

Seit &gt; 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet

# S2k-Leitlinie: Diagnostik bei Verdacht auf eine Betalaktamantibiotika-Überempfindlichkeit

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) in Zusammenarbeit mit dem Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Deutschen Kontaktallergiegruppe (DKG), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG)

GERDA WURPTS<sup>1</sup>, WERNER ABERER<sup>2</sup>, HEINRICH DICKEL<sup>3</sup>, RANDOLF BREHLER<sup>4</sup>, THILO JAKOB<sup>5</sup>, BURKHARD KREFT<sup>6</sup>, VERA MAHLER<sup>7,8</sup>, HANS F. MERK<sup>1</sup>, NORBERT MÜLLEISEN<sup>9</sup>, HAGEN OTT<sup>10</sup>, WOLFGANG PFÜTZNER<sup>11</sup>, STEFANI RÖSELER<sup>1</sup>, FRANZISKA RÜEFF<sup>12</sup>, HELMUT SITTER<sup>13</sup>, CORD SUNDERKÖTTER<sup>6</sup>, AXEL TRAUTMANN<sup>14</sup>, REGINA TREUDLER<sup>15</sup>, BETTINA WEDI<sup>16</sup>, MARGITTA WORM<sup>17</sup>, KNUT BROCKOW<sup>18</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Dermatologie und Allergologie, Aachener Comprehensive Allergy Center (ACAC), Universitätsklinik der RWTH Aachen, Deutschland; <sup>2</sup>Klinik für Dermatologie, Medizinische Universität Graz, Österreich; <sup>3</sup>Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, St. Josef-Hospital, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Deutschland; <sup>4</sup>Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster, Deutschland; <sup>5</sup>Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, Deutschland; <sup>6</sup>Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Halle (Saale), Deutschland; <sup>7</sup>Paul-Ehrlich-Institut, Langen, Deutschland; <sup>8</sup>Hautklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Deutschland; <sup>9</sup>Lungen- und Allergiezentrum, Leverkusen, Deutschland; <sup>10</sup>Pädiatrische Dermatologie und Allergologie, Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult, Hannover, Deutschland; <sup>11</sup>Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg, Deutschland; <sup>12</sup>Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Allergie Zentrum, Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutschland; <sup>13</sup>Institut für Chirurgische Forschung, Philipps-Universität Marburg, Deutschland; <sup>14</sup>Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Allergiezentrum Mainfranken, Universitätsklinikum Würzburg, Deutschland; <sup>15</sup>Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie und Leipziger Interdisziplinäres Centrum für Allergologie – LICA-CAC, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland; <sup>16</sup>Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Comprehensive Allergy Center, Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland; <sup>17</sup>Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Allergie-Centrum-Charité (ACC), Berlin, Deutschland; <sup>18</sup>Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München, Deutschland

## Zusammenfassung

Die vorliegende Leitlinie (S2k) zur Diagnostik bei Verdacht auf eine Betalaktamantibiotika-Überempfindlichkeit wurde von den deutschen allergologi-

schen Fachverbänden und der österreichischen allergologischen Fachgesellschaft sowie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie im Kon-

## Schlüsselwörter

Betalaktamantibiotika – Allergie – Penicillin – Cephalosporin – Arzneimittelüberempfindlichkeit

## Entwicklungsstufe

S2k

## AWMF-Leitlinien-

Register-Nummer

061-032

## Stand

12. Oktober 2018

## Überprüfung

Oktober 2023

## ICD-10-Nummer

Z88.0

## Englische Version

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

sens nach den Kriterien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) erarbeitet.

Betalaktamantibiotika (BLA) wie Penicilline und Cephalosporine sind die Substanzgruppe, welche am häufigsten Arzneimittelallergien auslöst. Die anamnestische Angabe einer vermuteten Allergie übersteigt jedoch in ihrer Häufigkeit deutlich die bestätigten Fälle. Die große Anzahl vermuteter BLA-Allergien hat einen großen Einfluss, unter anderem auf die Behandlungsqualität des einzelnen Patienten sowie die Kosten für die Allgemeinheit.

Allergien auf BLA beruhen auf unterschiedlichen immunologischen Mechanismen und äußern sich häufig als makulopapulöse Exantheme, aber auch als Anaphylaxien; daneben finden sich verschiedene Sonderformen der Arzneimittelallergien. Allen BLA gemeinsam ist der Betalaktamring. Eingeteilt werden die BLA in verschiedene Klassen: die Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme, Monobactame und Betalaktamaseinhibitoren mit unterschiedlichen Strukturmerkmalen. Von großer klinischer Bedeutung ist die Kenntnis über mögliche Kreuzreaktivitäten. Eine Unverträglichkeit gegenüber allen BLA tritt nur bei einem geringen Prozentsatz aller Allergiker auf, häufiger sind Kreuzreaktivitäten bei Seitenkettenähnlichkeiten wie Aminopenicillinen und Aminocephalosporinen oder auch den Methoxyiminocephalosporinen. Das Bild insgesamt ist jedoch komplex und bedarf weiterer Studien zur Aufklärung.

Die Diagnostik besteht üblicherweise aus vier Bausteinen: der Anamnese, der Labordiagnostik, Hauttestungen, welchen ein großer Stellenwert zukommt, sowie der Arzneimittelprovokationstestung. Das Vorgehen der Diagnostik, aber auch im akuten Bedarfsfall der BLA-Gabe ist an der Patientenhistorie und dem Einzelfall orientiert. Ergänzend zu den bisherigen Erkenntnissen besteht auch hier weiterer Studienbedarf.

Die Durchführung der allergologischen Diagnostik bei Verdacht auf eine BLA-Überempfindlichkeit ist zugunsten einer guten medizinischen Versorgung des Einzelnen, aber auch aufgrund der immensen Auswirkungen mutmaßlicher BLA-Allergien für die Allgemeinheit dringend zu empfehlen.

**Zitierweise:** Wurpts G, Aberer W, Dickel H, Brehler R, Jakob T, Kreft B, Mahler V, Merk HF, Mülleneisen N, Ott H, Pfützner W, Röseler S, Ruëff F, Sitter H, Sunderkötter C, Trautmann A, Treudler R, Wedi B, Worm M, Brockow K. S2k Guideline: Diagnostics for suspected hypersensitivity to beta-lactam antibiotics. Guideline of the German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the Medical Association of German Allergologists (AeDA), German Society for

### Abkürzungsverzeichnis

AGEP	Akute generalisierte exanthematische Pustulose
AMP	Ampicillin
AX	Amoxicillin
BAT	Basophilenaktivierungstest
BL	Betalaktame
BLA	Betalaktamantibiotikum/ Betalaktamantibiotika
BP	Benzylpenicillin
BPO	Benzylpenicilloyl
BP-OL	Benzylpenicilloyl-octa-L-lysin
CAST	Zellulärer Antigenstimulationstest; „cellular allergen stimulation test“
CAST-ELISA	„Cellular antigen stimulation test-enzyme linked immunosorbent assay“
CLV	Clavulansäure
DIHS	„Drug-induced hypersensitivity syndrome“
DPT	Arzneimittelprovokation; „drug provocation test“
DRESS	„Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms“
EEM	Erythema exsudativum multiforme
ELISpot	„Enzyme linked immunosorbent spot assay“
FDE	Fixes Arzneimittellexanthem
FEIA	Fluoreszenzimmunoassay
HFT	Histamin-Freisetzungstest
HSA	Humanes Serumalbumin
i.c.	Intrakutane Hauttestung
IgE	Immunglobulin E
IFN-γ	Interferon-gamma
IL	Interleukin
LTT	Lymphozytentransformationstest
MD(M)	Minordeterminaten(n-Mix), „minor determinant mixture“
MPE	Makulopapulöses Exanthem
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
NORA	Network of severe allergic reactions
NPV	Negativer prädiktiver Vorhersagewert
PA	„Penicillenic acid“
PPL	Benzylpenicilloyl-poly-L-Lysin
RAST	Radio-Allergo-Sorbent-Test
SDRIFE	„Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema“
slgE	Spezifisches Immunglobulin E
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken

Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), and the Paul-Ehrlich Society

for Chemotherapy (PEG). Allergo J Int 2019;28: 121–51

<https://doi.org/10.1007/s40629-019-0100-8>

## 1. Hintergrund

Betalaktamantibiotika (BLA) werden als die Substanzgruppe angesehen, welche am häufigsten immunologisch vermittelte Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen auslöst [1].

**Epidemiologie:** So gaben in einer südeuropäischen Befragung circa 8 % aller Erwachsenen an, unter einer Arzneimittelallergie zu leiden sowie 4,5 % unter einer Allergie auf BLA [2]. In einer US-amerikanischen Auswertung von Patientenakten berichteten sogar circa 8 % aller Personen eine Penicillin- sowie 1 % eine Cephalosporin-Allergie zu haben [3]. Auch im Kindesalter berichten circa 10 % der Eltern über Arzneimittelunverträglichkeitsreaktionen ihrer Kinder, 6 % über Arzneimittelallergien sowie circa 3 % über eine BLA-Allergie. Diese lassen sich bei weniger als 10 % der Kinder durch Provokationstestungen bestätigen [4]. Bei Erwachsenen ließ sich der Verdacht der Überempfindlichkeit ebenfalls nur in einem Teil der Fälle bestätigen. In einer europäischen Studie aus 2010 war dies bei 7 % der Patienten der Fall [5] und in einer US-amerikanischen Datenerhebung aus 2013 in weniger als 2 % der erhobenen Patientenfälle [6, 7].

Überempfindlichkeitsreaktionen können von allen BLA ausgelöst werden. Die Häufigkeit eines Wirkstoffs als Auslöser einer allergischen Reaktion hängt unter anderem von der jeweiligen Substanz selbst, ihrer Einnahmehäufigkeit und der Grunderkrankung ab.

Das erste BLA, welches als Auslöser allergischer Reaktionen beschrieben wurde, war Benzylpenicillin (BP). Es wird mittlerweile nicht mehr so häufig wie zuvor eingesetzt und wurde in seiner Auslösehäufigkeit von Aminopenicillinen abgelöst. Auch Cephalosporine zeigen gehäuft Sofortreaktionen. In letzter Zeit wird zudem über Clavulansäure als Auslöser allergischer Reaktionen berichtet [1, 8, 9, 10].

**Folgen:** Die große Zahl anamnestischer BLA-Allergien erschwert für die behandelnden Ärzte in nicht unerheblichem Ausmaß die Auswahl eines Antibiotikums. Die Patienten können häufig nicht das Antibiotikum erster Wahl erhalten, es wird in vielen Fällen auf Breitspektrumantibiotika ausgewichen [11, 12, 13]. Die Behandlungskosten für Patienten mit anamnestischer BLA-Allergie liegen über denen im Vergleichskollektiv. Gründe hierfür sind unter anderem höhere Kosten für Breitspektrumantibiotika sowie eine größere Anzahl an Krankenhaustagen in diesem Kollektiv [7, 13, 14].

Durch den gesteigerten Einsatz von Breitspektrumantibiotika wird zudem die Zunahme bakterieller Resistenzen gefördert [15], vor allem über den sogenannten „Kollateralschaden“. Damit wird eine Verdrängung der Normalflora und Selektion von antibiotikaresistenten Mikroorganismen auch an Orten fern der eigentlichen Infektion beschrieben, zum Beispiel im reich bakterienbesiedelten Darm [16]. So zeigten sich bei Patienten mit anamnestischen – nicht bestätigten – BLA-Allergien häufiger Besiedlungen oder Infektionen mit Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) und Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE); aber auch *Clostridium difficile* fand sich in dieser Patientengruppe in größerer Anzahl [7].

Diese problematische Entwicklung wird durch die in den letzten Jahren signifikant angestiegene Verordnungsdichte von Cephalosporinen unterstrichen [10, 17]. Als ein Grund für die Verordnung von Oralcephalosporinen anstelle von Penicillin-derivaten werden Überempfindlichkeiten angeführt [10].

Darüber hinaus senkt bereits der Verdacht auf eine BLA-Allergie die Lebensqualität betroffener Patienten, unter anderem durch gesteigerte Angst vor einer Behandlung mit Arzneimitteln [18].

Zusammengefasst mögliche Folgen anamnestischer BLA-Allergien:

- Einschränkungen bei der Antibiotikaauswahl
- häufigerer Einsatz von Breitspektrumantibiotika zulasten gezielter Therapien mit BLA
- ineffektivere Behandlung einer bakteriellen Infektion mit Folgeschäden für die Gesundheit des Patienten
- höhere Anzahl von Krankheitstagen und Krankenhausbelegungstagen
- Fehleinschätzung des Risikos einer BLA-Allergie. In vielen Fällen liegt keine BLA vor, sodass eine Nichtbeachtung der anamnestischen Allergie in vielen Fällen keine Konsequenzen hat. Dies gefährdet die Gesundheit und das Leben des Allergikers.
- niedrigere Lebensqualität Betroffener
- Förderung bakterieller Resistenzen
- höhere Kosten

**Ziele der allergologischen Diagnostik von vermuteten BLA-Allergien**

Die allergologische Abklärung hat das Ziel zu klären, ob bei einem Patienten mit anamnestischer Überempfindlichkeitsreaktion auf BLA tatsächlich eine Allergie besteht. Der Allergiker soll durch das Wissen um seine Allergie vor einer erneuten allergischen Reaktion geschützt werden. Es soll eine Prognose abgegeben werden, welche Antibiotika zukünftig nicht gemieden werden müssen; die aktuelle Überempfindlichkeit soll geklärt werden.

Durch eine qualifizierte allergologische Abklärung der Patienten mit anamnestischer BLA-Allergie wird bei betroffenen Patienten die Auswahl gezielt wirksamer Antibiotika für eine effektivere Behandlung von bakteriellen Infektionen ermöglicht. Die Patienten sollen häufiger mit dem Antibiotikum erster Wahl behandelt werden können. Eine zu behandelnde Infektion kann effektiver kontrolliert werden, woraus eine schnellere Genesung der Patienten zu folgern ist und weniger infektionsbedingte Folgeschäden, auch in Hinblick auf die Lebensprognose der Patienten.

Durch die gezieltere Behandlung einer Infektion soll der Einsatz von Breitspektrumantibiotika und damit die Selektion resistenter Bakterien reduziert werden. Antibiotikaresistenzen sollen verringert werden.

