

Allergologische Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel

Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) in Zusammenarbeit mit dem Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA) und dem Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD)

BERNHARD PRZYBILLA¹, WERNER ABERER², ANDREAS J. BIRCHER³, RANDOLPH BREHLER⁴, KNUT BROCKOW⁵, HEINRICH DICKEL⁶, THOMAS FUCHS⁷, MICHAEL HERTL⁸, MAJA MOCKENHAUPT⁹, OLIVER PFAAR¹⁰, JOHANNES RING⁵, BERNHARDT SACHS¹¹, DIETER VIELUF¹², BETTINA WEDI¹³, MARGITTA WORM¹⁴, TORSTEN ZUBERBIER¹⁴, HANS F. MERK¹⁵

¹Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität, München; ²Universitäts-Hautklinik, Medizinische Universität Graz, Österreich; ³Allergologische Poliklinik, Dermatologische Klinik, Universitätsspital Basel, Schweiz; ⁴Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster; ⁵Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München; ⁶Abteilung für Allergologie, Berufs- und Umweltdermatologie, Klinik für Dermatologie und Allergologie, Ruhr-Universität, Bochum; ⁷Hautklinik und Poliklinik, Georg-August-Universität, Göttingen; ⁸Klinik für Dermatologie und Allergologie, Zentrum für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Marburg; ⁹Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen, Universitätshautklinik, Universitätsklinikum Freiburg; ¹⁰Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden; ¹¹Abteilung für Arzneimittelsicherheit, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn; ¹²Fachklinikum Borkum; ¹³Klinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover; ¹⁴Allergie-Centrum-Charité, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin; ¹⁵Hautklinik, Universitätsklinikum Aachen, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule, Aachen

Allergological approach to drug hypersensitivity reactions

Einleitung

Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel sind individuelle, nicht durch die pharmakologische Wirkung des Auslösers allein zu erklärende Unverträglichkeitsreaktionen. Sie können auf einer spezifischen immunologischen Sensibilisierung beruhen oder nicht immunologisch ausgelöst sein. Beruht die Überempfindlichkeit auf einer immunologischen Reaktion, wird der Begriff „Allergie“ verwendet.

Jede im Zusammenhang mit der Anwendung von Arzneimitteln beobachtete Überempfindlichkeitsreaktion muss ausreichend geklärt werden mit dem Ziel, den Auslöser zu identifizieren. Eine Unterlassung kann schwere Reaktionen bei erneuter Exposition des Patienten zur Folge haben oder zu

einer ungerechtfertigten Einschränkung der Therapiemöglichkeiten führen.

In dieser Leitlinie werden die allgemeinen Grundlagen zur Aufklärung von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel dargelegt. Spezifische Vorgehensweisen bei Überempfindlichkeitsreaktionen auf einzelne Arzneimittel oder Arzneimittelgruppen sowie bei bestimmten, durch Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen ausgelösten Krankheitsbildern werden gesondert dargestellt werden.

Grundlagen der Diagnostik

Die Diagnostik muss in der Hand eines allergologisch erfahrenen Arztes oder allergologischen Zentrums liegen. Zur Erkennung der Auslöser von Überempfindlichkeitsreaktionen stehen Anamnese, Haut- und Provokationstests sowie in manchen Fällen auch In-vitro-Testverfahren zur Verfügung. Das diagnostische Vorgehen hat die Umstände des Einzelfalls zu berücksichtigen und ist individuell zu gestalten.

Entwicklungsstufe 1

(S1)

Stand

30. September 2007

Überprüfung

geplant

1. Oktober 2011

Korrespondenzanschrift/Correspondence to

Prof. Dr. Bernhard Przybilla
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
Ludwig-Maximilians-Universität
Frauenlobstraße 9-11
80337 München
E-Mail: bernhard.przybilla@med.uni-muenchen.de

Anamnese

Die Angaben des Patienten und alle verfügbaren ärztlichen Aufzeichnungen betreffend die Reaktion (beispielsweise Arztbrief, Krankenblatt, Narkoseprotokoll) sind heranzuziehen.

1. Allgemeine Anamnese

- Biografische Basisdaten (Geschlecht, Alter, Beruf)
- Bekannte Überempfindlichkeiten (Allergiepasse?)
- Atopische Erkrankungen, Nahrungsmittelallergie
- Prädisponierende Erkrankungen (z. B. Asthma, Polyposis nasi, chronische Urtikaria, Mastozytose, EBV- oder HIV-Infekt)
- Sonstige frühere oder aktuelle Erkrankungen
- Derzeitige Medikamentenanwendung

2. In zeitlichem Zusammenhang mit der Reaktion angewandte Arzneimittel

- Handelsnamen
- Anwendungsform
- Inhaltsstoffe (Wirk-/Hilfsstoffe)
- Dauer der Anwendung
- Dosierung
- Verträglichkeit bei früherer oder erneuter Anwendung
- Eventuell Chargennummer (Asservate vorhanden?)

