist im Vergleich zum ersten Ereignis eine deutlich abgemilderte Symptomatik gesehen. Um das Risiko einzuschränken, gelten alle nicht sicher medikamentös beherrschbaren Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Status asthmaticus, Agranulozytose, Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse), ferner Schwangerschaft oder Erkrankungen beziehungsweise medikamentöse Behandlungen des Patienten mit erhöhtem Risiko für schwere Reaktionen als Gegenanzeigen für Provokationstestungen. Bei Reaktionen auf Arzneimittel mit Kreuzreaktivi-

täten ist es sinnvoll, auch Ausweichpräparate zu testen. Da das Risiko schwerer Reaktionen besteht, ist eine Aufnahme des Patienten in die Klinik meist unumgänglich. Bei Kindern mit unkomplizierten makulopapulösen Exanthenen nach Infekten und Gabe von Arzneimitteln waren Hauttests zumeist negativ, Reaktionen auf den Provokationstest selten und die wenigen resultierenden Exantheme gering ausgeprägt. Darum kann bei unkomplizierten makulopapulösen Exanthenen leichten Schweregrades und ohne Hinweis auf schwere kutane Arzneimittelreaktionen zum Ausschluss einer Arzneimittelüberempfindlichkeit auch eine Provokationstestung ohne vorherige Hauttestung erfolgen [16]. Eine sorgfältige Interpretation der Testergebnisse ist nötig und „falsch negative“ Ergebnisse sind bei Provokationstests möglich.

Durch allergologische Testung gelingt es in der Mehrzahl der Fälle, den Auslöser zu identifizieren und dem Patienten wichtige Informationen für die zukünftige medizinische Versorgung zu geben [2]. Um eine endgültige Diagnose zu stellen, ist eine sorgfältige Interpretation der Anamnese und der Ergebnisse aller Tests notwendig. Nach erfolgter Testung sind die Ergebnisse in einem Allergieausweis zu dokumentieren und mit dem Patienten zu besprechen, um akzidentelle Wiedereinnahmen unverträglicher Arzneimittel zu vermeiden [13].

Fazit

Die Arzneimittelüberempfindlichkeit ist eine häufige, nicht vorhersehbare, das

Weißbuch Allergie in Deutschland

Dieser Beitrag ist eine Übernahme aus der aktuellen vierten überarbeiteten und erweiterten Auflage des „Weißbuch Allergie in Deutschland“: Kapitel 3.12. Knut Brockow, Hagen Ott und Bernhard Przybilla „Arzneimittelüberempfindlichkeiten“ Seite 195–205.

Ludger Klimek, Christian Vogelberg, Thomas Werfel (Hrsg.)

Weißbuch Allergie in Deutschland 4. überarbeitete und erweiterte Auflage für die Deutsche AllergieLiga

Springer Medizin Verlag GmbH

München, 2018

ISBN: 978-3-89935-312-9 / 978-3-89935-313-6 (eBook)

39,99 €

www.springer.com/de/shop



normale Maß überschießende unerwünschte krank machende Reaktivität gegenüber Arzneistoffen, die nur bei besonders disponierten Personen auftritt. Während das klinische Spektrum solcher Reaktionen außerordentlich vielfältig ist, treten vorwiegend urtikarielle oder anaphylaktische Sofortreaktionen oder exanthematische Spätreaktionen unterschiedlichen Schweregrades auf. Manche dieser Reaktionen sind lebensbedrohlich. Sofortreaktionen wie die Anaphylaxie sind manchmal IgE-vermittelt und Exantheme werden zumeist durch T-Lymphozyten ausgelöst, als Spättypreaktion oder durch pharmakologische Interaktion des Arzneimittels am T-Zellrezeptor. Während eine sichere Zuordnung spezieller Reaktionsformen auf bestimmte Arzneistoffe nicht möglich ist, kann aufgrund typischer Auslöser zur Planung der allergologischen Testung eine Risikoabschätzung durchgeführt werden. In manchen Arzneimittelgruppen zeigt sich zudem eine Kreuzreaktivität zwischen den einzelnen Präparaten. Eine allergologische Diagnostik durch Anamnese, Hauttests, Labortests und Provokationstests ist notwendig, um gezielte Maßnahmen zur Verhinderung erneuter Reaktionen beziehungsweise unnötiger Karenzempfehlungen durchführen zu können. In mehreren Leitlinien der letzten Jahre wurden die empfohlenen Vorgehensweisen präzisiert.

Defizite

Wer eine Arzneimittelüberempfindlichkeit erlitten hat, muss ausreichend allergologisch untersucht werden, um den Auslöser zu identifizieren. Eine Unterlassung kann schwere Reaktionen bei erneuter Exposition des Patienten zur Folge haben oder zu einer ungerechtfertigten Einschränkung der Therapiemöglichkeiten sowie höheren Behandlungskosten führen. In der Praxis wird dies aber nur selten befolgt und häufig werden Arzneimittel aufgrund fraglicher Reaktionen den Patienten ohne adäquate allergologische Evaluation vorenthalten.

