

# Leitlinie Allergologische Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel

## Schlüsselwörter

Arzneimittel-Überempfindlichkeit – Allergiediagnostik – Hauttest – In-vitro-Untersuchung – Provokationstest

**S2K-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) in Zusammenarbeit mit dem Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Deutschen Kontaktallergiergruppe (DKG), der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI), der Deutschen Akademie für Allergologie und Umweltmedizin (DAAU), dem Dokumentationszentrum für schwere Hautreaktionen und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)**

KNUT BROCKOW<sup>1</sup>, BERNHARD PRZYBILLA<sup>2</sup>, WERNER ABERER<sup>3</sup>, ANDREAS J. BIRCHER<sup>4</sup>, RANDOLF BREHLER<sup>5</sup>, HEINRICH DICKEL<sup>6</sup>, THOMAS FUCHS<sup>7</sup>, THILO JAKOB<sup>8</sup>, LARS LANGE<sup>9</sup>, WOLFGANG PFÜTZNER<sup>10</sup>, MAJA MOCKENHAUPT<sup>11</sup>, HAGEN OTT<sup>12</sup>, OLIVER PFAAR<sup>13, 21</sup>, JOHANNES RING<sup>1</sup>, BERNHARDT SACHS<sup>14</sup>, HELMUT SITTER<sup>15</sup>, AXEL TRAUTMANN<sup>16</sup>, REGINA TREUDLER<sup>17</sup>, BETTINA WEDI<sup>18</sup>, MARGITTA WORM<sup>19</sup>, GERDA WURPTS<sup>20</sup>, TORSTEN ZUBERBIER<sup>19</sup>, HANS F. MERK<sup>20</sup>

## Entwicklungsstufe

S2K

## AWMF-Leitlinien-Register-Nummer

061 – 021

## Stand

31. Dezember 2014

## Überprüfung

ab 1. Januar 2019

## ICD-10-Nummer

T88.7

## Englische Fassung

<http://link.springer.com/journal/40629>

<sup>1</sup>Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München, Deutschland; <sup>2</sup>Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, AllergieZentrum, Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland; <sup>3</sup>Klinik für Dermatologie, Medizinische Universität Graz, Österreich; <sup>4</sup>Allergologische Poliklinik, Universitätsspital, Basel, Schweiz; <sup>5</sup>Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster, Deutschland; <sup>6</sup>Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, St. Josef-Hospital, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Deutschland; <sup>7</sup>Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Göttingen, Deutschland; <sup>8</sup>Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Freiburg, Deutschland; <sup>9</sup>Kinderklinik, Marienhospital Bonn, Deutschland; <sup>10</sup>Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Marburg, Deutschland; <sup>11</sup>Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Freiburg, Deutschland; <sup>12</sup>Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult, Hannover, Deutschland; <sup>13</sup>Zentrum für Rhinologie und Allergologie Wiesbaden, Deutschland; <sup>14</sup>Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn, Deutschland; <sup>15</sup>Institut für Theoretische Chirurgie, Philipps-Universität Marburg, Deutschland; <sup>16</sup>Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Allergiezentrum Mainfranken, Universitätsklinikum Würzburg, Deutschland; <sup>17</sup>Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universität Leipzig, Deutschland; <sup>18</sup>Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland; <sup>19</sup>Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Deutschland; <sup>20</sup>Klinik für Dermatologie und Allergologie, RWTH Aachen, Deutschland; <sup>21</sup>HNO-Universitätsklinik Mannheim, Deutschland

## Zusammenfassung

Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen sind unvorhersehbare, durch Arzneimittel hervorgerufene Reaktionen. Sie manifestieren sich entweder innerhalb von ein bis sechs Stunden nach Arzneimittelzufuhr („Sofortreaktionen“) mit geringgradigen bis lebensbedrohlichen Symptomen der Anaphylaxie oder mehrere Stunden bis Tage später („Spätreaktionen“) vorwiegend als Exantheme. Eine Beteiligung des Immunsystems (Allergie) ist nicht immer nachweisbar. Der Verzicht auf eine Diagnostik kann einerseits schwere Reaktionen bei erneuter Exposition zur Folge haben, andererseits zu ungerechtfertigter Einschränkung der Therapiemöglichkeiten führen. Experten verschiedener Fachgesellschaften und Institutionen haben in dieser Leitlinie Empfehlungen und einen Algorithmus zur Allergiediagnostik erarbeitet. Wesentliche Prinzipien der allergologischen Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel werden dargelegt. Die allergologische Klärung möglichst innerhalb von vier Wochen bis sechs Monaten nach der Reaktion ist anzustreben. Eine klinische Zuordnung des Krankheitsbildes anhand von Morphologie und Zeitablauf der Reaktion ist für die Planung der Diagnostik notwendig. Bei typischer Symptomatik einer Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktion und eindeutigen Befunden validierter Haut- und/oder Labortests kann die Zuordnung zu einem Auslöser als ausreichend angesehen werden. Häufig sind jedoch Haut- und Labortests negativ oder nicht sicher aussagekräftig. In diesen Fällen ist eine kontrollierte Provokationstestung zur Aufklärung der Reaktion erforderlich. Bei Beachtung von Indikationen und Kontraindikationen sowie angemessener ärztlicher Überwachung ist sie eine aussagekräftige und sichere Methode. Das Ergebnis der Gesamtbeurteilung wird mit dem Patienten besprochen und in einem Allergiepass dokumentiert, sodass zukünftig eine gezielte Karenz eingehalten werden kann und gegebenenfalls Ausweichmedikamente zur Verfügung stehen.

## Einleitung

Während unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) vom Typ A durch bekannte pharmakologisch-toxische Reaktionen hervorgerufen werden, sind Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel durch individuell prädisponierende Faktoren des Patienten verursacht und prinzipiell nicht vorhersehbar (Typ-B-Reaktionen) [1]. Die Arzneimittelallergie ist von einer nichtimmunologischen Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktion zu trennen (Tab. 1).

Jede im Zusammenhang mit der Anwendung von Arzneimitteln vermutete Überempfindlichkeitsreaktion soll in jeder Altersstufe diagnostisch geklärt werden, mit dem Ziel, den Auslöser und gegebenen-

tiert, sodass zukünftig eine gezielte Karenz eingehalten werden kann und gegebenenfalls Ausweichmedikamente zur Verfügung stehen.

**Zitierweise:** Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H, Fuchs T, Jakob T, Lange L, Pfützner W, Mockenhaupt M, Ott H, Pfaar O, Ring J, Sachs B, Sitter H, Trautmann A, Treudler R, Wedi B, Worm M, Wurpts G, Zuberbier T, Merk HF. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group, the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the German Academy of Allergology 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

DOI: 10.1007/s40629-015-0052-6

## Abkürzungen

ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
AGEP	Akute generalisierte exanthematische Pustulose
CAST	Cellular antigen stimulation test
DRESS	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
EBV	Eppstein-Barr-Virus
ELISpot	Enzyme linked immuno spot
ENDA	European Network on Drug Allergy
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
Ig	Immunglobulin
NA	Nicht anwendbar oder keine Konzentration empfohlen
NSAR	Nicht steroidales Antirheumatikum
slgE	Spezifisches Immunglobulin E
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UV	Ultraviolettstrahlung

**Tab. 1: Definitionen****Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)**

Neben der beabsichtigten Hauptwirkung eines Arzneimittels auftretende Wirkung, zumeist schädliche und unbeabsichtigte Reaktion, bei der ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung des Arzneimittels und der unerwünschten Wirkung vermutet wird.

**Arzneimittelunverträglichkeit**

Überbegriff für alle UAW, d. h. sowohl Typ A (pharmakologisch-toxisch) als auch Typ B (Überempfindlichkeit)

**Typ A („augmented“: pharmakologisch-toxische Arzneimittelwirkungen)**

Krankheitserscheinungen durch arzneistofftypische dosisabhängige voraussehbare pharmakologisch-toxische Wirkung eines Arzneimittels in empfohlener Dosis (Beispiele: sedativer Effekt älterer Antihistaminika, Haarausfall durch Zytostatika) oder bei erhöhter Dosierung (Intoxikation)

**Typ B („bizarre“: Überempfindlichkeitsreaktionen)**

Individuelle, nicht vorhersehbare klinische Reaktion gegenüber einem Arzneimittel, das heißt Krankheitserscheinungen treten nur bei speziell prädisponierten Patienten auf.