Die Kosten für die Allgemeinheit und das Gesundheitssystem sollen durch einen verringerten Einsatz hochpreisiger Breitspektrumantibiotika, durch reduzierte Krankheitstage sowie weniger erforderliche Krankenhausbelegungstage und aufgrund von verminderten, durch Antibiotikaresistenzen bedingte Folgekosten, reduziert werden.

**2. Klinik**

Die Einteilungen der Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen beziehen sich auf den zeitlichen Ablauf der Reaktionen, das klinische Bild beziehungsweise den zugrundeliegenden Pathomechanismus.

**Zeitliche Einteilung:** Von einer Sofortreaktion wird in der nationalen beziehungsweise internationalen Literatur ausgegangen, wenn eine Reaktion innerhalb von 60 Minuten [19] beziehungsweise innerhalb von sechs Stunden [20] nach der Medikamentenzufuhr auftritt. Zumeist treten Sofortreaktionen bis zu 60 Minuten und Spätreaktionen nach mehr als 60 Minuten bis hin zu Wochen nach Beginn der Zufuhr des auslösenden Medikaments auf. Das häufig auftretende makulopapulöse Exanthem manifestiert sich zumeist vier bis 14 Tage nach Beginn der Medikamentenzufuhr. Für das DRESS-Syndrom („drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms“) sind Reaktionen bis zu acht Wochen nach Beginn der Medikamentenzufuhr beschrieben [19] (siehe auch **Tab. 1**).

Gemäß den Erfahrungen der Autoren können Exantheme mit abfallender Wahrscheinlichkeit noch fünf bis zehn Tage nach Absetzen von BLA, durch diese bedingt, auftreten. Exantheme, die nach einem Zeitraum von zehn Tagen nach dem Absetzen von BLA auftreten sind mit großer Wahrscheinlichkeit nicht ursächlich auf eine BLA-Therapie zurückzuführen.

**Klinische Einteilung:** Die klinische Einteilung unterscheidet nach sofort- und spättypähnlichen Symptomen [19]. Das klinische Bild einer Sofortreaktion wird analog zur Klassifikation anderer, anaphylaktischer Reaktionen [21], entsprechend des klinischen Bildes in die Schweregrade I bis IV nach Ring und Messmer, unterteilt [22]. In einer Untersuchung von Soforttypallergikern (auf Benzylpenicilline und Aminopenicilline) zeigte der überwiegende Teil der Patienten eine Beteiligung von mehr als einem Organsystem im Rahmen der Reaktion und ein geringerer Teil nur eine Urtikaria und/oder Angioödeme [23].

Spätreaktionen treten insbesondere nach Aminopenicillinen auf und zeigen zumeist das Bild eines makulopapulösen Exanthems (MPE) [1, 24, 25]. Es kommen aber auch Sonderformen beziehungsweise schwere Überempfindlichkeitsreaktionen vor. Hierzu zählen die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), das DRESS-Syndrom beziehungsweise „drug-induced hypersensitivity syndrome“ (DIHS) sowie multiforme, teils bullöse Reaktionen wie das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und die toxische epidermale Nekrolyse (TEN), das lokalisierte oder generalisierte fixe Arzneimittelexanthem (FDE) sowie serumkrankheitsartige Beschwerden.

**Tab. 1: Typische Zeitintervalle zwischen erster BLA-Zufuhr und erstmaligem Auftreten von Symptomen (nach [19])**

Überempfindlichkeitsreaktion	Zeitintervall
Urtikaria, Asthma, Anaphylaxie	typisch bis 1 h, selten bis 6 h nach Beginn der Zufuhr
makulopapulöses Arzneimittelexanthem	4 bis 14 d nach Beginn der Zufuhr*
fixe Arzneimittelreaktion	1 bis 12 h nach Beginn der Zufuhr
AGEP	1 bis 2 d nach Beginn der Zufuhr
SJS/TEN	4 bis 28 d nach Beginn der Zufuhr
DRESS	2 bis 8 Wochen nach Beginn der Zufuhr

\*bei Wiederholungsreaktionen typischerweise Zeitintervall im Vergleich zur Erstreaktion verkürzt; bei makulopapulösen Arzneimittelexanthem typischerweise Reaktion nach 6 h bis 4d; bei AGEP, SJS, TEN, DRESS typisches Zeitintervall nach Wiederholungsreaktionen nicht untersucht

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

Eine Abgrenzung zu Infektionen oder Autoimmunerkrankungen kann schwierig sein.

Im Kindesalter werden parainfektöse Exantheme häufig als kutane Arzneimittelreaktion fehlinterpretiert. Zusätzlich muss als seltene, aber potenziell lebensbedrohliche Differenzialdiagnose, vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern, das Kawasaki-Syndrom berücksichtigt werden [26, 27, 28].

Im angloamerikanischen Raum werden unkomplizierte MPE bei Kindern auch als „benign rashes“ bezeichnet. Diese betreffen nie die oralen oder anogenitalen Schleimhäute, zeigen keine Blasenbildung beziehungsweise Epidermolysen, gehen nicht mit (atypischen) Kokarden einher, der Allgemeinzustand ist nicht wesentlich reduziert, und sie heilen innerhalb weniger Tage spontan und vollständig wieder ab [29].

**Einteilung nach dem Pathomechanismus:** Entsprechend des Pathomechanismus erfolgt eine Einteilung nach Coombs und Gell. Typ-I-Reaktionen sind IgE vermittelt (klinisches Beispiel: Anaphylaxie), Typ-II-Reaktionen bezeichnen zytotoxische Reaktionen, die zu hämolytischen Anämien, Agranulozytosen beziehungsweise Thrombozytopenien führen können, Typ-III-Reaktionen sind immunkomplexvermittelt (Serumkrankheit, Vaskulitis allergica) und Typ-IV-Reaktionen, welche T-Zell vermittelt sind. Die Gruppe der Typ-IV-Reaktionen wird weiter unterteilt, entsprechend ihrer vorrangigen Aktivierung von Monozyten (Typ-IVa, z. B. allergisches Kontaktekzem), eosinophilen Granulozyten (Typ-IVb, z. B. makulopapulöse Exantheme, DRESS), CD4- und CD8-T-Zellen (Typ-IVc, z. B. bullöse Exantheme) und neutrophilen Granulozyten (Typ-IVd, z. B. AGEP) [30, 31, 32].