3. Klassifikation der klinischen Reaktion

- Zeitlicher Ablauf in Bezug zur Arzneimittelanwendung
- Symptome/diagnostische Zuordnung
- Laborbefunde (z. B. Eosinophilie, Transaminasenerhöhung, Blutbildveränderungen, Serumentryptasekonzentration)
- Therapie und klinischer Verlauf
- Ähnliche Reaktionen ohne Arzneimittelanwendung

4. Umstände der Reaktion

- Datum, Tageszeit
- Indikation der Arzneimittelanwendung
- Erkrankungen zum Zeitpunkt der Reaktion (z. B. interkurrente Virusinfektion)
- Aufenthaltsort und Tätigkeit (insbesondere körperliche oder psychische Belastung, UV-Exposition)

- Nahrungsaufnahme, Alkoholzufuhr.

Anmerkung: Bei mehrfachen Reaktionen sind die Angaben zu 1. bis 4. für jede einzelne Reaktion erforderlich.

Hauttests

Hauttests erfolgen bei allen Überempfindlichkeitsreaktionen mit Symptomen allergischer Reaktionen. Diagnostisch weiterführende Hauttestreaktionen treten nur bei einem Teil der Patienten mit allergischen Reaktionen auf. In seltenen Fällen kann es durch Hauttest mit dem Auslöser einer Überempfindlichkeitsreaktion zum Auftreten systemischer, manchmal lebensbedrohlicher Reaktionen kommen; dann ist der Hauttest (Vor-)Stufe eines Provokationstests und entsprechend zu bewerten.

Eine De-novo-Sensibilisierung durch einen Hauttest ist möglich, das Risiko hängt von der getesteten Substanz und der Testmethode (am geringsten bei Pricktest) ab. Hauttests mit nicht standardisiertem Material erfordern eine strenge Indikationsstellung und sollten nicht an Kontrollpersonen vorgenommen werden; Tests mit ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanz (Schwellentests) können das Risiko einer De-novo-Sensibilisierung möglicherweise vermindern.

Testmaterial

- Arzneizubereitungen, Wirkstoffe, Hilfsstoffe
- Positive und negative Kontrollen in Abhängigkeit vom Testverfahren
- Geeignete Testkonzentration zur Vermeidung toxischer oder pharmakologischer Reaktionen (z. B. auf Morphinderivate) oder falsch negativen Testausfalls (gegebenenfalls Schwellentest)
- Hauttestgeeignete Aufbereitung des Materials

Testablauf

- Günstigster Zeitpunkt vermutlich vier Wochen bis sechs Monate nach Abheilung der Reaktion
- Ausreichendes Intervall zu antiallergischer Medikation
- Bei Risiko des Tests zur Auslösung einer systemischen Reaktion adäquate ärztliche Überwachung des Patienten über einen ausreichenden Zeitraum
- Testverfahren: Pricktest, Intradermaltest, (offener/geschlossener) Epikutantest (gegebenenfalls mit Hornschichtabriss); bei Verdacht auf photoinduzierte Reaktionen zusätzliche Tests in Kombination mit UV-Bestrahlung (z. B. Photopatchtest)
- Wahl der Testmethode und des zeitlichen Ablaufs (simultane oder konsekutive Testung verschiedener Substanzen oder Substanzkonzentrationen) entsprechend dem vermuteten Pathomechanismus, der Schwere der Reaktion und dem Risiko des Hauttests

Verwendete Abkürzungen

EBV	Epstein-Barr-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
UV	Ultraviolett

- Ablesung der Testreaktionen nach 20 min (Sofortreaktionen), gegebenenfalls nach 6–8 h (verzögerte Reaktionen), nach 24 h oder 48 h sowie bei Epikutantests auch nach 72 h (Spätreaktionen)

Anmerkung: Auf noch spätere Testreaktionen ist zu achten.