Es lassen sich zwei Formen unterscheiden:

**Arzneimittel-Allergie:**

Die Überempfindlichkeit beruht auf einer immunologischen Reaktion (Typen I–IV nach Coombs u. Gell)

**Nicht-immunologische Arzneimittelüberempfindlichkeit:**

Ein immunologischer (allergischer) Reaktionsmechanismus ist nicht nachweisbar. Früher wurde diese Reaktionsform weiter unterteilt in:

- Arzneimittelintoleranz: Typische Symptome der pharmakologischen Wirkung (Toxizität) entwickeln sich bereits bei niedrigen Dosen, die üblicherweise toleriert werden.
- Arzneimittelidiosynkrasie: Die Symptome unterscheiden sich von der pharmakologischen Substanzwirkung. Reaktionen mit Symptomen, die allergischen Erkrankungen entsprechen, wurden auch als Pseudoallergie bezeichnet.

falls den Mechanismus zu identifizieren, das Risiko für Folgeaktionen für den Patienten abzuschätzen sowie den Patienten diesbezüglich zu beraten [2]. Der Verzicht auf eine Diagnostik kann einerseits schwere Reaktionen bei erneuter Exposition zur Folge haben, andererseits zu einer ungerechtfertigten Einschränkung der Therapiemöglichkeiten führen.

Die Arbeitsgruppe „Arzneimittelallergie“ wurde von der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) beauftragt, die bisherige Fassung der Leitlinie [1] zu aktualisieren. K. Brockow, B. Przybilla und H. Merk haben nach konstituierenden Treffen am 11. Oktober 2012 und 05. September 2013 durch Aktualisierung und Überarbeitung der bestehenden Leitlinie zunächst eine Vorversion erstellt [2]. Zusammen mit Experten anderer Fachgesellschaften und Institutionen, die maßgeblich an der allergologischen Versorgung von Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel beteiligt sind, wurden Empfehlungen erarbeitet, die auf Literaturrecherchen, Bewertung von Erfahrungen der Teilnehmer

sowie auf theoretischen Überlegungen beruhen. In einer Konsensuskonferenz am 15. April 2014 wurde jede Empfehlung im Rahmen einer strukturierten Konsensfindung unter neutraler Moderation diskutiert und abgestimmt, um offene Entscheidungsprobleme zu lösen und eine abschließende Bewertung der Empfehlungen abzugeben.

Diese Leitlinie richtet sich an alle Ärzte sowie andere im Medizinbereich tätige Personen, die mit der Diagnostik bei und Beratung von Patienten jeder Altersstufe mit Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel befasst sind. Es werden die allgemeinen Grundlagen zur Aufklärung von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel dargelegt. Auf Details zu den Diagnostikverfahren bzw. zu spezifischen Vorgehensweisen bei Überempfindlichkeitsreaktionen auf einzelne Arzneimittel oder Arzneimittelgruppen sowie auf bestimmte seltenere, durch Arzneimittelüberempfindlichkeiten ausgelöste Krankheitsbilder wird in dieser Leitlinie nicht eingegangen. Wird in dieser Leitlinie der Knappheit halber die männliche Form des Patienten verwendet, so sind sowohl das männliche als auch das weibliche Geschlecht gemeint.

**Definition und Klassifikation**

Definitionen zur Klassifikation von Arzneimittelreaktionen werden in **Tab. 1** angegeben [1]. Eine allergologische Diagnostik ist nur bei allergischen oder nicht allergischen Überempfindlichkeitsreaktionen sinnvoll, nicht jedoch bei den pharmakologisch-toxischen Arzneimittelnebenwirkungen oder toxischen Effekten.

Eine klinische Zuordnung anhand von Morphologie, Chronologie und Zeitablauf ist für die weitere Diagnostikplanung hilfreich und unterscheidet aufgrund des Zeitablaufs von Überempfindlichkeitsreaktionen (**Tab. 2**) [1, 3].

**Diagnostik**

Die Diagnostik soll in der Hand eines allergologisch erfahrenen Arztes oder allergologischen Zentrums liegen. Kenntnisse über häufige medikamentöse Auslöser spezifischer Überempfindlichkeitsreaktionen sind für die Planung der Diagnostik notwendig, um die Wahrscheinlichkeit abschätzen zu können, mit der ein Arzneimittel für eine Reaktion ursächlich ist. Zur Erkennung der Auslöser von Überempfindlichkeitsreaktionen stehen Anamnese, Haut-, In-vitro- und Provokationstests zur Verfügung. Von größter Bedeutung ist die exakte Beschreibung und Einstufung der ursprünglichen Reaktion. Das diagnostische Vorgehen hat die Umstände des Einzelfalls und die diagnostischen Möglichkeiten zu berücksichtigen (**Abb. 1**) [4].

Eine allergologische Klärung möglichst innerhalb von vier Wochen bis sechs Monaten nach Abheilung

**Tab. 2: Zeitintervall, Klinik und Pathomechanismus – drei Ebenen zur Einteilung einer Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktion**

<b>1. zeitliche Reaktionsintervalle</b>	a) bei bereits überempfindlichen Patienten	
	→ Sofortreaktion („immediate“)	sofort bis 60 Minuten
	→ verzögerte Reaktion („non-immediate“)	> 1 Stunde bis mehrere Wochen
	b) bei Neusensibilisierung unter Therapie	
	→ typische Sensibilisierungslatenz	5–10 Tage
<b>2. klinische Manifestationen</b>	a) sofortypähnliche Symptome: zum Beispiel Flush, Urtikaria, Angioödem, Bronchospasmus, Anaphylaxie	
	b) spättypähnliche Symptome: makulopapulöse Arzneimittellexantheme, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), „severe cutaneous adverse reaction“: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), „drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms“ (DRESS)	
	c) spezielle Symptome: zum Beispiel Hepatitis, Zytopenien, Autoimmunkrankheiten (z. B. Lupus erythematodes, Ig-A-Dermatose)	
<b>3. Pathomechanismen</b>	a) immunologische Überempfindlichkeitsreaktion: Soforttyp (Typ I nach Coombs u. Gell, zumeist IgE-vermittelt): typische Manifestation Soforttypsymptome	Reaktionszeit: 0–6 Stunden (selten bis 12 Stunden)
	b) nichtimmunologische Überempfindlichkeitsreaktion: typische Manifestation Soforttypsymptome	Reaktionszeit: 0–6 Stunden (selten bis 12 Stunden)
	c) immunologische Überempfindlichkeitsreaktion: Spättyp (Typ IV nach Coombs u. Gell, T-Zell-vermittelt): typische Manifestation Spättypsymptome	Reaktionszeit: 24–72 Stunden (selten Beginn ab 6 Stunden)
	d) andere immunologische Überempfindlichkeitsreaktionen (Typ II, Typ III nach Coombs u. Gell, IgG-, IgA- oder IgM-vermittelt): Zytopenien, Serumkrankheit, Vasculitis allergica	Reaktionszeit: ab 24 Stunden
	e) bei Neusensibilisierung unter Therapie	typische Sensibilisierungslatenz 5–10 Tage bei Typ I–IV, selten länger, Wochen bis Monate z. B. bei SJS/TEN, DRESS, Autoimmunkrankheiten (zum Beispiel Lupus erythematodes)

der Symptome ist anzustreben. Es gibt Hinweise, dass der Nachweis einer Überempfindlichkeit mehrere Jahre nach der Reaktion seltener gelingt [5, 6]. Eine allergologische Diagnostik bei Patienten ohne Vorgeschichte einer Arzneimittelüberempfindlichkeit (eine „prophetische Testung“) ist nicht sinnvoll [7].