### 3. Chemische Struktur, allergene Determinanten und Kreuzreaktivität

Betalaktamantibiotika werden in verschiedene Klassen unterteilt, siehe auch **Abb. 1**, die ausschließlich online unter [www.springermedizin.de/allergo-journal](http://www.springermedizin.de/allergo-journal) zu finden ist [33, 34]:

- Penicilline
  - Benzylpenicillin (Penicillin G) und Depotformen
  - Penicillinase-labile Oralpenicilline wie Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V)
  - Penicillinase-resistente Penicilline wie Oxacillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin
  - Breitspektrumpenicilline
  - aus der Gruppe der Aminopenicilline wie Amoxicillin, Ampicillin, Sultamicillin
  - Acylaminopenicilline mit Wirkung auch gegen *Pseudomonas aeruginosa* wie Piperacillin und Mezlocillin
  - Amidinopenicilline wie Pivmecillinam

- Cephalosporine
  - Gruppe I: hauptsächlich gegen grampositive Bakterien, penicillinase-stabil, wie die Aminocephalosporine Cefaclor, Cefalexin, Cefadroxil und das nicht zu den Aminocephalosporinen gehörige Cefazolin
  - Gruppe II: stärker gegen gramnegative Bakterien wirksam, noch ausreichend gegen grampositive Bakterien wirksam, wie Cefuroxim
  - Gruppe III: sehr gut im gramnegativen Bereich wirksam, schwach im grampositiven, wie Cefixim, Cefotaxim, Cefpodoxim, Ceftriaxon, Ceftazidim, Ceftibuten
  - Gruppe IV: wie Cefepim
  - Gruppe IVb beziehungsweise V: gegen grampositive und gramnegative Erreger, einschließlich Wirksamkeit gegen MRSA, wie Ceftarolin, Fosamil, Ceftolozan
- Carbapeneme wie Imipenem, Meropenem und Ertapenem
- Monobactame wie Aztreonam
- Betalaktamaseinhibitoren wie Clavulansäure, Sulbactam und Tazobactam

#### 3.1. Chemische Struktur

Allen BLA gemeinsam ist der sogenannte Betalaktamring. In der Gruppe der Penicilline ist der Betalaktamring an einen fünfgliedrigen Thiazolidinring gebunden und besitzt eine Seitenkette in R1-Position. Bei den Cephalosporinen besteht eine Bindung des Betalaktamrings an einen sechsgliedigen Dihydrothiazinring, zudem gibt es zwei Seitenketten in R1- und R2-Position. Monobactame besitzen keine weitere Ringstruktur am Betalaktamring, hier ist nur Aztreonam verfügbar. Carbapeneme weisen im Unterschied zu Penicillin statt Schwefel ein Kohlenstoffmolekül im Thiazolidinring auf, welches an den Betalaktamring gebunden ist, sowie eine Seitenkette an R1 und R2. Die Clavame besitzen keine Seitenkette in R1-Position [25, 35] (siehe auch **Abb. 1** online).

#### 3.2. Allergene Determinanten

BLA sind Haptene, die erst durch Bindung an eine Proteinstruktur immunogen werden können [1, 36]. Hauptträgerprotein ist das humane Serumalbumin (HSA). Es erfolgt eine Bindung an die Aminosäure Lysin unter Öffnung des Betalaktamrings. Hierbei entsteht aus Benzylpenicillin in erster Linie Benzylpenicilloyl (BPO). Zu diagnostischen Zwecken wird durch Konjugation mit Octa- beziehungsweise Poly-L-lysin gebundenes Benzylpenicilloyl-octa-L-lysin (BP-OL) beziehungsweise Benzylpenicilloyl-poly-L-Lysin (PPL) als sogenannte Majordeterminante eingesetzt [36, 37, 38]. Durch andere Bindungen entstehen die sogenannten Minordeterminanten. Diese waren bis vor kurzem als Minordetermi-

nanten-Mix kommerziell zur Testung erhältlich. Aus Stabilitätsgründen enthält das aktuell verfügbare Testpräparat nur noch eine Minordeterminante (Natrium-Benzylpenilloat) [39, 40, 41].

Die Degradierung der Cephalosporine verläuft nicht in der gesamten Gruppe gleich. In vielen Fällen fungiert die R2-Seitenkette als sogenannte Abgangsgruppe; es kommt im Rahmen der Bindung an das Transporterprotein zu einer Fraktionierung des Dihydrothiazinringes unter Abgang der R2-Seitenkette. Dies führt zu einer verstärkten Reaktivität des Betalaktamringes. Ein weiterer möglicher Degradationsweg ist eine Substitution der R2-Seitenkette. Spezifische IgE-Inhibitionsuntersuchungen zeigten, dass bei Verlust der R2-Seitenkette und des Dihydrothiazinrestes die molekulare Erkennung überwiegend die R1-Seitenkette und den Teil des Betalaktamrings, der an das Transporterprotein bindet, betrifft [42].

**3.3. Kreuzreaktivität (siehe auch Tab. 2)**

Ursprünglich wurde angenommen, dass die Ringstruktur, welche allen BLA gemeinsam ist, die wichtigste allergene Struktur darstellt. Daher vermutete man, dass bei Allergie gegen eine Substanz aus der Gruppe der BL eine Kreuzallergie auch gegen sämtliche andere BLA besteht [35]. Im Weiteren wurden jedoch verschiedene allergene Zielstrukturen identifiziert, woraus sich ein sehr viel komplexeres Bild

möglicher Kreuzreaktivitäten ergeben hat und damit auch dem Großteil der Allergiker keineswegs die gesamte Gruppe der BLA verschlossen bleiben muss.

Da die Kreuzreaktivitäten von großem Interesse für den klinischen Alltag sind, hierzu im Weiteren einige Informationen, unterteilt in die verschiedenen BLA-Klassen, anhand von Studien sowie Erkenntnissen über strukturelle Ähnlichkeiten.

**3.3.1. Kreuzreaktivität unter Penicillinen**

Es besteht eine hohe Kreuzreaktivität zwischen semisynthetischen Penicillinen mit einer Aminogruppe. Die wichtigste allergene Determinante der Aminopenicilline ist die R1-Seitenkette. Allergenspezifische Antikörper sind teils ausschließlich gegen die Seitenkette gerichtet; teilweise wird auch die Ringstruktur für eine Bindung benötigt [43].

— Sofortreaktionen:

- Unter den Personen, die IgE-vermittelte Allergien gegen Aminopenicilline haben, reagiert ein Teil selektiv auf Aminopenicilline und toleriert Benzylpenicillin, wohingegen andere auch auf Benzylpenicillindeterminanten reagieren.
- Die Spezifität der IgE-Antikörper korreliert eng mit dem BL, das für die erste Sensibilisierung verantwortlich ist. Patienten, die zuerst gegen Benzylpenicillin sensibilisiert wurden, können Amoxicillin erkennen, wohingegen Patienten,

**Tab. 2: Annahmen zur Wahrscheinlichkeit allergologischer Kreuzreaktionen zwischen den verschiedenen Betalaktamantibiotika\***

geplantes Medikament bekannte Allergie	Penicillin G und V	Aminopenicilline (Ampicillin, Amoxicillin)	Aminocephalosporine (Cefalexin, Cefadroxil, Cefaclor)	Cefuroxim, Ceftriaxon	Cefotaxim	Cefodizim	Ceftazidim	Carbapeneme	Aztreonam
Penicillin G und V		hoch	Daten gering, häufig Aminopenicillinallergie, bei Anamnese auf Penicillin	gering (49) (26) (53) (51)	gering			gering (65) (66) (67) (68) (69) (70) (51)	sehr gering (68) (51) (26)
Aminopenicillin	mittel (24) (45)		hoch (50) (26) (51)				Daten gering	Daten gering	
Aminocephalosporine	Daten gering	hoch	(47)	Daten gering					
Cefuroxim, Ceftriaxon, Cefotaxim, Cefodizim		Daten gering		hoch (47)			Daten gering	Daten gering	
Ceftazidim								mittel (76)	
Carbapeneme	Daten gering						Daten gering	Daten gering	
Aztreonam							mittel	Daten gering	

\*Die Annahmen hierzu beruhen vor allem auf Strukturähnlichkeiten beziehungsweise Strukturunterschieden in der R1-Seitenkette; die publizierten Daten sind gering oder fehlend.

die zuerst gegen Amoxicillin sensibilisiert wurden, hauptsächlich Amoxicillin erkennen und nicht auf Benzylpenicillin reagieren [9]. So zeigte sich in einer Studie aus 2001 mit 290 Soforttypallergikern bei 42,1 % eine selektive Reaktion auf Aminopenicilline im Gegensatz zu 57,9 % mit nicht selektiver Reaktion [23]. In einer kürzlich publizierten Studie der gleichen Arbeitsgruppe bei Soforttypreaktionen auf Aminopenicilline reagierten nur noch 7/51 (14 %) Patienten auch auf die BP-Determinanten, passend zu den veränderten Verschreibungsgewohnheiten [44]. In den letzten Jahren hat sich das Verhältnis von Benzylpenicillin-Sensibilisierungen zugunsten der Aminopenicillin-Sensibilisierungen verschoben [1].

