

Klinik für Infektiologie und Spitalhygiene¹, Klinik für Allergologie², Universitätsspital Basel

¹Elisabeth Wehrle, ²Andreas J. Bircher

Allergien auf Beta-Laktam-Antibiotika: Wann und wie abklären?

Allergies to Betalactam-Antibiotics: When and how to Evaluate?

Zusammenfassung

Die allergologische Abklärung ist bei Verdacht auf eine Allergie auf Beta-Laktam-Antibiotika wichtig, um die Reaktion zu bestätigen und alternative Medikamente zu testen. Da jedoch alle Testmethoden der allergologischen Abklärung (Hautteste und in-vitro-Tests) eine nicht sehr hohe Sensitivität haben, ist eine vorherige umfassende Anamnese sowie die Dokumentation der Symptome und Befunde entscheidend, um eine hohe Aussagekraft der Untersuchung zu ermöglichen und die Indikation zum in vielen Fällen notwendigen Provokationstest stellen zu können. Als wesentliche Voraussetzung muss neben der Klinik der zeitliche Ablauf festgehalten werden, um zwischen einer Sofortreaktion (wenige Stunden nach Substanzeinnahme) und einer Spätreaktion (einige Tage nach Einnahme) unterscheiden zu können. Die Abklärung bis spätestens sechs Monate nach der Reaktion erhöht die Chancen einer erfolgreichen allergologischen Abklärung.

Schlüsselwörter: Allergie auf Beta-Laktame – Hauteffloreszenzen – Abklärungszeitpunkt – Hauttest – In-Vitro-Test

Einleitung

Allergische Reaktionen auf Beta-Laktam-Antibiotika gehören zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwir-

kungen (UAW) [1]. Mittlerweile geben bis zu 10% der Patienten in der Anamnese eine Penicillinallergie an [2]. Dies führt zur vermehrten Verschreibung alternativer Antibiotika, wobei diese teilweise ungeeigneter sind als die üblicherweise verwendeten Beta-Laktam-Antibiotika. Zudem kann diese Praxis zu zunehmenden Resistenzbildungen führen. Daher ist es wichtig mittels einer vertieften Anamnese eine tatsächliche Penicillinallergie zu dokumentieren, sowie den Typ der Manifestation und den Schweregrad zu erfragen. So ist bei leichtgradiger allergischer Reaktion nicht unbedingt ein kompletter Verzicht auf Beta-Laktam-Antibiotika notwendig, 3. Generations-Cephalosporine können häufig bei leichter Typ-IV-Allergie auf Penicillin verabreicht werden. Handelt es sich hingegen um eine Typ-I-Reaktion oder um schwerwiegende Symptome kann der komplette Verzicht auf diese Antibiotikaklasse indiziert sein. In allen Fällen muss unbedingt eine umfassende Dokumentation der Symptome erfolgen, sowie idealerweise innerhalb von sechs Wochen – sechs Monaten nach Abheilen der Symptome eine allergologische Abklärung stattfinden. Eine spätere Abklärung ergibt häufig falsch negative Ergebnisse.

Klinische Beispiele

Die Soforttyp-Reaktion

Ein 45-jähriger Patient ohne bekannte Allergien erlitt im Rahmen eines Arbeitsunfalles eine Handverletzung mit

beginnender Phlegmone. Die Verletzung wurde chirurgisch versorgt, zusätzlich erhielt er intravenös Augmentin® (Amoxicillin/Clavulansäure). Daraufhin zeigte er rasch eine anaphylaktische Reaktion Schweregrad III mit Pruritus, Urtikaria, Nausea und Kreislaufsymptomen. Unter intravenöser Therapie mit Antihistaminika und Kortikosteroiden waren die Beschwerden rasch rückläufig.