Bewertung

- Ablesung entsprechend den Kriterien des angewandten Testverfahrens und Dokumentation morphologischer Besonderheiten
- Bei Reaktionen auf Arzneizubereitungen weitere Austestung der einzelnen Inhaltsstoffe
- Bei positiver Reaktion soweit möglich Kontrolltests zur Erkennung unspezifischer Reaktionen
- Nur bei einigen allergischen Reaktionen durch positive Hauttests in Zusammenschau mit der Anamnese definitive Diagnose einer individuellen Überempfindlichkeit möglich (z. B. bei β -Laktam-Antibiotikaallergie); in allen anderen Fällen weitere Untersuchungen (In-vitro-Tests, Provokationstests) nötig

In-vitro-Untersuchungen

In-vitro-Tests mit Arzneistoffen

- Günstigster Zeitpunkt vermutlich vier Wochen bis sechs Monate nach Abheilung der Reaktion
- Validierte Tests zum Nachweis spezifischer IgE-Antikörper im Serum nur für wenige Arzneistoffe (vor allem β -Laktam-Antibiotika) verfügbar, ansonsten keine standardisierten und evaluierten In-vitro-Verfahren
- Andere immunologische Labormethoden (z. B. Basophilen-Histaminfreisetzungstest, Basophilen-Aktivierungstest, Leukotrienfreisetzungstest [CAST], Lymphozytentransformationstest) nur in bestimmten ausgewählten Fällen für klinische Diagnostik anwendbar, im Fall positiver Reaktionen ausreichende Kontrolluntersuchungen nötig
- Interpretation der Ergebnisse von In-vitro-Tests nur im Zusammenhang mit Anamnese und In-vivo-Tests möglich
- Sicherer Nachweis oder Ausschluss einer Arzneimittelüberempfindlichkeit allein auf der Basis von In-vitro-Tests nicht möglich

Weitere In-vitro-Untersuchungen

- Bei entsprechender klinischer Symptomatik Bestimmung arzneimittelmetabolisierender Enzyme zur Erfassung von metabolischen Störungen, die mit einer Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Arzneimitteln einhergehen (z. B. Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase, Dihydropyrimidindehydrogenase, Thiopurin-S-Methyltransferase)

- Gegebenenfalls pharmakogenetische Untersuchungen (z. B. Azetylierungsstatus bei Sulfonamidallergie)

Provokationstests

Provokationstests sind angezeigt, wenn der Auslöser einer Arzneimittelüberempfindlichkeit durch Anamnese, Hauttest und In-vitro-Untersuchungen nicht mit Sicherheit identifiziert werden kann. Dies ist häufig der Fall. Vor allem bei vermuteten Reaktionen auf Substanzen unentbehrlicher oder nicht dauerhaft meidbarer Pharmakagruppen (z. B. Analgetika, Lokalanästhetika) dienen Provokationstests auch der Identifizierung von vertragenen Präparaten (Ausweichpräparate, bei Risiko von Kreuzreaktionen auf Arzneimittel). Der Patient ist über das Testvorgehen aufzuklären, eine schriftliche Einverständniserklärung sollte vorliegen.

Grundlage von Provokationstests ist es, die Testsubstanzen in der Form zu applizieren, wie sie zur Überempfindlichkeitsreaktion geführt haben. Bei der Klärung systemischer Reaktionen sind – soweit möglich – zunächst orale Expositionstests zu bevorzugen, auch wenn die ursprüngliche Auslösung auf anderem Wege erfolgte. Provokationstests mit primär parenteraler Substanzapplikation erfordern eine strenge Indikationsstellung; nur bei einzelnen Arzneimittelgruppen (beispielsweise Lokalanästhetika, Heparine, Insuline) ist die subkutane Applikation eine übliche Methode. Eine orale Zufuhr kann mit geeigneten Substanzen auch bei anderen ursprünglichen Applikationswegen (z. B. intramuskulär, intravenös, rektal) versucht werden. Bei einigen Reaktionsformen ist ein örtlicher Test am Reaktionsort im Sinne eines „lokalisierten Provokationstests“ möglich (z. B. bei fixem Arzneixanthem der Epikutantest in loco).