#### – Spätreaktionen:

– In einer 2010 publizierten Studie mit 157 Spättypallergikern auf überwiegend Aminopenicilline wies die Hauttestung bei 60 % der Untersuchten auf eine reine Seitenkettensensibilisierung hin; sie war negativ auf PPL, MDM („minor determinant mixture“) und BP [45].

### 3.3.2. Kreuzreaktivität zwischen Penicillinen und Cephalosporinen

Für Cephalosporine sind drei Reaktionsmuster bekannt [46]:

– selektive Reaktivität für das angeschuldigte Cephalosporin

– Kreuzreaktivität mit Penicillinen

– Kreuzreaktivität mit anderen Cephalosporinen

In früheren Jahren wurde aufgrund des gemeinsamen Betalaktamringes eine hohe Kreuzallergenität zwischen Penicillinen und Cephalosporinen angenommen, was jedoch vermutlich durch eine bis in die Mitte der 1980er-Jahre produktionsbedingte Kontamination der Cephalosporine mit Benzylpenicillin begründet war [33, 47]. Die Patienten, die aufgrund einer Sensibilisierung gegen den Betalaktamring auf die gesamte Gruppe der BLA reagieren, sind aus heutiger Sicht Einzelfälle. So zeigte lediglich einer von 128 Patienten mit stattgehabten Sofortreaktionen auf Penicilline eine entsprechende Sensibilisierung gegen alle getesteten BLA [48].

Nur in Einzelfällen reagieren Personen auf alle Betalaktamantibiotika allergisch.

Die beobachteten Kreuzreaktivitäten zwischen Penicillinen und Cephalosporinen beruhen in erster Linie auf Ähnlichkeiten in den Seitenketten und gleichen dreidimensionalen Strukturen [33]. So findet sich eine Kreuzreaktivität zwischen Aminopenicillinen und Aminocephalosporinen, das heißt Cephalosporinen mit einer NH<sub>2</sub>-Gruppe an R1-

Position. Hierzu zählen Cefaclor, Cefalexin, Cefadroxil (orale Cephalosporine der 1. Generation) und das in Deutschland nicht erhältliche Cefatirizin. Cefazolin, welches ebenfalls ein Cephalosporin der 1. Generation ist, besitzt keine NH<sub>2</sub>-Gruppe. Ampicillin, Cefaclor und Cefalexin beziehungsweise Amoxicillin, Cefadroxil und Cefatirizin weisen jeweils die gleiche R1-Seitenkette auf.

Aber auch Penicillin G und das nicht in Deutschland auf dem Markt befindliche Erstgenerations-Cephalosporin Cephalothin zeigen trotz unterschiedlicher Seitenketten eine Kreuzreaktivität aufgrund einer gleichen dreidimensionalen Struktur [33].

– Sofortreaktionen: In einer Studie von Miranda et al. reagierten von 21 untersuchten, Amoxicillin-allergischen Probanden 38 % auf Cefadroxil [49].

– Spätreaktionen: In klinischen Studien zeigte sich eine Kreuzreaktivität der (Amino-)Penicilline und Aminocephalosporine bei weniger als 40 %.

– So konnte bei 18,7 % von 214 getesteten Probanden, die zuvor eine Spättypreaktion auf Penicilline (überwiegend auf Aminopenicilline) entwickelt hatten, ein positiver Hauttest mit Aminocephalosporinen gezeigt werden [25].

– In einer weiteren Studie mit 97 Spättypallergikern wurde eine Kreuzreaktivität bei 10,9 % mit den Erstgenerations-Cephalosporinen Cefaclor und Cefalexin in der Hauttestung nachgewiesen, wobei Cefadroxil nicht getestet wurde [50].

– Insgesamt kann jedoch konstatiert werden, dass sich bei dem Großteil der Patienten mit einer solchen Sensibilisierung gegen Aminopenicilline keine Sensibilisierung gegen Aminocephalosporine fand.

Aminopenicilline sind bei einem Teil der Patienten kreuzreaktiv mit Aminocephalosporinen wie Cefaclor, Cefadroxil und Cefalexin.

In der Literatur finden sich in der Gruppe der Penicillinallergiker auch Berichte über Sensibilisierungen gegen andere Cephalosporine wie Cefoperazon [51], Ceftriaxon [51], Cefuroxim [50, 52], Cefpodoxim und Cefixim [53] sowie gegen Cephalothin und Cefamandol [48].

**Cefuroxim/Cefuroximaxetil:** Das sehr häufig in Deutschland eingesetzte Cefuroxim beziehungsweise sein oral verfügbares Prodrug Cefuroximaxetil, Cephalosporine der 2. Generation, unterscheiden sich – abgesehen von dem BL-Ring – strukturell von den Penicillinen.

– Sofortreaktionen:

– Für IgE-vermittelte Reaktionen zeigte sich in einer Studie mit 101 Penicillin-allergischen Patienten keine Kreuzreaktivität [48].

## —Spätreaktionen:

- Es reagierte kein Patient von 213 Patienten mit einer Penicillin-Spättypallergie auf Cefuroxim-axetil [25].
- In einer Studie mit 97 Spättyp-Penicillinallergikern fanden sich fünf positive Epikutantestreaktionen auf Cefuroximaxetil [50].

In einer Untersuchung von Caimmi et al. zeigten 6,7 % von 135 Patienten mit einer Penicillinallergie eine Sensibilisierung gegen Cefuroxim beziehungsweise Cefuroximaxetil im Hauttest oder Reaktion in der Provokationstestung [52].

Cefuroximaxetil wird als Prodrug erst nach Aufnahme in den Körper in Cefuroxim umgewandelt. Aufgrund struktureller Unterschiede ist eine falsch negative allergologische Diagnostik auf Cefuroxim-axetil möglich bei Überempfindlichkeit auf Cefuroxim [54]. Im Fall einer inkriminierten Reaktion auf die parenterale Applikationsform Cefuroxim empfiehlt sich daher die Testung auch mit Cefuroxim und nicht nur Cefuroximaxetil.

**Ceftriaxon:** Ceftriaxon ist ein Cephalosporin der dritten Generation, das sich ebenfalls – abgesehen vom BL-Ring – strukturell von den Penicillinen unterscheidet. Hier ließ sich in den erfolgten Studien keine Kreuzreaktivität mit Penicillinen darstellen.