Im Intervall wurde eine allergologische Abklärung durchgeführt, hierbei konnte die Sensibilisierung auf Benzylpenicillin sowohl in vivo (Hauttest) als auch in vitro (spezifische IgE auf Penicillin V und Amoxicillin erhöht) nachgewiesen werden. Eine Kreuzsensibilisierung gegenüber Aztreonam, Imipenem, Cilastatin, Meropenem und Cephalosporinen zeigte sich nicht. Daher können diese Substanzen in Zukunft eingesetzt werden, dem Patienten wurde dementsprechend ein Allergiepass ausgestellt.

Die Spättyp-Reaktion

Einem 25-jährigen Patienten wurde im Rahmen einer Cholesteatom-Operation

Im Artikel verwendete Abkürzungen:

Ag	Antigen
DRESS	Drug related eosinophilia with systemic symptoms
EBV	Epstein-Barr-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
i. v.	intravenös
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

Tab. 1: Schweregradeinteilung der Anaphylaxie (mod. nach [19]).

Die Klassifizierung erfolgt nach den schwersten aufgetretenen Symptomen, keines ist obligat.

Grad	Haut	Abdomen	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf
I	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem	-	-	-
II	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem (nicht obligat)	Nausea, Krämpfe	Rhinorrhö, Heiserkeit, Dyspnoe, Arrhythmie	Tachykardie, Hypotonie
III	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem (nicht obligat)	Erbrechen, Defäkation	Larynxödem, Bronchospasmus, Zyanose	Schock
IV	Juckreiz, Flush, Urtikaria, Angioödem (nicht obligat)	Erbrechen, Defäkation	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

präoperativ Augmentin® (Amoxicillin/Clavulansäure) i.v. verabreicht. Nach drei Tagen kam es zu einem generalisierten makulopapulösen Exanthem mit zentrofazialer Gesichtsschwellung, das trotz systemischer Steroide für über eine Woche persistierte. Im Labor konnte während des Exanthems eine Neutrophilie, sowie eine passagere Eosinophilie nachgewiesen werden. Der Patient gab anschliessend an, dass er fünf Jahre zuvor im Rahmen eines Infektes der oberen Atemwege (der sich später als EBV-Primoinfekt herausstellte) mit Augmentin® behandelt worden war, worauf es nach einigen Tagen zu einem generalisierten Exanthem kam.

In der allergologischen Testung konnte im Patchtest (=Epikutantest) eine Typ-IV-Sensibilisierung auf Amoxicillin und Penicillin G nachgewiesen werden. Es wurde anschliessend ein oraler Provokationstest durchgeführt, indem die Gabe von Cefuroxim (Zinat®) keine allergische Reaktion auslöste. Somit wurde Zinat® als Alternativmedikament im Allergiepass dokumentiert. Die Sensibilisierung hat vermutlich im Rahmen der Amoxicillin-Therapie bei nachgewiesenem EBV-Infekt fünf Jahre zuvor stattgefunden, deshalb betrug die Latenz des Auftretens nur wenige Tage.

Hintergründe und Epidemiologie

Allergische Reaktionen auf Antibiotika gehören zu den häufigen unerwünschten Arzneimittelreaktionen im medizi-

nischen Alltag [1,3]. Mittlerweile geben ca. 10% der Bevölkerung eine «Penicillinallergie» an [2], die Daten schwanken insgesamt zwischen 0,6–10% [4]. Anaphylaktische Schockreaktionen treten bei 1,5–2 von 10 000 mit Penicillin behandelten Patienten auf [5]. Die Mortalität wird mit ca. 1:32 000 Dosen Penicillin angegeben. Die höchste Inzidenz liegt zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr. Aus Sorge vor schwerwiegenden allergischen (Kreuz-) Reaktionen werden in Folge bei anamnestischer Penicillinallergie häufig alle Beta-Laktam-Antibiotika gemieden (Penicilline, Penicillinderivate, Cephalosporine), und stattdessen alternative Antibiotika-Gruppen ver-

wendet (z.B. Makrolide, Chinolone oder Glykopeptide). Diese haben häufig den Nachteil, dass sie ein anderes Wirkspektrum besitzen und deswegen schlechter wirken. Zudem führt diese Praxis zu zunehmenden Resistenzbildungen [6,7]. In unklaren Situationen wird der Behandlungsbeginn gelegentlich verzögert, des Weiteren sind die alternativen Medikamente häufig deutlich teurer als die Beta-Laktame. Deshalb ist es wichtig mittels einer genauen Anamnese und Klinik zu eruieren, ob es sich tatsächlich um eine Penicillinallergie handelt und wenn ja, um welchen Typ (Sofort- vs. Spättyp) und um welchen Schweregrad (I-IV) (Tab. 1). Die genaue Bestimmung