Trotz Fortschritten in der Allergologie beim Verständnis der Mechanismen von Arzneimittelreaktionen bleiben viele Fragen unbeantwortet. Hier besteht erheblicher Forschungsbedarf. Der genaue

Forderungen

Um die Defizite bei der Versorgung von Patienten mit Arzneimittelüberempfindlichkeit zu beseitigen, werden folgende Handlungsempfehlungen gegeben:

- Epidemiologische Studien zur Häufigkeit von Arzneimittelüberempfindlichkeiten im Kindes- und Erwachsenenalter
- Erkennung von Risikofaktoren für die Entwicklung von Arzneimittelüberempfindlichkeiten
- Erforschung der Mechanismen von Arzneimittelüberempfindlichkeiten
- Evaluation der Hauttestung zur Diagnostik und Entwicklung optimaler Testpräparationen
- Entwicklung und Evaluation von Labormethoden zur Diagnostik
- Untersuchungen über den Nutzen einer Prämedikation bei bestehender Arzneimittelüberempfindlichkeit
- Etablierung von Netzwerken zur Durchführung von Therapiestudien bei seltenen schweren Arzneimittelreaktionen
- Fortbildung der Ärzte aller Fachrichtungen, um die Versorgung der Patienten mit Arzneimittelüberempfindlichkeiten zu verbessern
- Sachgerechte Berücksichtigung der aufwendigen allergologischen Testungen im DRG-System

Mechanismus der Mehrzahl der Arzneimittelüberempfindlichkeiten bleibt unklar.

Ebenfalls ist bisher weitgehend unbekannt, warum manche Patienten Arzneimittelreaktionen entwickeln, andere aber nicht. Für einen Teil dieser Reaktionen wurde das Vorhandensein kostimulatorischer Signale (z. B. Infektion) postuliert. Ebenso können Patienten mit bestimmten genetischen Charakteristika zur Entwicklung von Arzneimittelreaktionen prädisponiert sein. Diese Faktoren sind jedoch nicht ausreichend untersucht. Eine Bedeutung genetischer Prädisposition durch Ausprägung bestimmter HLA-Typen konnte bisher nur für wenige Medikamente nachgewiesen werden.

Die Häufigkeit und der Schweregrad von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel in der allgemeinen Bevölkerung und die epidemiologische Verteilung sind kaum bekannt. Zudem sind die Systeme zur Pharmakovigilanz nicht ausreichend effektiv.

Derzeit gibt es für schwere Arzneimittelreaktionen wie toxische epidermale Nekrolyse oder DRESS-Syndrom aufgrund ihrer Seltenheit keine kontrollierten therapeutischen Studien. Eine Förderung von Netzwerken zur Durchführung solcher Studien könnte hierbei den Nutzen verschiedener Therapieansätze

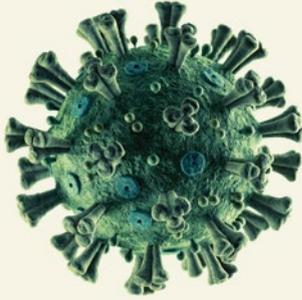
evaluieren, insbesondere im Hinblick auf die Senkung der Mortalität. Auch zur Prävention und Therapie der Spätfolgen schwerer Arzneimittelreaktionen gibt es derzeit keine prospektiven, multi-zentrischen Studien.

In der Diagnostik von Arzneimittelreaktionen sind die Wertigkeit der Hauttestung (Sensitivität und Spezifität, negativer und positiver Vorhersagewert) und die optimalen Hauttestkonzentrationen für die Mehrzahl der Medikamente und Reaktionsformen unbekannt. Es sollte versucht werden, Testzubereitungen herzustellen, die eine bessere Diagnostik ermöglichen. Weiter sollten Testmethoden entwickelt werden, die eine Diagnostik einer Arzneimittelallergie ohne Provokationstestung ermöglichen. Bestehende Testmethoden (z. B. Nachweis spezifischer IgE-Antikörper, Basophilaktivierungstest, Lymphozytenaktivierungstest und Provokationstest) sollten für verschiedene Medikamente und Reaktionsformen auf ihre Sensitivität und Spezifität untersucht werden.

Es besteht weiterhin eine unzureichende Versorgung von Patienten mit Arzneimittelüberempfindlichkeit. Dafür ist vor allem ein eklatanter Mangel an allergologischem Wissen bei nicht allergologisch tätigen Ärzten verantwortlich. Weiterhin gibt es zu wenige allergologische Zentren, die Patienten mit Arznei-

Hier steht eine Anzeige.





© fpm/Getty Images / iStock

DGAKI-Umfrage zu Covid-19 und AIT – jetzt teilnehmen!