### Anamnese und Befund

Die Aufklärungsrate ist höher, wenn Patienten bereits in der akuten Phase einer Reaktion gesehen werden, da dann Differenzialdiagnosen abgegrenzt, das klinische Bild eingeordnet und der Ablauf der Symptome im Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme zuverlässig interpretiert werden können. Bei Gabe mehrerer Arzneimittel ist die Erstellung eines Zeitstrahldiagramms empfehlenswert. Typische Zeitintervalle zwischen erster Arzneimittelaufnahme und Auftreten von Symptomen sind in **Tab. 3** dargestellt. Die Angaben des Patien-

ten und alle verfügbaren ärztlichen Aufzeichnungen, die die Reaktion betreffen (beispielsweise Arztbrief, Krankenblatt, Narkoseprotokoll), sind heranzuziehen, aber manchmal unzuverlässig. Ein standardisierter Fragebogen zur Erfassung der relevanten Informationen steht zur Verfügung [8, 9]. Der Testplan wird aufgrund aller vorliegenden Informationen erstellt.

Hierzu sollten folgenden Daten dokumentiert werden:

#### A. Klinische Manifestation:

- Dokumentation der klinischen Manifestationen und/oder beteiligten Organsysteme: zum Beispiel Haut, Atemwege, kardiovaskuläre Reaktionen, gastrointestinale Reaktionen, Leber, Niere,
- exakte Beschreibung des klinisch-morphologischen Befundes (besonders bei Hautmanifestationen/Schleimhautreaktionen), zusätzlich Fotodokumentation,

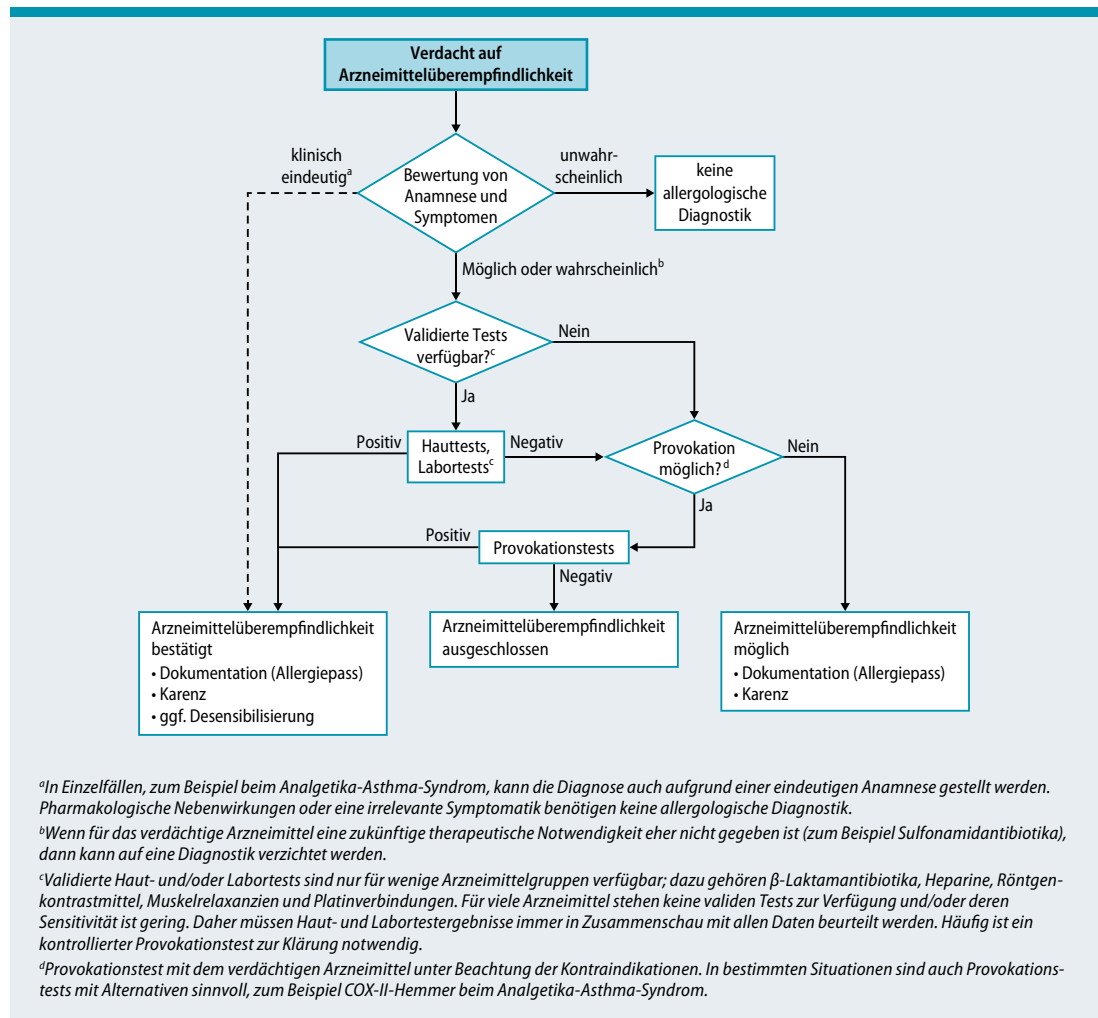


Abb. 1: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Arzneimittelüberempfindlichkeit

- Allgemeinsymptome: Fieber, Abgeschlagenheit,
- Verlauf der Reaktion (Beginn der Reaktion im zeitlichen Zusammenhang mit der Arzneimittelgabe, Dauer der Reaktion, morphologischer Wandel der Reaktion),
- Laborbefunde (zum Beispiel Blutbildveränderungen wie Eosinophilie, Neutrophilie, Thrombozytopenie; Leber- und Nierenwerte; Serumtryptasekonzentration),
- gegebenenfalls histologische Befunde (besonders bei Hautmanifestationen).

**B. Weitere Umstände der Reaktion:**

- akute Erkrankungen zum Zeitpunkt der Reaktion (zum Beispiel interkurrente Infektionen),
- Aufenthaltsort und Tätigkeit,
- Kofaktoren für allergische Reaktionen: Stress, Anstrengung, Nahrungsaufnahme, Alkoholzufuhr, Ultraviolett(UV)-Exposition.

**C. Dokumentation der im zeitlichen Zusammenhang mit der Reaktion angewandten Arzneimittel:**

- Indikation der Arzneimittelanwendung,
- Handelsnamen (am besten mit Chargen-Nr., Asservate vorhanden?),
- Anwendungsform,
- Inhaltsstoffe (Wirk-/Hilfsstoffe),
- Dauer der Anwendung,
- Dosierung,
- Verträglichkeit bei früherer oder erneuter Anwendung.

**D. Allgemeine Anamnese und Befunde:**

- Basisdaten (Geschlecht, Alter, Beruf),
- bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen (Allergiepass),
- ähnliche Reaktionen ohne Arzneimittelanwendung (zum Beispiel Naturlatexallergie),
- atopische Erkrankungen, Nahrungsmittelallergie/-intoleranzen,



**Tab. 3: Typische Zeitintervalle zwischen erster Arzneimittelzufuhr und erstmaligem Auftreten von Symptomen**

Überempfindlichkeitsreaktion	Zeitintervall
Urtikaria, Asthma, Anaphylaxie	typisch bis 1 Stunde, selten bis 12 Stunden nach Exposition
Makulopapulöses Arzneimittelexanthem	4–14 Tage nach Beginn der Zufuhr <sup>a</sup>
AGEP	1–12 Tage nach Beginn der Zufuhr <sup>b</sup>
SJS/TEN	4–28 Tage nach Beginn der Zufuhr <sup>c</sup>
DRESS	2–8 Wochen nach Beginn der Zufuhr

AGEP, akute generalisierte exanthematische Pustulose; SJS, Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: toxische epidermale Nekrolyse; DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms.