Tab. 2: Definition der primären Hauteffloreszenzen (mod. nach [11])

Makula	↓	Flaches, 0,5–1 cm grosses Hautareal, farblich von umgebendem Gewebe abgegrenzt
Erythem	↓	Lokale Rötung der Haut, verblasst auf Druck
Erythrodermie		Generalisierte, infiltrative Rötung der Haut, kein Verblässen auf Druck
Papel	↓	Diskrete, solide erhabene Verdickung der Haut, <0,5 cm Ø
Nodulus	↓	Dermale oder subkutane feste rundliche Verdickung der Haut >0,5 cm Ø
Tumor		Gutartige oder bösartige Gewebeproliferation
Urtikaria	↓	Transientes oberflächliches Ödem, von einem Erythem umgeben
Angioödem (Quincke Ödem)	↓	Dermale, subkutane oder submuköse Schwellung, verursacht durch interstitielle Flüssigkeit
Vesikel/Bullae	↓	Mit Flüssigkeit gefüllte Blase (klar, serös oder blutig) Vesikel >0,5 cm Ø, Bullae: >1,0 cm Ø
Pusteln	↓	Mit Pus gefüllter Hohlraum
Plaques	↓	Diskrete, solide Erhabenheit >0,5–1,0 cm Ø
Lichenifikation		Flächenhafte Verdickung der Haut mit akzentuierter Felderzeichnung
Sklerosierung (Ø = Durchmesser)	↓	Umschriebene oder diffuse Induration der Dermis



Abb. 1: Urtikaria mit umgebenden Erythem.



Abb. 2: Makulopapulöses Exanthem.

des pathophysiologischen Typs ist entscheidend, um das Risiko von Kreuzreaktionen abschätzen zu können. Bei schweren allergischen Reaktionen muss unbedingt auf strukturähnliche Präparate verzichtet werden, bis eine allergologische Abklärung erfolgt ist und alternative Präparate getestet wurden.

Praktisches Vorgehen

Die Anamnese

Wie bereits beschrieben, ist die genaue Anamnese für eine anschließende Allergiediagnostik von entscheidender Bedeutung. Grund- und Begleiterkrankungen müssen erfasst werden. Es gibt z. B. genetische Polymorphismen im HLA (*human leukocyte antigen*), oder auch virale Infekte wie HIV und das Epstein-Barr-Virus (EBV), die mit einem erhöhten Risiko für immunologische Reaktionen auf Medikamente verbunden sind



Abb. 3: Papeln.



Abb. 4: Pustulose.



Abb. 5: Bullöse Läsionen (SJS/TEN).

[8]. Allerdings handelt es sich bei einem Amoxicillinexanthem im Rahmen einer EBV-Infektion nicht zwingend um eine allergische Reaktion auf Amoxicillin. In bis zu 90% der Fälle kommt es bei Einnahme von Amoxicillin im Rahmen eines EBV-Infektes zu einem typischen Arzneimittellexanthem, wobei eine transiente Immunostimulation im Rahmen des Infektes als Ursache vermutet wird [9]. Die nächste Amoxicillingabe ausserhalb des EBV-Infektes geht dann häufig ohne Symptome vonstatten. In manchen Fällen kann es dennoch zu einer Sensibilisierung gekommen sein, wie unser zweites klinisches Beispiel zeigt. Zusätzlich ist es wichtig, alle weiteren Medikamente und deren genaue Einnahmezeitpunkte zu erfragen. So kann zwischen den Reaktionstypen differenziert wer-