- Sofortreaktionen: So zeigte sich bei keinem von 101 getesteten Soforttypallergikern auf Penicillin eine Kreuzreaktivität [48].
- Spätreaktionen: In zwei weiteren Studien mit 213 und 97 Probanden ließ sich keine Kreuzreaktivität für Spättypallergien verifizieren [25, 50].

Grundsätzlich sind neben echten Kreuzsensibilitäten über den Betalaktamring auch Kosensibilisierungen und falsch positive Befunde zu diskutieren.

Zusammenfassend ist damit, entgegen anfänglicher Vorbehalte, einem Großteil der Penicillinallergiker der Zugang zu ausgewählten Cephalosporinen möglich. Die Kreuzreaktivität darf jedoch im Umkehrschluss nicht unterschätzt werden, da auch hier schwere bis hin zu fatalen Reaktionen beschrieben sind [55].

Andere Cephalosporine wie Cefuroxim und Ceftriaxon zeigen nur in Einzelfällen eine Kreuzreaktivität mit Penicillinen.

### 3.3.3. Kreuzreaktivität der Cephalosporine untereinander

Kreuzreaktivitäten zwischen Cephalosporinen treten insbesondere bei gleicher R1-Seitenkette auf.

**Methoxyiminogruppe:** So besitzen Cefuroxim, Ceftriaxon, Cefotaxim und Cefodizim eine Methoxyiminogruppe in R1-Position. Die Seitenkette von

Ceftriaxon und Cefotaxim ist sogar identisch. Ceftazidim besitzt zwar eine leicht andere Seitenkette, zeigt jedoch in Patientenstudien teilweise eine Kreuzreaktivität mit den vorgenannten Substanzen. Von 79 Soforttypallergikern, die auf einen Wirkstoff aus dieser Gruppe reagierten, hatten 45,5 % auch eine positive Hauttestreaktion auf mindestens ein anderes Cephalosporin der Gruppe. Das relative Risiko, bei Sofortreaktion auf eine Substanz dieser Subklasse auch auf eine andere zu reagieren, ist um den Faktor 21 erhöht, im Unterschied zu Personen, die nicht auf eine entsprechende Substanz allergisch sind [46].

Cefuroxim, Ceftriaxon, Cefotaxim, Cefodizim und Ceftazidim zeigen eine mögliche Kreuzreaktivität über ihre Seitenketten.

**Aminocephalosporine:** Eine weitere Gruppe, innerhalb derer eine Kreuzreaktivität über die R1-Seitenkette gesehen wird, sind die Aminocephalosporine, zu denen Cefaclor, Cefalexin, Cefadroxil und das in Deutschland nicht erhältliche Cefatrizin gehören. Von 15 Patienten, die auf Cefaclor oder Cefalexin eine Sofortreaktion gezeigt haben, zeigten vier eine positive Hautreaktion auch auf ein anderes Aminocephalosporin. Das relative Risiko einer Kreuzreaktion innerhalb der Gruppe wurde hier mit einer 4,64-fachen Erhöhung angegeben [46].

Cefaclor, Cefalexin, Cefadroxil und Cefatrizin zeigen eine mögliche Kreuzreaktivität über ihre Seitenketten.

**R2-Seitenkette:** Die nicht in Deutschland erhältlichen Cephalosporine Cefoperazon, Cefamandol und Cefotetan haben die gleiche R2-Seitenkette mit einer N-Methyl-Tetrazol-Thiol-Gruppe. Hier zeigte sich bei Romano et al. 2015 bei einem von 102 Patienten eine Kreuzreaktivität zwischen Cefoperazon und Cefamandol. Cefotetan wurde nicht untersucht [46, 56].

Cephalosporine lösen viel häufiger Sofort- als Spätreaktionen aus [1]. Zudem bestätigt sich der Verdacht auf ein Cephalosporin als Auslöser für eine stattgehabte Reaktion häufiger bei Sofort- als bei Spätreaktionen. So ließ sich lediglich bei 5 von 105 untersuchten Patienten der Verdacht auf eine Spättypallergie auf Cephalosporine bestätigen [57]. In einer Studie an Kindern ließ sich sogar in keinem von 105 angenommenen Fällen eine Cephalosporin-Spättypallergie bestätigen, wohl aber eine Soforttypallergie in 34 von 43 untersuchten Fällen [58].

In einer Untersuchung mit 105 Patienten fiel auf, dass im Falle einer Spätreaktion auf Cephalosporine

die generalisierten Hautveränderungen bei Cephalosporin-sensibilisierten Patienten für durchschnittlich 13,6 Tage im Gegensatz zu 3,3 Tagen bei Nichtsensibilisierten bestanden [57].

### 3.3.4. Kreuzreaktivität zwischen Penicillinen und Carbapenemen

Carbapeneme besitzen eine große strukturelle Ähnlichkeit mit Penicillinen, weisen jedoch im Gegensatz zu Penicillinen kein Schwefel-, sondern ein Kohlenstoffatom im Thiazolidinring auf.

Kutane Überempfindlichkeitsreaktionen zeigen sich im Rahmen einer internationalen Auswertung der Nebenwirkungen sowie aufgrund von gemeldeten Unverträglichkeitsreaktionen in Zusammenhang mit der Einnahme von Imipenem/Cilastatin bei 2,3 bis 2,5 % der behandelten Patienten [59, 60]. Für Meropenem ergibt sich hier eine Häufigkeit von 1,4 % [61, 62].

#### — Sofortreaktionen:

— Aufgrund einer 1988 von Saxon veröffentlichten Studie, die eine Kreuzreaktivität bei IgE-vermittelten Reaktionen von 50 % anzeigte, wurde hier eine sehr hohe Reaktionsquote angenommen. Genauer reagierten bei Saxon 10 von 20 Patienten mit Sofortreaktion in der Anamnese, die auf Penicillin oder seine Minor-beziehungsweise Majordeterminanten positiv waren, im Hauttest auch auf Imipenem oder seine Determinanten [63].

— Nachfolgende Studien ergaben für Patienten mit bekannter Soforttypallergie gegen Penicilline jedoch deutlich geringere Reaktionsquoten gegen Carbapeneme von nur circa 1 %. So zeigte sich in zwei Studien mit Erwachsenen bei einem von 112 Patienten eine Hauttestreaktion auf Imipenem/Cilastatin [64] sowie bei einem von 104 Patienten auf Meropenem [64]. Eine pädiatrische Studie zeigte eine positive Reaktion auf Meropenem ebenfalls bei lediglich einem von 107 Kindern [66]. Eine kürzlich veröffentlichte Studie ergab sogar eine Verträglichkeit für Imipenem/Cilastatin, Meropenem und Ertapenem bei allen 211 getesteten Patienten, die eine Soforttypallergie gegen Penicilline aufwiesen [67].

#### — Spätreaktionen:

— In Bezug auf Spätreaktionen zeigte sich ebenfalls eine nur geringe Kreuzreaktivität. So reagierte keiner von 204 Patienten mit einer bekannten Allergie gegen Penicilline auf Imipenem/Cilastatin und Meropenem sowie keiner von 130 auf Ertapenem [68].