Die im März 2020 von der Weltgesundheitsorganisation ausgerufene und immer noch bestehende Covid-19-Pandemie hat – wie in vielen Bereichen der Medizin – auch bei der Anwendung der allergenspezifischen Immuntherapie (AIT) zu Unsicherheit geführt. Frühzeitig mit Beginn des Lockdowns in Deutschland hat die Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) bereits am 23. März 2020 reagiert und Empfehlungen zur AIT publiziert.

Nun möchte die DGAKI in Kooperation mit der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) mithilfe einer Umfrage erfahren, welche Auswirkungen die Pandemie auf die AIT in der Routineversorgung gehabt hat oder noch hat.

Wir hoffen auf eine rege Teilnahme, um aus den Umfrageergebnissen wichtige Informationen zu erhalten, die für die künftige Einschätzung der Sicherheit und Praxistauglichkeit der AIT von hoher Relevanz sind und Eingang finden werden in zukünftige Empfehlungen und Leitlinien.

Alle datenschutzrelevanten Aspekte bei dieser Umfrage sind selbstverständlich berücksichtigt. Die Beantwortung der Fragen wird ungefähr fünf Minuten Ihrer Zeit in Anspruch nehmen.

Mit diesem Link gelangen Sie zur Umfrage:

www.surveio.com/survey/d/29C2A1E7K8Z5A0A3R

Mit herzlichem Dank im Voraus!

Prof. Dr. Oliver Pfaar
 Prof. Dr. Eckard Hamelmann
 Prof. Dr. Christian Taube
 Prof. Dr. Martin Wagenmann
 Prof. Dr. Thomas Werfel
 Prof. Dr. Margitta Worm

mittelüberempfindlichkeit einschließlich Provokationstestung diagnostizieren.

Eine allergologische Diagnostik, die häufig stationär erfolgen muss, ist auf der Grundlage der derzeitigen DRG-basierten Vergütungssysteme nicht kostendeckend. Es fehlen entsprechende Ziffern und Vergütungen zur Abbildung notwendiger ambulanter und stationärer Testungen bei den (komplizierteren) Arzneimittelüberempfindlichkeiten. Durch das Fehlen eines Facharztes für Allergologie in Deutschland dürfen bisher alle Ärzte allergologische Testungen anbieten und setzen dieses auch für Patienten mit einfacher zu diagnostizierenden und zu behandelnden Beschwerden ein, während komplizierte zeit- und ressourcenaufwendige Sachverhalte nicht ausreichend abgeklärt werden. Zudem werden die DRG-Vergütungspauschalen vorwiegend nach dem Aufwand bei den häufigen Allergien berechnet, sodass sie für die komplizierteren Arzneimittelallergien zu gering ausfallen. Mit einer zunehmenden Unterversorgung muss künftig gerechnet werden.

Wie die Defizite bei der Versorgung von Patienten mit Arzneimittelüberempfindlichkeit beseitigt werden könnten, ist im Kasten „Forderungen“ zusammengefasst.

Prof. Dr. Knut Brockow

PD Dr. Hagen Ott

Prof. Dr. Bernhard Przybilla

Literatur

1. Brockow K. Drug Allergy: Definitions and Phenotypes. In: Khan DA, Banerji A (eds). Drug Allergy Testing. St. Louis, USA: Elsevier; 2018: 19–26
2. Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H, et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergy and Immunology (OGAI), the German Academy of Allergy and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). Allergo J Int 2015;24:94–105
3. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. Allergy 2014;69:420–37
4. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5:309–16
5. Pichler WJ. Drug Hypersensitivity. Basel: Karger, 2007.
6. Paulmann M, Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical features, diagnosis, etiology, and therapy. J Dtsch Dermatol Ges 2015;13:625–45
7. Schnyder B, Brockow K. Pathogenesis of drug allergy – current concepts and recent insights. Clin Exp Allergy 2015;45: 1376–83
8. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. Ann Intern Med 2003;139: 683–93
9. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M, Zaffiro A, Caruso C, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins. J Allergy Clin Immunol 2015;136:685–91
10. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, Clément O, Barbaud A, Bircher A et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. Allergy 2005;60:150–58
11. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The Euro-SCAR-study. J Invest Dermatol 2008;128:35–44
12. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Allergy 2003;58:854–63
13. Brockow K, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, S Bavbek A, A Bircher S, Biloet al. Drug allergy passport and other documentation for patients with drug hypersensitivity – An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. Allergy 2016;71:1533–9
14. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 2013;68:702–12
15. Demoly P, Kropf R, Pichler WJ, Bircher A. Drug hypersensitivity questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. Allergy 1999;54:999–1003
16. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. Allergy 2016;71:149–61
17. Mayorga C, Celik G, Rouzairi P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodrigues-Cernadas J, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 2016;71:1103–34

Hier steht eine Anzeige.