Tab. 3: Alarmzeichen bei Typ-I-Reaktion [20]

- Flush (v. a. Gesicht und Halsbereich) häufig zusätzlich Konjunktivitis und/oder Rhinitis
- Schwere Dyspnoe/Bronchospasmus
- Hypotonie
- Ausgeprägter Pruritus (v. a. palmoplantar und Kopfhaut)
- Angioödem (v. a. orale Mukosa, Larynx und Pharynx)
- Schwere Urtikaria

den, sowie der zeitliche Ablauf und (falls vorhanden) die Dynamik der Symptome erfasst werden. Üblicherweise werden allergische Reaktionen in vier Klassen nach Coombs und Gell eingeteilt, diese Einteilung wurde in den letzten Jahren leicht modifiziert. Von klinischer Bedeutung sind vor allem die Typ-I- (Soforttyp, IgE vermittelt) und die Typ-IV-Reaktion (Spättyp, T-Zell-vermittelt). Die Soforttyp-Reaktion tritt typischerweise innerhalb der ersten Stunden nach Einnahme der auslösenden Dosis auf. Bei Spättyp-Reaktionen treten Reaktionen bei bereits sensibilisierten Patienten nach 1–2 Tagen auf, ohne vorbestehende Sensibilisierung tritt die Reaktion typischerweise 8–12 Tagen nach Therapiebeginn auf. Bei der Soforttyp-Reaktion handelt es sich um eine IgE vermittelte Reaktion, während bei der typischen Spättyp-Reaktion mit makulopapulösem Exanthem meist ein T-Zell-vermittelter Pathomechanismus vermutet wird [10]. Diese Zuordnung ist im klinischen Alltag nicht immer ganz eindeutig möglich.

Die Klinik

Zur Einschätzung des Schweregrades der allergischen Reaktion stehen im Akutfall nur die Anamnese und die Klinik zur Verfügung. Daher sollte Letztere – auch für eine spätere Abklärung – möglichst genau dokumentiert werden. Dabei genügt bezüglich der kutanen Symptome die alleinige Bezeichnung «Ausschlag» oder «Exanthem» nicht. Eine genaue Beschreibung der Hauteffloreszenzen und deren Dynamik ist von entscheidender

Tab. 4: Alarmzeichen bei Typ-II-Reaktionen [20]

- Zentrofaziales Ödem (diffuse erythematöse Schwellung)
- Erythrodermie
- Berührungsempfindliche, schmerzhaft Haut
- Atypische Target-Läsionen
- Nikolski-Phänomen, vesikulobullöse Läsionen, Epidermolyse
- Erosive Stomatitis und Mukositis anderer Schleimhäute
- Hämorrhagische, nekrotisierende Läsionen
- Purpura

Bedeutung, wobei die Unterscheidung zwischen beispielsweise Urtikaria (typischerweise im Rahmen einer Soforttyp-Reaktion (Abb. 1), makulopapulösem Exanthem (Abb. 2), Papeln (Abb. 3), Pusteln (Abb. 4) oder Blasen gemacht werden sollte. In Tabelle 2 (modifiziert nach Bircher [11]) sind die Definitionen der primären Hauteffloreszenzen zusammengefasst, mit deren Hilfe eine genaue Beschreibung erfolgen kann. Neben dem zeitlichen Beginn ist die Dynamik der Symptome ebenfalls zu beachten [12]. Eine Progredienz der Klinik nach Sistieren des auslösenden Antibiotikums, spricht ebenso für eine schwerwiegende allergische Reaktion, wie das Auftreten von sogenannten Alarmzeichen. Bei der Typ-I-Reaktion gehören u.a. das Auftreten von Flush, Bronchospasmus, Hypotonie und Angioödem dazu (Tab. 3), bei der Typ-IV-Reaktion sind es v.a. bullöse Läsionen (Abb. 5), zentrofaziales Ödem, Targetläsionen und Pupura (Tab. 4) [13]. Auch hohes Fieber, schweres Krankheitsgefühl, Innenorganbeteiligung wie Hepatitis oder Zytopenien sind wichtige Alarmzeichen. Ist es zu einem dieser Alarmzeichen gekommen, muss eine klinische Überwachung erfolgen, zudem ist eine allergologische Abklärung im Intervall indiziert.