<sup>a</sup>Bei Wiederholungsreaktionen typischerweise Zeitintervall im Vergleich zur Erstreaktion verkürzt. Bei makulopapulösem Arzneimittelexanthem typischerweise Reaktion nach ein bis vier Tagen, bei AGEP, SJS, TEN, DRESS typisches Zeitintervall nach Wiederholungsreaktionen nicht untersucht;

<sup>b</sup>bei Antibiotika zumeist ein bis zwei Tage, bei anderen Medikamenten oft sieben bis zwölf Tage; <sup>c</sup>bei Allopurinol manchmal länger.

- prädisponierende Erkrankungen [zum Beispiel Asthma bronchiale, Polyposis nasi, chronische Urtikaria, Mastozytose, Infektionen, zum Beispiel humanes Immundefizienzvirus (HIV), Epstein-Barr-Virus (EBV)],
- sonstige relevante frühere oder aktuelle Erkrankungen (unter anderem somatoforme oder psychische Erkrankungen),
- Noxen: Nikotin, Alkohol, Drogen,
- derzeitige Medikamenteneinnahme.

#### E. Chronologie der UAW:

- zeitlicher Ablauf in Bezug zur Arzneimittelanwendung,
- erstes Auftreten,
- Verlauf und Abheilung,
- Therapiemaßnahmen und Ansprechen in Bezug auf Verlauf.

#### F. Diagnose und pathophysiologische Klassifikation der klinischen Reaktion unter Einbezug von (s. Tab. 1):

- Morphologie und Symptomen,
- zeitlichem Ablauf.

*Anmerkung:* Bei mehrfachen Reaktionen sind die Angaben für jede einzelne Reaktion erforderlich.

#### Hauttests

Hauttests erfolgen bei Überempfindlichkeitsreaktionen mit Symptomen allergischer Reaktionen, um eine Sensibilisierung zu erfassen [10, 11]. Es gibt bisher keinen einheitlichen Standard für die Hauttestung mit Arzneistoffen. Es werden die Methoden des European Network on Drug Allergy (ENDA) empfohlen, die zurzeit in Studien überprüft werden [11]. In Situationen, in denen ein Provokationstest nicht realisierbar ist, zum Beispiel bei Testung mit Muskelrelaxanzien, besitzt der Hauttest eine beson-

dere Bedeutung in der allergologischen Diagnostik [12, 13].

Diagnostisch weiterführende Hauttestreaktionen treten allerdings nur bei einem Teil der Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen auf. Testsubstanzen in hohen Konzentrationen können auch bei Gesunden zu Reaktionen führen. Es müssen nicht-irritative Testkonzentrationen verwendet werden. Die optimalen Testkonzentrationen sind für viele Arzneimittel aber nicht bekannt. Empfehlungen für eine Reihe von Arzneimitteln wurden kürzlich ausgearbeitet, Beispiele sind in **Tab. 4** aufgeführt [14]. Eine Naturgummilatexallergie sollte gegebenenfalls ausgeschlossen werden.

In sehr seltenen Fällen kann es durch einen Hauttest mit dem Auslöser einer Überempfindlichkeitsreaktion zum Auftreten systemischer, manchmal lebensbedrohlicher Reaktionen kommen. Der durchführende Arzt und das pflegerische Personal müssen daher auf entsprechende Notfallsituationen organisatorisch vorbereitet sein [11, 15, 16, 17].

Eine De-novo-Sensibilisierung durch einen Hauttest ist möglich, das Risiko hängt von der getesteten Substanz, der Konzentration und der Testmethode ab. Intradermaltests und Epikutantests sollen daher nur mit dem vermutlich reaktionsauslösenden Arzneistoff oder zu verwendenden Alternativen erfolgen.

Hauttests mit nichtstandardisiertem Material erfordern eine besonders strenge Indikationsstellung. Tests mit stufenweise ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanz (Schwellentests, z. B. 1:1000, 1:100, 1:10) können das Risiko einer schweren allergischen Reaktion im Rahmen der kutanen Testung vermindern.

#### Testmaterial

- Verwendete Arzneizubereitungen, Wirkstoffe, Hilfsstoffe,

Tab. 4: Nicht irritative Hauttestkonzentrationen häufig getesteter Arzneimittel [14]

Arzneimittel oder -klasse	Pricktest	Intradermaltest <sup>h</sup>	Epikutantest
<b>β-Laktamantibiotika</b>			
Penicilloyl-Poly-L-Lysin	5×10 <sup>-5</sup> mM	5×10 <sup>-5</sup> mM	NA
„Minor determinant mixture“	2×10 <sup>-2</sup> mM	2×10 <sup>-2</sup> mM	NA
Benzylpenicillin	10.000 UI/ml	10.000 UI/ml	5 %
Amoxicillin	20 mg/ml	20 mg/ml	5 %
Ampicillin	20 mg/ml	20 mg/ml	5 %
Cephalosporine	2 mg/ml	2 mg/ml	5 %
<b>Antikoagulanzen</b>			
Heparine <sup>a</sup>	unverdünnt <sup>h</sup>	1/10 verdünnt	unverdünnt <sup>h</sup>
Heparinoide <sup>b</sup>	unverdünnt <sup>h</sup>	1/10 verdünnt	unverdünnt <sup>h</sup>
<b>Platinumsalze</b>			
Carboplatin	10 mg/ml	1 mg/ml	NA
Oxaliplatin	1 mg/ml	0,1 mg/ml	NA
Cisplatin	1 mg/ml	0,1 mg/ml	NA
<b>NSAR</b>			
Pyrazolone <sup>c</sup>	Suspension <sup>i</sup>	0,1–1 mg/ml	10 %
Coxibe <sup>d</sup>	Suspension <sup>i</sup>	NA	10 %
andere NSAR <sup>e</sup>	Suspension <sup>i</sup>	0,1–1 mg/ml	10 %
<b>Biologika</b>			
Adalimumab	50 mg/ml	50 mg/ml	unverdünnt <sup>h</sup>
Etanercept	25 mg/ml	5 mg/ml	NA
Infliximab	10 mg/ml	10 mg/ml	NA
Omalizumab	1,25 µg/ml	1,25 µg/ml	NA
<b>Andere</b>			
Lokalanästhetika	unverdünnt <sup>h</sup>	1/10 verdünnt	unverdünnt <sup>h</sup>
Röntgenkontrastmittel	unverdünnt <sup>h</sup>	1/10 verdünnt	unverdünnt <sup>h</sup>
Gadoliniumchelate	unverdünnt <sup>h</sup>	1/10 verdünnt	NA
Patentblau	unverdünnt	1/10 verdünnt	NA
Methylenblau	unverdünnt	1/100 verdünnt	NA
Fluorescein	unverdünnt <sup>h</sup>	1/10 verdünnt	Unverdünnt <sup>h</sup>
Protonenpumpeninhibitoren <sup>f</sup>	unverdünnt <sup>i</sup>	40 mg/ml	10 %
Antikonvulsiva <sup>g</sup>	NA	NA	10 %
Chlorhexidindigluconat	5 mg/ml	0,002 mg/ml	1 %

NA, nicht anwendbar oder keine Konzentration empfohlen; NSAR, nichtsteroidales Antirheumatikum

<sup>a</sup>Heparine: unfraktioniertes Heparin, Nadroparin, Dalteparin, Enoxaparin; Testung kontraindiziert bei heparininduzierter Thrombozytopenie; <sup>b</sup>Heparinoide: Danaparoid, Fondaparinux; <sup>c</sup>Pyrazolone: Metamizol, Propyphenazon, Aminopyrin, Phenazon, Phenylbutazon; <sup>d</sup>Coxibe: Celecoxib, Etoricoxib, Valdecoxib; <sup>e</sup>andere NSAR: z. B. Aspirin, Ibuprofen, Naproxen, Indomethacin, Diclofenac, Fenopfen, Meloxicam, Mefenaminsäure, Nimesulid; <sup>f</sup>für Lasoprazol und Rabeprazol keine intravenöse Lösung für Intradermaltest, nur Pricktest; <sup>g</sup>bei schweren Reaktionen zuerst Testung mit 1 %; <sup>h</sup>Verwendung der kommerziell erhältlichen Lösung zur intravenösen Infusion oder subkutanen Injektion; <sup>i</sup>Zermörserung der Tablette und Anfertigung einer Suspension mit physiologischer Kochsalzlösung.