Testmaterial

- Arzneizubereitungen, Wirkstoffe, Hilfsstoffe
- Aufbereitung des Testmaterials in einer für einfach-/doppelblinde und fraktionierte Zufuhr geeigneten Form

Anmerkung: Bei Klärung von Reaktionen auf manche Arzneimittel (z. B. nichtsteroidale Antirheumatika) ist es zweckmäßig, bei Provokationstests Ausweichsubstanzen bzw. -präparate mitzutesten

Testablauf

- Günstigster Zeitpunkt vermutlich vier Wochen bis sechs Monate nach Abheilung der Reaktion
Anmerkung: Bei langem Intervall ist unter Umständen ein falsch negativer Testausfall mit „Boosterung“ der Überempfindlichkeit (siehe auch Anmerkung zu „Bewertung“) möglich.
- Ausreichendes Intervall zu antiallergischer Medikation

- Bei Provokationstests mit der Möglichkeit der Auslösung systemischer Reaktionen ärztliche Überwachung des Patienten in der Klinik
- Angemessene ärztliche Überwachung für die gesamte Dauer des Provokationstests und eines vom Reaktionstyp abhängigen Sicherheitsintervalls nach Gabe der letzten Testdosis
- Berücksichtigung der pharmakologischen Wirkungen von Arzneimitteln (z. B. Narkotika, Antidiabetika, Neuroleptika, Heparine) und der jeweiligen Höchstdosen
- Applikation der Testsubstanzen bei systemischer Gabe in steigender Dosis (z. B. [1% –] 10% – 50% – 100% oder 1% – 3% – 10% – 30% – 100% der üblichen Einzeldosis, gegebenenfalls bis zur Tagesdosis oder anamnestisch angewandten Dosis) mit einem vom vermuteten Reaktionsmechanismus abhängigen zeitlichen Intervall (30 min bis zwei Tage), gegebenenfalls zusätzlich weitere Applikation in therapeutischer Tagesdosis für einige Tage (z. B. bei Arzneiexanthenen); bei ekzematösen Reaktionen auf Externa „Gebrauchstest“ ohne Dosisstufen möglich
- Bei Verdacht auf Reaktion durch Kombination von Auslösern (z. B. Photoallergie, anstrengungsinduzierte Anaphylaxie) Koexposition gegenüber dem Kostimulus
- Doppelblinde (einfachblinde) Tests mit geeigneten Plazebokontrollen
Anmerkung: Die Ergebnisse offener Provokationstests können bei negativem Testausgang diagnostisch verwertet werden
- Behandlung auftretender gefährdender Testreaktionen
Anmerkung: Notfallmedikamente müssen verfügbar sein, das Personal muss mit der Behandlung akuter Notfälle vertraut sein.
- Zwischen Testreaktionen und Folgetests ausreichend langes Intervall (Refraktärphase)
- Information des Patienten über das Verhalten bei Auftreten einer Reaktion nach Ende der ärztlichen Überwachung

Bewertung

Die Bewertung der Ergebnisse von Provokationstests sollte möglichst anhand objektiver Parameter erfolgen, subjektive Symptome sind mitzuerfassen.

- Dokumentation von Symptomen und zeitlicher Entwicklung der Reaktion, soweit möglich Erfassung quantitativer Parameter (z. B. Blutdruck, Atemwegsparameter, Serumtryptasespiegel)
- Bei Reaktion auf eine Arzneizubereitung weitere Tests mit Wirkstoff und mit Hilfsstoffen
- Bei fehlender Reaktion auf eine von der eigenen Apotheke hergestellte Zubereitung eines als Auslöser verdächtigten Wirkstoffs gegebenenfalls

Tabelle 1. Reverser Plazebo-Provokationstest (nach J. Ring et al.)

Vorgehen: Testung von	Patienten- informationen	Ergebnis	Weiteres Vorgehen
1. Verum	Verum	Reaktion	2.
2. Plazebo	„Verum“	Reaktion	3.
3. Verum	„Kontrolle“	Keine Reaktion	4.
		Reaktion	Überempfindlichkeit gegen Verum gesichert
4. Verum	Verum (nach Aufklärung über 1.–3.)	Keine Reaktion	–

Provokation mit anamnestisch angewandter Arzneizubereitung

- Bei Reaktion auf Plazebo „reverser Plazebo-Provokationstest“ (Tab. 1)

Anmerkung: Ein negativer Provokationstest schließt eine Überempfindlichkeit nicht mit Sicherheit aus. Insbesondere ein Einfluss der ursprünglich behandelten Krankheit, Arzneimittelinteraktionen oder eine Abnahme der Reagibilität im Zeitverlauf können dafür verantwortlich sein. In letzterem Fall könnte der Provokationstest als „Booster“ wirken, zur Überprüfung ist gegebenenfalls eine Testwiederholung nach vier bis sechs Wochen sinnvoll. Führt eine als Auslöser verdächtige Testsubstanz zu keiner Reaktion, so ist auch die Verträglichkeit durch zeitnahe Tests gefundener Ausweichpräparate nicht gesichert.