Therapie

Die Therapie der Wahl besteht immer im Absetzen des auslösenden Medikaments, zudem werden Antihistaminika

Tab. 5: Schema zum Sistieren relevanter Medikamente vor allergologischer Abklärung (verein-facht nach [21])

Antihistaminika	3–5 Tage*
Steroide (wenn möglich)	
kurzwirksam, < 50 mg Prednison	3 Tage*
kurzwirksam, hochdosiert	1 Woche
Langwirksam	3 Wochen
Topische Steroide	> 2 Wochen
* Nur bei Soforttyp-Reaktion notwendig	

und Kortikosteroide – je nach Schweregrad topisch, oral oder intravenös – verabreicht. Im Falle einer Anaphylaxie ist Adrenalin das erste Mittel der Wahl. Bei leichtem makulopapulösem Exanthem genügt eine kurzzeitige Überwachung zur Erfassung der Dynamik, die Patienten können anschliessend mit topischer und oraler Therapie (für einige Tage) entlassen werden. Es sollte immer ein Notfallset (bestehend aus 2 Tbl. Steroiden +2 Tbl. Antihistaminika) mitgegeben werden, sowie möglichst sofort ein Allergiepass ausgestellt werden, im dem die Symptome, Chronologie und der vermutete Auslöser dokumentiert sind. Bei schweren allergischen Reaktionen ist eine Hospitalisation notwendig, bei gegebener Indikation ist eine allergologische Abklärung einzuleiten.

Die allergologische Abklärung

Welche Patienten abklären und wann

Besteht der Verdacht auf eine Allergie auf Beta-Laktam-Antibiotika, sollten diese bei unklaren Situationen abgeklärt werden, wobei die Indikationen unterschiedlich sein können. Handelt es sich um eine isolierte kutane Reaktion mit beispielsweise makulopapulösem Exanthem ohne Dynamik und Alarmzeichen, und der Auslöser ist zweifelsfrei bekannt, kann auf eine Abklärung verzichtet und ein Allergiepass ausgestellt werden. Auch in diesem Fall muss das auslösende Me-

dikament gemieden werden, strukturell unterschiedliche Antibiotika können üblicherweise ohne hohes Risiko einer Kreuzreaktion gegeben werden (z. B. 3. Generations-Cephalosporine nach Exanthem auf Aminopenicilline). Ist die Situation jedoch unklar, wie im Falle eines Amoxicillin-Exanthems im Rahmen einer EBV-Infektion, ist eine Abklärung anzustreben. Bei unklaren Situationen oder schweren allergischen Reaktionen (alle Typ-I-Allergien und ausgeprägte Exantheme mit Verdacht auf Typ-IV-Pathomechanismus) ist eine Abklärung unerlässlich. Diese dient vor allem der Evaluation alternativer Medikamente, um eine adäquate Therapiealternative bieten zu können. Die Indikation zur Provokation mit dem auslösenden Medikament ist hierbei kritisch zu prüfen. Der optimale Zeitpunkt für eine Abklärung liegt im Zeitraum von ca. sechs Wochen bis sechs Monate nach Abklingen der Beschwerden. Eine spätere Abklärung ergibt oft falsch negative Ergebnisse. Hierbei ist ausserdem zu beachten, dass interagierende Medikamente rechtzeitig abgesetzt werden müssen. Antihistaminika sollten bei Soforttyp-Reaktionen mindestens fünf Tage vorher abgesetzt werden, Steroide sollten sowohl bei Soforttyp- als auch bei Spättyp-Reaktion sistiert werden. Die Dauer hängt hierbei von der Dosis, der Therapiedauer, sowie der Wirkdauer (lang- oder kurzwirksam) ab (Tab. 5). Eine Abklärung bei Spättyp-Reaktion mittels Patch-Test sollte nicht nach einer starken UV-Exposition (Strandurlaub) erfolgen, da dies die Testreaktion mindern kann.