- positive und negative Kontrollen in Abhängigkeit vom Testverfahren,
- geeignete Testkonzentration zur Vermeidung irritativer/toxischer oder pharmakologischer Reaktionen (zum Beispiel auf Morphinderivate, Gyrasehemmer) oder falsch-negativen Testausfalls (gegebenenfalls Schwellentest),
- hauttestgeeignete Aufbereitung des Materials.

### Testablauf

- Ausreichendes Intervall zur Arzneimittelreaktion und zu antiallergischer Medikation,
- bei Risiko des Tests zur Auslösung einer systemischen Reaktion adäquate ärztliche Überwachung des Patienten über einen ausreichenden Zeitraum, gegebenenfalls Schwellentest mit verdünnten Lösungen,
- Reihenfolge der Testverfahren: Prick-Test vor Intradermaltest; Epikutantest (gegebenenfalls offen vor geschlossen vor Abrissepikutantest); bei Verdacht auf photoinduzierte Reaktionen zusätzliche Tests in Kombination mit UV-Bestrahlung (zum Beispiel Photopatchtest),
- bei Kindern, insbesondere Säuglingen und Kleinkindern sollten schmerzhafte Intradermaltests zurückhaltend eingesetzt werden,
- Wahl des zeitlichen Ablaufs (simultane oder konsekutive Diagnostik verschiedener Substanzen oder Substanzkonzentrationen) entsprechend dem vermuteten Pathomechanismus, der Schwere der Reaktion und dem Risiko der gewählten Hauttestmethodik,
- Ablesung der Testreaktion bei Prick- bzw. Intradermaltest typischerweise nach 15 bis 20 Minuten, beim Epikutantest nach 24 bzw. 48 und 72 Stunden. Bei Exanthenen sollte bei Prick- und Intradermaltest auch eine Spätablesung nach 24 und 48 (oder 48 und 72) Stunden erfolgen (Beispiel: Abklärung eines Amoxicillinexanthenes). Bei anaphylaktischen Symptomen und höherem Testrisiko kann ein offener Epikutantest mit Frühablesung nach 20 bis 30 Minuten durchgeführt werden (Beispiel: Abklärung einer Anaphylaxie nach topischer Applikation von Bacitracin). Weitere Ablesezeitpunkte können sinnvoll sein, zum Beispiel Epikutantestablesung nach sieben Tagen bei Glukokortikoidallergie.

*Anmerkung:* Hauttestreaktionen können auch zu anderen Zeitpunkten auftreten, manchmal auch erst nach mehr als einer (■11) Woche. Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass er sich dann umgehend vorstellen soll.

### Bewertung

- Ablesung entsprechend den Kriterien des angewandten Testverfahrens und Dokumentation morphologischer Besonderheiten,

- bei Reaktionen auf Arzneizubereitungen weitere Austestung der einzelnen Inhaltsstoffe soweit verfügbar,
- bei Hauttestreaktion soweit möglich unspezifische Reaktion ausschließen,
- nur bei Verwendung nicht irritativer Testkonzentrationen ist durch „positive“ Hauttests in Zusammenschau mit der Anamnese manchmal die definitive Diagnose einer individuellen Allergie möglich (zum Beispiel bei  $\beta$ -Laktamantibiotika oder Heparinallergie). In allen anderen Fällen sind weitere Untersuchungen (In-vitro-Tests, Provokationstests) nötig.

### In-vitro-Untersuchungen

Laboruntersuchungen können insbesondere bei negativen Hauttests sowie bei schweren lebensbedrohlichen Reaktionen hilfreich sein, vor allem in Situationen, in denen kein Provokationstest durchgeführt werden kann beziehungsweise der Hauttest selber eine mögliche Gefährdung ist, wie zum Beispiel bei anaphylaktischen Reaktionen auf  $\beta$ -Laktamantibiotika [18, 19].

### In-vitro-Diagnostik mit Arzneistoffen

Tests zur Messung spezifischer IgE-Antikörper auf verschiedene Arzneimittel werden angeboten (**Tab. 5**). Zelluläre Tests sind in manchen Fällen hilfreich, stehen allerdings nur in einigen Zentren zur Verfügung und können im frühen Kindesalter zu Problemen aufgrund höherer abnehmender Blutmengen führen [20, 21].

- Validierte Tests zum Nachweis spezifischer Immunglobulin-E(sIgE)-Antikörper im Serum sind nur für wenige Arzneistoffe (**Tab. 5**, vor allem  $\beta$ -Laktamantibiotika) verfügbar, ansonsten keine standardisierten und evaluierten In-vitro-Verfahren.
- Andere immunologische Labormethoden (zum Beispiel Basophilen-Histamin-Freisetzungstest, Basophilenaktivierungstest, Leukotrienfreisetzungstest [„cellular antigen stimulation test“, CAST], Lymphozytentransformationstest, Lymphozytenaktivierungstest, ELISpot-Test [„enzyme linked immuno spot assay“]) können in ausgewählten Fällen für die klinische Diagnostik hilfreich sein, sollten aber nicht regelhaft in der klinischen Routine eingesetzt werden, auch da die Standardisierung nicht gewährleistet ist.
- Ein sicherer Nachweis oder Ausschluss einer Arzneimittelüberempfindlichkeit allein auf Basis von In-vitro-Tests ist nicht möglich. Die Interpretation der Ergebnisse von In-vitro-Tests ist nur im Zusammenhang mit Anamnese/klinischer Manifestation und ggf. In-vivo-Tests möglich.



**Tab. 5: Auswahl kommerzieller Tests eines Herstellers zur Bestimmung spezifischer Immunglobulin-E(IgE)-Antikörper auf Arzneimittel im Serum\***

Adrenokortikotropes Hormon (ACTH) <sup>d</sup>
Amoxicilloyl <sup>a</sup>
Ampicilloyl <sup>a</sup>
Cefaclor <sup>b</sup>
Chlorhexidin <sup>b</sup>
Chymopapain <sup>b</sup>
Gelatine (Rind) <sup>a</sup>
Galactose- $\alpha$ -1,3-Galactose ( $\alpha$ -Gal) <sup>c, e</sup>
Insulin (Rind) <sup>b</sup>
Insulin (human) <sup>a</sup>
Insulin (Schwein) <sup>b</sup>
Morphin <sup>b</sup>
Penicilloyl G <sup>a</sup>
Penicilloyl V <sup>a</sup>
Pholcodin <sup>b</sup>
Protamin <sup>d</sup>
Suxamethonium (Succinylcholin) <sup>b</sup>
Tetanustoxoid <sup>d</sup>

\*Bei der Bestimmung von IgE auf Arzneimittel ist auf die Validierung der Testmethoden zu achten. Die CE-Zertifizierung setzt mindestens fünf, die US-Food-and-Drug-Administration (FDA)-Registrierung mindestens 30 positive Patientenserien voraus sowie Studien zur Stabilität und Reproduzierbarkeit. Sind diese Kriterien nicht erfüllt, werden Testreagenzien gegebenenfalls für Forschungszwecke angeboten. Hier sollte besonders auf die Qualität der hinterlegten Literatur geachtet werden. In der Routinediagnostik sollten keine Bestimmungen von IgE gegen Substanzen erfolgen, für die bisher keine IgE-vermittelten allergischen Reaktionen beschrieben wurden.

<sup>a</sup>CE-zertifiziert und FDA-registriert; <sup>b</sup>CE-zertifiziert; <sup>c</sup>CE-Zertifizierung in Vorbereitung; <sup>d</sup>nur für Forschungszwecke; <sup>e</sup> $\alpha$ -Gal, hierbei handelt es sich um ein IgE-reaktives Zuckerepitop, das für anaphylaktische Reaktionen auf Cetuximab und gelatinehaltige Infusionslösungen verantwortlich gemacht wird.