— In zwei weiteren Untersuchungen aus einer anderen Arbeitsgruppe zeigten jeweils vier von 73 beziehungsweise 97 Patienten mit einer bekannten Spätreaktion auf Penicilline eine positive Epikutantestreaktion auf Imipenem/Cilastatin [50, 69].

In einer retrospektiven Auswertung von Patientenakten zeigten 9,2 % von 163 anamnestischen Penicillinallergikern eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Imipenem/Cilastatin oder Meropenem im Gegensatz zu 3,9 % der 103 Patienten, die keine Penicillinallergie in der Anamnese angaben [70].

Die Kreuzallergenität zwischen Penicillinen und Carbapenemen ist gering.

### 3.3.5. Kreuzreaktivität mit Monobactamen

Aztreonam ist das einzige für die klinische Anwendung verfügbare Monobactam. Es besteht aus einem Betalaktamring mit einer Seitenkette, eine weitere Ringstruktur fehlt hier [71]. Die Seitenkette von Aztreonam entspricht der Seitenkette von Ceftazidim [9].

— Sofortreaktionen: Bereits 1984 wurde für Aztreonam eine schwache Immunogenität dargestellt sowie eine sehr geringe immunologische Kreuzreaktivität mit BL-Antibiotika (Benzylpenicillin und Cephalothin). So reagierte in zwei Untersuchungen keiner von 41 beziehungsweise 221 Soforttyp-Penicillinallergikern [67, 72]. Zwar ergab sich in einer weiteren Studie bei 2 von 29 Patienten der Nachweis einer Soforttypsensibilisierung (Hauttest beziehungsweise spezifisches IgE), im Provokationstest wurde das Medikament jedoch toleriert [73].

— Spätreaktionen: Für Spätreaktionen fand sich in den nachfolgenden Studien keine Kreuzreaktivität. So reagierte keiner von 97 Patienten mit bekannter Spätreaktion auf Penicillin oder Penicillinderivate im Hauttest und keiner von 76 im Arzneimittelprovokationstest [50]. Ebenfalls reagierte keiner von 214 Patienten mit bekannter Spätreaktion auf Aminopenicilline [25].

Erhöhte Vorsicht ist geboten hinsichtlich einer Kreuzreaktivität zwischen Aztreonam und Ceftazidim aufgrund gleicher Seitenketten [9]. So wurde kasuistisch über einen Patienten mit einer Aztreonam- und Ceftazidim-Allergie berichtet, der Benzylpenicillin, Amoxicillin und andere Cephalosporine tolerierte [74]. Ebenso fand sich in einer Fallserie von 98 Patienten mit einer Soforttypallergie auf Cephalosporine bei drei Patienten eine Kosensibilisierung auf Aztreonam, wobei bei einem Patienten eine Kreuzreaktivität zwischen Aztreonam und Ceftazidim bestand, während zehn weitere, Ceftazidim-allergische Patienten keine Reaktion auf Aztreonam entwickelten [75].

Die Kreuzallergenität zwischen Penicillinen und Monobactamen ist sehr gering.

Ceftazidim und Aztreonam haben die gleiche Seitenkette, dies ist nur teilweise von klinischer Relevanz.

### 3.3.6. Betalaktamaseinhibitoren

Clavulansäure (CLV) ist ein BL-Antibiotikum, das trotz seiner eigenen schwachen antibakteriellen Aktivität, jedoch aufgrund einer effektiven Betalaktamasehemmung, gemeinsam mit Amoxicillin (AX) angewendet wird. Auch auf Clavulansäure wurden allergische Sofortreaktionen berichtet [76, 77]. Kreuzreaktivitäten zwischen Amoxicillin und Clavulansäure sind nicht beschrieben [44].

In einer spanischen Studie an 58 erwachsenen Patienten nach stattgehabten Sofortreaktionen auf AX/CLV reagierten 12% auf BP-Determinanten, 69% auf Aminopenicilline unter Tolerierung von BP und 19% auf Clavulansäure. Es erfolgte eine kutane Testung sowie eine Arzneimittelprovokation soweit indiziert [33, 44].

Der Verdacht auf eine Clavulansäure-Sensibilisierung ergibt sich zumeist nach Reaktion auf AX/CLV bei negativer Testung auf AX und positivem Hauttest auf AX/CLV. Eine Studie von Torres et al. zeigte jedoch, dass nur 10 von 16 Personen, die auf CLV im Hauttest reagieren, auch auf AX/CLV im Hauttest reagierten, möglicherweise begründet durch die niedrigere Testkonzentration von CLV (4 mg/ml) in AX/CLV im Gegensatz zu 20 mg/ml in der CLV-Hauttestsubstanz [77]. Daher empfiehlt sich, nach Reaktion auf AX/CLV, auch CLV als Einzelsubstanz zu testen und nicht nur als Fertigarzneimittel gemeinsam mit AX. Die kommerziell zur Hauttestung erhältliche CLV zeigte eine Sensitivität von 9 bis 18,7% im Pricktest und 63,6 bis 81,2% im Intrakutantest [76].

#### Empfehlungen

Bei Patienten mit einer Sofortreaktion in der Vorgeschichte auf ein Betalaktamantibiotikum soll bei geplanter Notwendigkeit der Gabe eines anderen Betalaktamantibiotikums eine Hauttestung (Prick- und – wenn zur parenteralen Gabe verfügbar – eine i.c.-Testung) mit dem geplanten Betalaktamantibiotikum erfolgen, gegebenenfalls eine In-vitro-Diagnostik sowie eine nachfolgende schrittweise Arzneimittelprovokationstestung. Die Auswahl der zu meidenden Betalaktamantibiotika ist möglichst eng einzugrenzen.

Bei einem Patienten mit einer Sofortreaktion in der Vorgeschichte auf ein Penicillin und akuter dringender Behandlungsindikation für die Gabe eines anderen Betalaktamantibiotikums ist, nach Einzelfallabwägung und fehlender Verfügbarkeit einer Hauttestung, eine schrittweise Arzneimittelprovokationstestung mit einem Nicht-Aminocephalosporin, Aztreonam oder Carbapenem, unter adäquater Überwachung zu erwägen. Für Patienten mit einer Sofortreaktion in der Vorgeschichte auf ein Cephalosporin gilt dieses für die Gabe eines nicht seitenkettenverwandten Cephalosporins.

Für die Gabe von Aztreonam gilt dies für die Vorgeschichte einer Sofortreaktion auf alle BLA außer Ceftazidim. Bei einem Patienten mit einer Reaktion auf Ceftazidim in der Vorgeschichte sollte nur nach vorheriger, negativer Hauttestung mit Aztreonam exponiert werden.

Bei Sofortreaktion in der Anamnese oder nachgewiesener Allergie auf ein BLA und dringender Indikation zur Gabe des angeschuldigten BLA oder eines BLA mit hohem Risiko einer Kreuzreaktivität und nach Einzelfallentscheidung ist eine Desensibilisierung zu erwägen (siehe Abschnitt Desensibilisierung).