Welche Methoden gibt es und wie sind sie zu bewerten?

Zur allergologischen Abklärung stehen Hauttests, Provokationstests und in-vitro-Tests zur Verfügung [14]. Zu den Hauttests gehört der Prick-Test, intradermale Tests (mit früher [15–20 min] oder später [24–72 h] Ablesung) und der Patch-Test. Welcher Test angewandt wird, hängt vom vermuteten Pathomechanismus der Allergie ab. Bei der Soforttyp-Allergie wird der Pricktest und der intradermale Test mit frühem Ablesen (nach 15–20 min) angewandt, bei der Spättyp-Allergie wird der Patch-Test und der intradermale Test mit spätem Ablesen (nach 24, 72, ggf. 96 h) angewandt. Hierfür werden als Testallergene neben dem auslösenden Antibiotikum bei Verdacht auf Beta-Laktam-Allergie bei entsprechender Indikation zusätzlich Allergene wie PPL (Penicilloyl-Polylysine) und MDM (*minor determinant mixture*) verwendet.

Des Weiteren existieren in-vitro-Methoden (spezifische IgE-Messungen – der experimentelle Basophilen-Aktivierungstest und der Lymphozyten-Proliferations-Assay sind am weitesten verbreitet), wobei diese nur für wenige Medikamente zur Verfügung stehen und die Sensitivität insgesamt leider relativ gering ist. Sie sind vor allem in der Forschung von Interesse, zudem sind sie bei schwerwiegenden Symptomen manchmal die einzige diagnostische Option. Besteht beispielsweise das Potenzial einer anaphylaktischen Reaktion, soll die Hauttestung in der Klinik durchgeführt werden. Relative Kontraindikationen für eine intradermale Testung sind schwere Hauterscheinungen (Toxische epidermale Nekrolyse [TEN], Stevens-Johnson Syndrom [SJS] [Abb. 5]), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Vaskulitis, Multiorganversagen, sowie das DRESS-Syndrom (*drug related eosinophilia with systemic symptoms*). In diesen Fällen sollte zunächst die in-vitro-Testung erfolgen, ggf. gefolgt von einem Patch-Test mit starker Verdünnung.

Key messages

- Die Anamnese und Klinik und deren Dokumentation im Rahmen einer allergischen Reaktion ist von entscheidender Bedeutung. Ein wesentlicher Bestandteil ist hierbei das Festhalten der zeitlichen Abläufe, um zwischen einer Sofortreaktion (wenige Stunden nach Substanzeinnahme) und einer Spätreaktion (einige Tage nach Einnahme) differenzieren zu können.
- Die allergologische Abklärung ist in allen Fällen von schwerwiegenden Reaktionen indiziert. Insgesamt sollten Allergien auf Beta-Lactam-Antibiotika grosszügig abgeklärt werden.
- Den Patienten sollte im Falle eines begründeten Verdachtes schon initial ein Allergiepass oder Dokument ausgestellt werden.
- Die allergologische Abklärung sollte idealerweise sechs Wochen bis sechs Monate nach Abklingen der Beschwerden erfolgen.

Lernfragen

1. Was ist bei der Diagnose einer allergischen Reaktion entscheidend?
 - a) Der Laborbefund (Eosinophilie)
 - b) Die In-vitro-Testung
 - c) Die Anamnese und die Klinik
 - d) Allein die allergologische Abklärung erbringt die Diagnose.
 - e) Die Provokation mit dem Allergen
2. Bei anamnestischer Penicillinallergie kann in folgender Situation ein 3. Generations-Cephalosporin verabreicht werden:
 - a) Bei jeder Typ-I-Allergie
 - b) Bei Typ-IV-Allergie mit bullösen Läsionen (nur kutane Manifestation)
 - c) Bei jeder Typ-IV-Allergie
 - d) Bei leichter Typ-IV-Allergie mit alleinigem Exanthem ohne Warnsymptome
 - e) Bei allen Exanthemen die im Rahmen von EBV-Infektionen aufgetreten sind (da es sich hierbei nie um allergische Reaktionen handelt).
3. Wann sollte die allergologische Abklärung erfolgen?
 - a) Sofort nach der allergischen Reaktion
 - b) Nach zwei bis vier Wochen
 - c) Sechs Wochen bis sechs Monate nach Abklingen der Symptome
 - d) So spät wie möglich, um eine schwere allergische Reaktion zu vermeiden.
 - e) Nie, da das Risiko für eine schwere allergische Reaktion zu hoch ist.