### Weitere In-vitro-Untersuchungen

- Bei entsprechender klinischer Symptomatik Bestimmung arzneimittelmetabolisierender Enzyme zur Erfassung von metabolischen Störungen, die mit einer Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Arzneimitteln einhergehen (zum Beispiel Dihydropyrimidindehydrogenase [Methotrexat], Thiopurin-S-Methyltransferase [Azathioprin]),
- gegebenenfalls pharmakogenetische Untersuchungen, zum Beispiel HLA (humanes Leukozytenantigen)-Status bei Gabe von Abacavir bei Kaukasiern (B\*5701) oder bei Gabe von Carbamazepin bei Asiaten (B\*1502),
- gegebenenfalls Nachweis von Mastzellmediatoren (insbesondere Tryptase) zur Bestätigung einer Anaphylaxie möglichst etwa ein bis zwei Stunden nach Beginn einer Reaktion sowie im Vergleich zum Basistryptasewert (nach zwei bis drei Tagen).

### Provokationstests

- Provokationstests sind angezeigt, wenn der Auslöser einer Arzneimittelüberempfindlichkeit durch Anamnese, Hauttest und In-vitro-Untersuchungen nicht mit hinreichender Sicherheit identifiziert werden kann und wenn der Nutzen des Informationsgewinns das Risiko übersteigt [22]. Dies ist häufig der Fall. Vor allem bei vermuteten Reaktionen auf Substanzen unentbehrlicher oder nicht dauerhaft meidbarer Pharmakagruppen (zum Beispiel Analgetika, Antibiotika, Lokalanästhetika) dienen Provokationstests auch der Identifizierung von vertragenen Arzneimitteln (Ausweichpräparate bei Risiko von Kreuzreaktionen auf Arzneimittel) [23]. Indikationen zur Medikamentenprovokationstestung sind [22]:
- Ausschluss einer Überempfindlichkeit bei unklarer Anamnese,
  - Bestätigung der Diagnose bei verdächtiger Anamnese mit negativer, nicht überzeugender oder

nicht zur Verfügung stehender sonstiger allergologischer Diagnostik,

- Ausschluss einer Kreuzreaktivität bei verwandten Arzneimitteln.

Der Patient soll über das Ziel der Diagnostik, das Risiko, Alternativen und das Testvorgehen einschließlich Placeboanwendung aufgeklärt werden. Das Einverständnis sollte schriftlich erklärt werden.

Eine ärztlich beaufsichtigte Nachbeobachtungszeit, auch mit der Möglichkeit einer zeitnahen intensivmedizinischen Versorgung, soll nach Provokation so lange aufrecht erhalten werden, wie mit schweren Reaktionen (zum Beispiel Anaphylaxie) gerechnet werden muss. Daher sollten Provokationstests, bei denen mit systemischen Reaktionen zu rechnen ist, unter stationären Bedingungen mit Verfügbarkeit unmittelbarer Notfallversorgung (erfahrenes ärztliches und pflegerisches Personal, geeignete medikamentöse und apparative Ausrüstung) durchgeführt werden. Die Festlegung des Prozedere der Arzneimittelprovokationstestung muss immer eine individuelle ärztliche Entscheidung bleiben, bei der zahlreiche individuelle Faktoren (zum Beispiel Art des Arzneistoffs, geschätzte Wahrscheinlichkeit einer Reaktion, erwartete Schwere der Reaktion, Erwartungshaltung/Angst des zu Provozierenden) zu berücksichtigen sind.

Grundlage von Provokationstests ist es, die Testsubstanzen in der Form zu applizieren, wie sie zur Überempfindlichkeitsreaktion geführt haben. Eine orale Zufuhr kann mit geeigneten Substanzen auch bei anderen ursprünglichen Zufuhrwegen (zum Beispiel i.m., i.v., rektal) versucht werden. Bei einigen Reaktionsformen ist ein örtlicher Test am Reaktionsort im Sinn eines „lokalisierten Provokationstests“ möglich (zum Beispiel bei fixem Arzneixanthem der Epikutantest in loco). Grundsätzlich sollten die stationär durchgeführten Provokationstests mit Placebotests kontrolliert werden, da eine hohe Zahl von Reaktionen auch bei Placebotests zu beobachten ist.

#### Testmaterial

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

*Anmerkung:* Bei Klärung von Reaktionen auf manche Arzneimittel (zum Beispiel nicht steroidale Antirheumatika [NSAR]) ist es zweckmäßig, bei Provokationstests Ausweichsubstanzen bzw. -präparate mitzutesten.

#### Testablauf

- Ausreichendes Intervall zur Arzneimittelreaktion und 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 (zum Beispiel Narkotika, Antidiabetika, Neuroleptika, Heparine) und der jeweiligen Höchstdosen sowie einer gegebenenfalls veränderten Pharmakokinetik auf Seiten des Patienten (zum Beispiel Leber-, Nierenfunktionsstörungen),

- Applikation der Arzneimittel bei systemischer Gabe in steigender Dosis (zum Beispiel [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 Minuten bis zwei Tage), gegebenenfalls zusätzlich weitere Applikation in therapeutischer Tagesdosis für einige Tage (zum Beispiel bei Arzneixanthemen); bei ekzematösen Reaktionen auf Externa „Gebrauchstest“ ohne Dosisstufen möglich,

- bei Verdacht auf Reaktion durch Kombination von Auslösern (zum Beispiel anstrengungsinduzierte Anaphylaxie) Koexposition gegenüber dem Kostimulus,

- einfachblinde (doppelblinde) Tests mit geeigneten Placebokontrollen.

- Die Ergebnisse nichtverblindeter Provokationstests können nur bei negativem Testausgang oder eindeutiger klinischer Symptomatik diagnostisch verwertet werden.

- Die Placebokontrollen müssen genauso wie die Verumkontrollen in mehrfachen Dosierungen erfolgen (Beispiel s. **Tab. 5**).

- Behandlung auftretender gefährdender Testreaktionen,

*Anmerkung:* Medikamente und sonstige Ausrüstung zur Notfalltherapie müssen verfügbar sein, das Personal muss mit der Behandlung akuter Notfälle vertraut sein.

- zwischen Testreaktionen und Folgetests ausreichend langes Intervall (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Blut-

**Tab. 6: Reverser Placeboprovokationstest (nach J. Ring et al. [16])**

Vorgehen: Testung von	Patienteninformationen	Ergebnis	Weiteres Vorgehen
1. Verum	Verum	Reaktion	2.
2. Placebo	„Verum“	Reaktion	3.
3. Verum	„Kontrolle“	keine Reaktion	4.
		Reaktion	Überempfindlichkeit gegen Verum gesichert
4. Verum	Verum (nach Aufklärung über 1.–3.)	keine Reaktion	-

- druck, Atemwegspiegel, Serumtryptasespiegel),
- bei Reaktion auf ein Arzneimittel weitere Tests mit Wirkstoff und mit Hilfsstoffen, soweit verfügbar,
  - bei fehlender Reaktion auf eine von der eigenen Apotheke hergestellte Zubereitung eines als Auslöser verdächtigen Wirkstoffs Provokation mit anamnestisch angewandter Arzneizubereitung,
  - bei Reaktion auf Placebo gegebenenfalls reverser Placeboprovokationstest (**Tab. 6**).

*Anmerkung:* Ein negativer Provokationstest schließt eine Überempfindlichkeit nicht sicher aus. Insbesondere ein Einfluss der ursprünglich behandelten Erkrankung (zum Beispiel Viruserkrankungen), Arzneimittelinteraktionen oder eine Abnahme der Reagibilität im Zeitverlauf können für ein „falsch-negatives“ Ergebnis verantwortlich sein. Der negative prädiktive Wert einer negativen Provokationstestung auf verschiedene Arzneimittel liegt zumeist bei > 95 % und der Schweregrad der wenigen, trotz Verträglichkeit im Provokationstest bisher berichteten Reaktionen unter erneuter Reexposition war zumeist mild [24, 25].

Bei länger zurückliegenden allergischen Reaktionen ist mit einer Abnahme des Sensibilisierungsgrads im Verlauf zu rechnen. Der Provokationstest könnte dann negativ ausfallen, aber als „Booster“ wirken. Bei längerem Intervall zur Reaktion kann daher gegebenenfalls eine Testwiederholung nach vier bis sechs Wochen erfolgen.