Kontraindikationen

Die im Folgenden genannten Kontraindikationen bestehen für Tests mit vermuteten Auslösern, bei anzunehmender „Kreuzreaktivität“ auch für Tests mit Ausweichpräparaten. In Einzelfällen (z. B. vermutlich Reaktion auf Hilfsstoffe) kann ein Provokationstest zur Identifizierung eines therapeutisch dringlich benötigten Wirkstoffs auch bei Vorliegen von Kontraindikationen gerechtfertigt sein. Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung ist in jedem Fall erforderlich.

- Schwangerschaft und Stillzeit
- Nicht sicher medikamentös beherrschbare Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. schweres Asthma, Agranulozytose, toxische epidermale Nekrolyse, Hepatopathie)
- Erkrankungen oder Medikamenteneinnahme des Patienten, die ein erhöhtes Risiko auch bei grundsätzlich beherrschbaren Reaktionen mit sich bringen (z. B. Kontraindikationen bei Anaphylaxie: u. a. schwere kardiovaskuläre Erkrankungen, schweres Asthma, Anwendung von β -Blockern)
- Unzureichende Compliance, mangelndes Verständnis des Patienten für das Vorgehen

Gesamtbeurteilung

Die abschließende Beurteilung der Befunde muss neben dem Ausfall von Haut-, In-vitro- und Provokationstests insbesondere die Anamnese der klinischen Reaktion berücksichtigen. Ein sicherer Ausschluss einer Überempfindlichkeit auf ein Arzneimittel ist auch bei Anwendung aller verfügbaren Testverfahren nicht immer möglich.

Das Ergebnis der Gesamtbeurteilung wird mit dem Patienten ausführlich besprochen und in einem Allergiepass niedergelegt. In diesem werden der Reaktionstyp und die nicht vertragenen Substanzen/Präparate mit Hinweis auf mögliche Kreuzreaktionen genannt. Mögliche (getestete) Ausweichsubstanzen/-präparate sollten angeführt werden (z. B. Paracetamol bis zu einer Einmaldosis von 500 mg bei oraler Provokation vertragen). Dabei ist zu erläutern, dass die zukünftige Verträglichkeit von Ausweichsubstanzen/-präparaten nicht mit Sicher-

heit gewährleistet werden kann, da das Ergebnis des Provokationstests nur das Risiko bei Reexposition einzuschätzen erlaubt. Auch Hinweise zu möglicher Pharmakoprophylaxe von Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Prämedikation bei Gabe von Röntgenkontrastmitteln oder bei operativen Eingriffen in Allgemeinanästhesie) und zur Toleranzinduktion sollten gegeben werden.

Der Allergiepass ist ein Dokument, das so gestaltet sein sollte, dass Ergänzungen nicht möglich sind.

Verfahren zur Konsensbildung

Leitlinien-Kommission „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“
Leiter: Prof. Dr. H. F. Merk, Aachen. Die Leitlinie wurde in drei Kommissionssitzungen erarbeitet.

Erklärung zum Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Literatur

Es wurde nur Literatur berücksichtigt, die – dem Zweck der Leitlinie entsprechend – allgemeine Grundlagen zur Aufklärung von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel darlegt.

1. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Position paper. *Allergy* 2003; 58: 854–63
2. Barbaud A, Concalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 321–8
3. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45–51
4. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. *Allergy* 1999; 54: 999–1003
5. Gomes ER, Pichler WJ, Demoly P, Aberer W, Frew AJ, Weck A de. The drug ambassador project. The diversity of diagnostic procedures for drug allergy around Europe. *Allergy Clin Immunol Int – J World Allergy Org* 2005; 17: 9–18
6. Przybilla B, Fuchs T, Ippen H, Kalveram KJ, Kapp A, Merk HF, Ring J, Schauder S, Schmutzler W, Schöpf E, Schulz KH, Vieluf D, Weck AL de. Empfehlungen für die Aufklärung von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel. *Allergologie* 1991; 14: 58–60
7. Renz H, Becker WM, Bufe A, Kleine-Tebbe J, Raulf-Heimsoth M, Saloga J, Werfel T, Worm M. In-vitro-Allergiediagnostik. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie. *Allergo J* 2002; 11: 492–506
8. Schnuch A, Aberer W, Agathos M, Brasch J, Frosch PJ, Fuchs T, Richter G. Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) zur Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen. *Hautarzt* 2001; 52: 864–6
9. Vieluf D. Arzneimittelreaktionen. In: Przybilla B, Bergmann K-C, Ring J, Hrsg. *Praktische Allergologische Diagnostik*. Darmstadt: Steinkopff, 2000: 224–42