Insgesamt ist bei allen Hauttests die Sensitivität je nach Arzneimittel und Pathomechanismus relativ tief und variiert stark, bei den Beta-Laktam-Antibiotika ist die Sensitivität mit 50–60% im Vergleich zu anderen Antibiotikagruppen jedoch vergleichsweise hoch. Die Spezifität ist dagegen allgemein gut. Es konnte zudem gezeigt werden, dass die Sensitivität mit dem zeitlichen Abstand zum Ereignis rasch abnimmt [15,16]. Bei den

in-vitro-Tests liegt die Sensitivität nochmals deutlich niedriger (bei ca. 38–50%) während die Spezifität je nach Studie mit 86–95% angegeben wird [17,18]. Die Ergebnisse müssen immer im Kontext interpretiert werden, die Kombination der verschiedenen Methoden erlaubt häufig deutlich genauere Aussagen. So ermöglicht ein negativer IgE-Antikörper gegen Penicillin G und V oder Amoxicillin gemeinsam mit einem negativen Hauttest

eine hohe prädiktive Aussage über eine mögliche IgE-vermittelte Allergie gegen Penicillin, was für den behandelnden Kliniker im Notfall bei bestehender Infektion bereits eine hilfreiche Aussage erlaubt. Bei vielen Patienten ist – wenn nicht kontraindiziert – letztendlich ein Provokationstest nötig, um verträgliche Alternativen zu identifizieren, dies bedarf jedoch stets einer sorgfältigen Indikationsstellung. Bei hohem klinischen Verdacht und wenn der Provokationstest nicht durchgeführt werden kann, wird oft aus Sicherheitsgründen ein Allergiepasse ausgestellt. Dieser sollte als Minimum Angaben zum generischen Namen des Antibiotikums, den Markennamen, das Datum der Reaktion sowie eine stichwortartige Beschreibung der Klinik und des Verlaufs enthalten. Die oft vermerkte Bezeichnung «Penicillinallergie» ist aufgrund der vielfältigen pathophysiologischen Mechanismen und klinischen Manifestationen ungenügend. Damit kann die zukünftige Abklärung oder Therapie nicht sicher genug abgestützt werden, was zur Wahl der falschen Allergietestverfahren oder zum Einsatz von unnötigen therapeutischen Alternativen führen kann.

Abstract

When there is the suspicion of an allergic reaction to betalactam-antibiotics, the allergological evaluation is an important tool to confirm the allergy and to test alternative medicaments. As all the testing methods for the allergologic evaluation (cutaneous tests and in-vitro tests) don't have a high sensitivity, a broad case report and the former documentation of the symptoms and diagnostic findings are essential, to enable a high significance of the examination and to assess the indication for the provocation test which is the gold standard in many cases. The documentation of the time flow is basic, to differentiate between immediate reac-

tions (hours after intake) and nonimmediate reactions (several days after intake). The diagnostic evaluation not later than after six months increases the prospects for a successful allergic evaluation.