#### Kontraindikationen

Die im Folgenden genannten Kontraindikationen bestehen für Tests mit vermuteten Auslösern, bei anzunehmender „Kreuzreaktivität“ auch für Tests mit Ausweichpräparaten. In Einzelfällen (z. B. vermutliche 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 (zum Beispiel unkontrolliertes Asthma, Agranulozytose, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, „drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms“, Vaskulitis, Hepatopathie),
- Erkrankungen oder Medikamenteneinnahme des Patienten, die ein erhöhtes Risiko auch bei grundsätzlich beherrschbaren Reaktionen mit sich bringen (zum Beispiel Kontraindikationen bei Anaphylaxie: unter anderem schwere kardiovaskuläre Erkrankungen, schweres Asthma, Anwendung von  $\beta$ -Blockern),
- unzureichende Compliance, mangelndes Verständnis des Patienten für das Vorgehen.

#### Gesamtbeurteilung

Die abschließende Beurteilung der Befunde muss neben dem Ergebnis 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, jedoch wird die Risikoabschätzung erleichtert.

Das Ergebnis der Gesamtbeurteilung wird mit dem Patienten besprochen und dokumentiert. Vorzugsweise soll ein Allergiepäss ausgestellt werden, der ein ärztliches Dokument darstellt. In diesem werden der Reaktionstyp und die nicht vertragenen Substanzen/Präparate mit Hinweis auf mögliche Kreuzreaktionen genannt. Mögliche (getestete) Ausweichsubstanzen/-präparate und die höchste Einzel- und kumulative Dosis sollten angeführt werden (zum Beispiel „Paracetamol bis zu einer Einzeldosis von 500 mg [kumulativ 800 mg] bei oraler Provokation vertragen“). Dabei sollte erläutert werden, dass die zukünftige Verträglichkeit von Ausweichsubstanzen/-präparaten nicht mit Sicherheit gewährleistet werden kann. Auch Hinweise zu möglicher Pharmakoprophylaxe von Überempfindlichkeitsreaktionen (zum Beispiel Prämedikation

bei Gabe von Röntgenkontrastmitteln oder bei operativen Eingriffen in Allgemeinanästhesie) und zur Toleranzinduktion sollten hinzugefügt werden.

#### Verfahren zur Konsensbildung

Leitlinienkommission „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“

#### Leiter

Prof. Dr. Knut Brockow, München und Prof. Dr. Hans F. Merk, Aachen

#### Prof. Dr. Knut Brockow

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein  
Technische Universität München  
Biedersteiner Straße 29  
80802 München, Deutschland  
E-Mail: knut.brockow@lrz.tum.de

#### Interessenkonflikt

Die Angaben bezüglich potenzieller Interessenkonflikte wurden durch die Steuergruppe bewertet, dabei wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit der Autoren im Hinblick auf die Erstellung der Leitlinie beeinträchtigen könnten. Die Interessenkonflikterklärungen sind tabellarisch – neben dem Leitlinienreport – auf der entsprechenden Internetseite der AWMF zur S2k-Leitlinie zur „Arzneimitteltestung“ hinterlegt und dort abrufbar ([www.awmf.org/leitlinien/detail/II/061-021.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/061-021.html)). Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung. Der Verlag garantiert, dass die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.

#### Zitierweise

Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H, Fuchs T, Jakob T, Lange L, Pfützner W, Mockenhaupt M, Ott H, Pfaar O, Ring J, Sachs B, Sitter H, Trautmann A, Treudler R, Wedi B, Worm M, Wurpts G, Zuberbier T, Merk HF. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group, the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the German Academy of Allergology 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

DOI: 10.1007/s40629-015-0052-6

#### Literatur

- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K et al. International Consensus (ICON) on Drug Allergy. *Allergy* 2014;69:420–37
- Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ et al. Allergologische Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel. *Allergo J* 2008;17:90–4
- Bircher AJ, Scherer Hofmeier K. Drug hypersensitivity reactions: inconsistency in the use of the classification of immediate and nonimmediate reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:263–4; author reply 265–6
- Gomes E, Pichler W, Demoly P et al. The drug ambassador project: the diversity of diagnostic procedures for drug allergy around Europe. *J World Allergy Org* 2004;17:1–10
- Fernandez TD, Torres MJ, Blanca-Lopez N et al. Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins. *Allergy* 2009;64:242–8
- Brockow K, Ring J. Anaphylaxis to radiographic contrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:326–31
- Kim SH, Jo EJ, Kim MY et al. Clinical value of radiocontrast media skin tests as a prescreening and diagnostic tool in hypersensitivity reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:258–62
- Wedi B. Fragebogen Medikamentenüberempfindlichkeit. *Allergo J* 2005;14:611–7
- Demoly P, Kropp R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. EAACI interest group on drug hypersensitivity. *Allergy* 1999;54:999–1003
- Rueff F, Bergmann KC, Brockow K et al. Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen. *Allergo J* 2010;19:402–15
- Brockow K, Romano A, Blanca M et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002;57:45–51
- Mertes PM, Alla F, Trechot P et al. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:366–73
- Brockow K. Dilemmas of allergy diagnosis in perioperative anaphylaxis. *Allergy* 2014;69:1265–6
- 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;68:702–12
- Riezzo I, Bello S, Neri M et al. Ceftriaxone intradermal test-related fatal anaphylactic shock: a medico-legal nightmare. *Allergy* 2010;65:130–1
- Ring J, Beyer K, Biedermann T et al. Akuttherapie und Management der Anaphylaxie. *Allergo J Int* 2014;23:36–52
- Muraro A, Roberts G, Worm M et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026–45
- Renz H, Becker WM, Bufe A et al. In-vitro-Allergiediagnostik. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie. *Allergo J* 2002;11:492–506
- Brockow K. Arzneimittelreaktionen vom Soforttyp. Epidemiologie, Klinik, Auslöser und Management. *Hautarzt* 2014; 65:409–14
- Ebo DG, Bridts CH, Mertens CH et al. Analyzing histamine release by flow cytometry (HistaFlow): a novel instrument to study the degranulation patterns of basophils. *J Immunol Methods* 2012;375:30–8
- Porebski G, Gschwend-Zawodniak A, Pichler WJ. In vitro diagnosis of T cell-mediated drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2011;41:461–70
- Aberer W, Bircher A, Romano A et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854–63
- Kowalski ML, Asero R, Bavbek S et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013;68:1219–32
- Defrance C, Bousquet PJ, Demoly P. Evaluating the negative predictive value of provocation tests with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2011;66:1410–4
- Demoly P, Romano A, Botelho C et al. Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. *Allergy* 2010;65:327–32
- Coombs PR, Gell PG. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: *Clinical Aspects of Immunology*, ed. Gell RR. Oxford: Oxford University Press, 1968; 575–96

# CME-Fragebogen

FIN: AJ1503KT

gültig bis 20.05.2015

Teilnehmen und Punkte sammeln, können Sie

- als e.Med-Abonnent an allen Kursen der e.Akademie,
- als Abonnent einer Fachzeitschrift an den Kursen der abonnierten Zeitschrift oder
- als Leser dieses Magazins – zeitlich begrenzt – unter Verwendung der FIN.

Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme ist nur online unter [www.springermedizin.de/eAkademie](http://www.springermedizin.de/eAkademie) möglich.
- Ausführliche Erläuterungen unter [www.springermedizin.de/info-eakademie](http://www.springermedizin.de/info-eakademie)



Diese CME-Fortbildungseinheit ist von der Bayerischen Landesärztekammer mit vier Punkten in der Kategorie I zur zertifizierten Fortbildung anerkannt.