Key words: allergy to betalactam-antibiotics – cutaneous efflorescences – cutaneous tests – in-vitro-tests – date of the diagnostic evaluation

Résumé

En cas de suspicion d'une réaction allergique aux antibiotiques bêta-lactames, l'investigation allergique est un moyen important pour confirmer l'allergie et pour évaluer des médicaments alternatifs. Comme cependant toutes les méthodes des tests de l'évaluation allergique (tests cutanés et in-vitro-tests) n'ont pas de sensibilité élevée, une anamnèse détaillée et la documentation des symptômes sont cruciaux pour rendre hautement significative l'évaluation et pour pouvoir poser l'indication pour le test de provocation qui est souvent la méthode de référence. La documentation du déroulement de l'allergie est capitale pour différencier entre une réponse immédiate (quelques heures après la prise de l'agent) et une réponse retardée (quelques jours après la prise de l'agent). L'investigation au plus tard après six mois augmente les chances de succès d'une évaluation allergique.

Mots-clés: allergie aux antibiotiques bêta-lactames – éruptions cutanées – tests cutanés – tests in-vitro – date d'investigation

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Andreas Bircher
Leitender Arzt Allergologie
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
4031 Basel

andreas.bircher@unibas.ch

Interessenskonflikt: Die Autoren erklären, dass kein Interessenskonflikt besteht.

Manuskript eingereicht: 30.9.2012, revidierte Fassung angenommen: 27.12.2012.

Bibliographie

1. Antúnez C, Martin E, cornejo-Garcia JA, Blanca-Lopez N, R-Pena R, Mayorga C: Immediate hypersensitivity reactions to penicillins and other betalactams. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 3327–3333.
2. Kerr JR: Penicillin allergy: a study of incidence as reported by patients. *Br J Clin Pract* 1994; 48: 5–7.
3. Edwards IR, Aronson JK: Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255–1259.
4. Demoly P, Viola M, Gomes ER, Romano A: Epidemiology and Causes of Drug Hypersensitivity. In: Pichler WJ (ed). *Drug Hypersensitivity*. Basel, Karger Verlag, 2007. 2–17.
5. Idsoe O, Guthe T, Wilcox RR, de Weck AL: Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ* 1968; 38: 159–188.
6. Maschmeyer G, Noskin GA, Ribaud P, Sepkowitz KA: Changing patterns of infections and antimicrobial susceptibilities. *Oncology (Williston Park)* 2000; 14: 9–16.
7. Tsai HY, Lauderdale TL, Wang JT, et al.: Updated antibiotic resistance and clinical spectrum of infections caused by *Streptococcus pneumoniae* in Taiwan: Emphasis on risk factors for penicillin nonsusceptibilities. *J Microbiol Immunol Infect* 2012 Sep 16; pii: S1684–1182(12)00156–9. Epub ahead of print.
8. Warrington R, Silviu-Dan F: Drug allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7: 10.
9. Jappe U: Amoxicillin-induced exanthema in patients with infectious mononucleosis: allergy or transient immunostimulation?. *Allergy* 2007; 62: 1474–1475.
10. Schnyder B: Approach to the patient with drug allergy. *Medical Clin North Am* 2010; 94: 665–679, xv.
11. Bircher AJ: Uncomplicated drug-induced disseminated exanthemas. *Chem Immunol Allergy* 2012; 97: 79–97.
12. Bircher AJ, Scherer K: Delayed cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Medical Clin North Am* 2010; 94: 711–725, x.

13. Scherer K, Bircher AJ: Danger signs in drug hypersensitivity. *Medical clin North Am* 2010; 94: 681–689, xv–x.
14. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D: Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. *Medical clin North Am* 2010; 94: 645–664, xv.
15. Blanca M, Vega JM, Garcia J, et al.: Allergy to penicillin with good tolerance to other penicillins; study of the incidence in subjects allergic to beta-lactams. *Clinical Exp Allergy* 1990; 20: 475–481.
16. Torres MJ, Romano A, Mayorga c, et al.: Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001; 56: 850–856.
17. Blanca M, Mayorga c, Torres MJ: Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001; 56: 862–870.
18. Sanz ML, Gamboa PM, Antepara, et al.: Flow cytometric basophil activation test by detection of CD63 expression in patients with immediate-type reactions to betalactam antibiotics. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 277–286.
19. Ring J, Messmer K: Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977; 1: 466–469.
20. Bircher AJ: Symptoms and danger signs in acute drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005; 209: 201–207.
21. Brockow K: General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45–51.