## Allergologische Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel

### Welche Definition ist falsch?

- Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW): Zumeist schädliche und unbeabsichtigte Reaktion, bei der ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung des Arzneimittels und der unerwünschten Wirkung vermutet wird.
- Nicht-immunologische Arzneimittelüberempfindlichkeit: immunologischer (allergischer) Reaktionsmechanismus ist nicht nachweisbar.
- Typ A- Arzneimittelunverträglichkeit: Krankheitserscheinungen durch arzneistofftypische dosisabhängige voraussehbare pharmakologisch-toxische Wirkung eines Arzneimittels
- Pseudoallergie: immunologische Arzneimittelüberempfindlichkeit mit untypischen Symptomen, die allergischen Erkrankungen nicht entsprechen
- Typ B- Arzneimittelunverträglichkeit: Individuelle, nicht vorhersehbare klinische Reaktion gegenüber einem Arzneimittel

### Welches Verfahren ist kein Test zur Diagnostik von Arzneimittelüberempfindlichkeiten?

- Hautpricktest
- reverser Placeboprovokationstest
- Bioresonanz-linked Immuno Assay
- spezifische Antikörperbestimmung
- Intradermaltest

### Wie sollten Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen möglichst eingeteilt werden?

- ausschließlich nach klinischer Manifestation
- nur nach zeitlichem Reaktionsintervall und klinischer Manifestation
- nur nach Pathomechanismus und durch Angabe des Namens des vermuteten Auslösers
- ausschließlich durch Angabe des Namens des vermuteten Auslösers
- nach Angabe des Namens des vermuteten Auslösers, nach klinischer Manifestation, nach zeitlichem Reaktionsintervall und nach Pathomechanismus

### Welche Aussage zum Algorithmus der Abklärung ist falsch?

- Eine Abklärung ist häufig auch bei pharmakologischen Nebenwirkungen oder untypischer Symptomatik sinnvoll.
- Nur in Einzelfällen kann die Diagnose bereits aufgrund einer eindeutigen Anamnese gestellt werden.
- Validierte Haut- und/oder Labortests sind nur für wenige Arzneimittelgruppen verfügbar.
- Häufig ist ein kontrollierter Provokationstest notwendig.
- Wenn eine Arzneimittelüberempfindlichkeit nicht mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden kann, ist eine Dokumentation (Allergiepass) und Karenz notwendig.

### Welche Angabe ist für die Anamnese bei Arzneimittelüberempfindlichkeit im Allgemeinen nicht bedeutend?

- Dokumentation der klinischen Manifestationen
- Verlauf der Reaktion
- Mögliche Kofaktoren für allergische Reaktionen
- Verträglichkeit der angewandten Arzneimittel bei früherer oder erneuter Anwendung
- Familienanamnese der Eltern für Arzneimittelüberempfindlichkeit

### Welche Aussage zu Hauttestungen ist falsch?

- Es gibt bisher weltweit keinen einheitlichen Standard für die Hauttestung mit Arzneistoffen.
- Hauttests sind sicher, weil es im Gegensatz zum Provokationstest nicht zum Auftreten lebensbedrohlicher Reaktionen kommen kann.
- Hauttests sind besonders wichtig bei Arzneimittelreaktionen, bei denen keine Provokationstestung möglich ist.
- Diagnostisch weiterführende Hauttestreaktionen treten nur bei einem Teil der Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen auf.
- Testsubstanzen in hohen Konzentrationen können auch bei Gesunden zu Reaktionen führen.



**Welche Aussage zu In-vitro-Tests in der Diagnostik von Arzneimittelüberempfindlichkeiten ist falsch?**

- Validierte Tests zum Nachweis spezifischer IgE-Antikörper im Serum sind vorwiegend für Betalaktamantibiotika verfügbar.
- Ein sicherer Nachweis einer Arzneimittelüberempfindlichkeit ist bei stark erhöhten Werten allein auf Basis von In-vitro-Tests möglich.
- Für zelluläre Test ist eine Standardisierung nicht gewährleistet.
- Vor Gabe von Abacavir ist eine Bestimmung des humanen Leukozytenantigens (HLA) zum Ausschluss von Arzneimittelüberempfindlichkeit notwendig.
- Die Messung von Mastzellmediatoren (insbesondere Tryptase) hilft bei der Bestätigung einer Anaphylaxie

**Welches ist keine Indikation zur Medikamentenprovokationstestung?**

- Ausschluss einer Überempfindlichkeit auf entbehrliche Pharmaka trotz hohem Risiko durch Testung

- Identifizierung von vertragenen Arzneimitteln (Ausweichpräparate bei Risiko von Kreuzreaktionen auf Arzneimittel)
- Ausschluss einer Überempfindlichkeit bei unklarer Anamnese
- Bestätigung der Diagnose bei verdächtiger Anamnese mit negativer, nicht überzeugender oder nicht zur Verfügung stehender sonstiger allergologischer Diagnostik
- Ausschluss einer Kreuzreaktivität bei verwandten Arzneimitteln

**Welche Aussage zur Bewertung von Tests ist falsch?**

- Die Bewertung der Ergebnisse von Provokationstests sollte möglichst anhand objektiver Parameter erfolgen:
- Nur bei Verwendung nicht irritativer Testkonzentrationen ist durch „positive“ Hauttests und Anamnese manchmal die definitive Diagnose einer individuellen Allergie möglich.
- Die Angaben des Patienten sind häufig unzuverlässig, aber ärztliche Aufzeichnungen sind immer zuverlässig.

- Ein negativer Provokationstest schließt eine Überempfindlichkeit nicht sicher aus.
- Bei Reaktionen auf Arzneizubereitungen weitere Austestung der einzelnen Inhaltsstoffe soweit verfügbar

**Welche Aussage zur Diagnostik von Arzneimittelüberempfindlichkeit ist falsch?**

- Es ist eine allergologische Klärung möglichst innerhalb von vier Wochen bis sechs Monaten nach Abheilung der Symptome anzustreben.
- Ein sicherer Ausschluss einer Überempfindlichkeit auf ein Arzneimittel ist immer möglich.
- Das Ergebnis der Testung wird mit dem Patienten besprochen und vorzugsweise in einem Allergiepass dokumentiert.
- Zur Erkennung der Auslöser von Überempfindlichkeitsreaktionen stehen Anamnese, Haut-, In-vitro- und Provokationstests zur Verfügung.
- Der Provokationstest ist der wichtigste zur Verfügung stehende Test.



Top bewertet in der e.Akademie



Allergologie

- ▶ **Hypersensitivitätsreaktionen gegen moderne Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulanzen**  
aus: Allergo Journal 2/2015  
von: K. Scherer Hofmeier, A. J. Bircher  
Zertifiziert bis: 10.03.2016 (4 CME-Punkte!)  
Medienformat: e.Tutorial
- ▶ **S3-Leitlinie Allergieprävention - Update 2014**  
aus: Allergo Journal 6/2014  
von: T. Schäfer, C.-P. Bauer, K. Beyer, A. Bufe, F. Friedrichs, et al.  
Zertifiziert bis: 01.10.2015  
Medienformat: e.Tutorial
- ▶ **Leitlinie Kontaktekzem**  
aus: Allergo Journal 4/2014  
von: J. Brasch, D. Becker, W. Aberer, A. Bircher, B. Kränke, K. Jung et al.  
Zertifiziert bis: 25.06.2015  
Medienformat: e.Tutorial

Diese Fortbildungskurse finden Sie, indem Sie den Titel in die Suche auf [www.springermedizin.de/eAkademie](http://www.springermedizin.de/eAkademie) eingeben.

Teilnahmemöglichkeit:

**Exklusiv im e.Med-Paket**

Mit e.Med können Sie diese und alle übrigen Fortbildungskurse der e.Akademie von Springer Medizin nutzen.

In der e.Akademie werden neben dem Medienformat e.CME (Beitrags-PDF plus CME-Fragebogen) zahlreiche Kurse auch als e.Tutorial angeboten. Dieses Medienformat ist speziell für die Online-Fortbildung konzipiert und didaktisch optimiert. e.Tutorials stehen ausschließlich im e.Med-Paket zur Verfügung.

Weitere Informationen zum e.Med-Paket und Gratis-Testangebot unter

[www.springermedizin.de/eMed](http://www.springermedizin.de/eMed)