Bei Patienten mit leichter Spätreaktion (unkompliziertem Exanthem) auf ein Penicillin und dringender Notwendigkeit zur Gabe eines anderen Betalaktamantibiotikums ist, falls eine allergologische Diagnostik nicht zeitgerecht möglich ist, die Gabe eines Nicht-Aminocephalosporins, Carbapenems sowie von Aztreonam vertretbar, jedoch mit einem vertretbaren Risiko einer ähnlichen Spätreaktion verknüpft. Das Gleiche gilt für Patienten mit einer leichten Spätreaktion (unkompliziertem Exanthem) auf ein Cephalosporin für die Gabe eines nicht seitenkettenverwandten Cephalosporins sowie für Patienten mit einer leichten Spätreaktion auf ein BLA, außer Ceftazidim und die Gabe von Aztreonam. Für Patienten mit einer Vorreaktion auf Ceftazidim ist vor einer Gabe von Aztreonam die Hauttestung abzuwarten.

Der Patient ist über das Risiko einer ähnlichen Spätreaktion aufzuklären und zu instruieren, wie er sich im Falle einer auftretenden Spätreaktion zu verhalten hat.

Wenn die Klinik der anamnestischen Reaktion nicht sicher eingeordnet werden kann (Anaphylaxie/ Urtikaria versus unkompliziertem Exanthem), soll bei akuter Therapienotwendigkeit ein Vorgehen entsprechend einer stattgehabten Anaphylaxie gewählt werden. Für die allergologische Abklärung im symptomfreien Intervall ist auf eine Abklärung hinsichtlich einer Sofort- und Spätreaktion zu achten.

Bei stattgehabter Reaktion auf ein Aminocephalosporin sollte ohne vorherige Hauttestung kein Aminocephalosporin gegeben werden. Das gleiche Vorgehen gilt für eine Substanz aus der seitenkettenverwandten Gruppe: Cefuroxim, Ceftriaxon, Cefotaxim, Cefodizim und Ceftazidim untereinander.

Bei stattgehabten Überempfindlichkeitsreaktionen auf Kombinationspräparate mit Betalaktamaseinhibitoren ist eine Überempfindlichkeit auch auf den Betalaktamaseinhibitor möglich, daher wird empfohlen auch diesen soweit verfügbar zu testen mittels Hauttest und gegebenenfalls Provokationstestung.

Alle Empfehlungen unterliegen einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung.

## 4. Diagnostik

### 4.1. Indikation

Jede neue Reaktion im zeitlichen Zusammenhang mit der Gabe von BLA soll zeitnah von einem Arzt, gegebenenfalls unter Hinzuziehung eines Allergologen, kritisch beurteilt und dokumentiert werden. In der Praxis wird viel zu häufig automatisch der Verdacht einer BLA-Überempfindlichkeit geäußert, obwohl wahrscheinlichere Differenzialdiagnosen bestehen (zum Beispiel ein infektbedingtes Exanthem oder eine infektgetriggerte, akute spontane Urtikaria). Erst aus dem klinischen Bild und dem Zeitintervall zwischen Medikamenteneinnahme und Auftreten der Reaktion wird entschieden, ob eine BLA-Überempfindlichkeit wahrscheinlich ist und abgeklärt werden muss. Dabei ist auch eine (Rest-)Risikoabwägung möglich: Bei schwerwiegenden klinischen Erscheinungsbildern wie anaphylaktischen Reaktionen ist eine Austestung oder Medikamentenmeidung zum Schutz des Patienten auch bei geringerer Wahrscheinlichkeit notwendig, während nach einem vermuteten infektiösen, unkomplizierten, makulopapulösen Exanthem bei fehlerhafter Einordnung der Kausalität zumeist das erhöhte Risiko eines erneuten Exanthems eingegangen wird. Insofern sind der Anamnese und dem klinischen Befund eine Schlüsselstellung für die Testnotwendigkeit und den Testplan einzuräumen. Jahre nach einer Reaktion ist die genaue Rekonstruktion der Ereignisse für den abklärenden Allergologen mitunter schwierig.

### 4.2. Vorgehen

Die medikamentenallergologische Diagnostik ist aufgrund der potenziell irritativen Diagnostika und der mehrheitlich nur als Haptene vorliegenden Allergene komplexer als die übliche Allergiediagnostik auf proteinhaltige Allergene. Nur die multifaktorielle Diagnostik (Prick-/i.c.-Testung, serologische Testungen, Expositionstestung) erlaubt, mehrheitlich eine ausreichend gesicherte Diagnose einer bestehenden oder nicht bestehenden Medikamentenallergie ergänzend zur Anamnese zu stellen.

Zum diagnostischen Vorgehen verweisen wir zudem unter anderem auf die aktuelle deutschsprachige Leitlinie zur allergologischen Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel [19] sowie die Empfehlungen des European Network on Drug Allergy (ENDA) [26, 78, 79]. Im Nachfolgenden sollen einzelne Sachverhalte mit besonderem Bezug zur BLA-Allergie hervorgehoben werden.

### Empfehlung

Jede in Zusammenhang mit einem Betalaktamantibiotikum vermutete Überempfindlichkeitsreaktion sollte in jeder Altersstufe diagnostisch abgeklärt werden. Einerseits mit dem Ziel den Auslöser und soweit möglich den Pathomechanismus zu identifizieren, andererseits, um durch Ausschluss einer Allergie eine ungerechtfertigte Meidung von Betalaktamantibiotika zu verhindern. Bei positivem und klinisch relevantem Testbefund sollten mögliche Kreuzallergien identifiziert beziehungsweise ausgeschlossen werden, um dem Patienten den Zugang zu zukünftigen Betalaktamantibiotika-Therapien zu ermöglichen. Diese Untersuchung sollte soweit möglich innerhalb eines Jahres nach der Reaktion durchgeführt werden. Eine zeitnahe Diagnostik ist insbesondere bei stattgehabten Sofortreaktionen zu betonen, weil die Testreaktivität im Laufe der Zeit nachlässt.

Die Diagnostik der Medikamentenüberempfindlichkeit besteht aus vier Bausteinen: Der Anamnese, Hauttestungen, der In-vitro-Diagnostik und Medikamentenprovokationstestungen. Der folgende Text ist entsprechend gegliedert.

### 4.3. Anamnese

Die Anamnese wird über den Patienten, Eltern oder andere Zeugen erhoben. Wenn möglich werden medizinische Dokumentationen hinzugezogen.

### Wichtige Information im Rahmen der Anamneseerhebung [79]

- Welche Medikamente wurden im Vorfeld und zum Zeitpunkt der Reaktion eingenommen (ggfs. Zeitstrahl erstellen)? Welche Erkrankungen bestanden zu dem Zeitpunkt und waren Ursache für die Einnahme eines BLA?
- Genaue Zeitangaben:
  - die Zeitdauer der Medikamenteneinnahme
  - das Zeitintervall zw. der letzten Medikamenteneinnahme und dem Auftreten der Symptome
  - Dauer der Reaktion
  - Zeitraum bis zur allergologischen Konsultation beziehungsweise der Testung.
- Symptome der BLA-assoziierten Reaktion (sowohl subjektive als auch objektive Symptome) mit Darstellung der beteiligten Organsysteme ebenfalls in Chronologie ihres Auftretens sowie gegebenenfalls erhobener Laborbefunde und etwaiger therapeutischer Interventionen.
- mgl. Augmentationsfaktoren wie sonstige Infektionserkrankungen, körperliche Anstrengung u. a.
- bekannte Medikamentenüberempfindlichkeiten und bekannte sonstige Allergien
- bisherige Einnahme und Verträglichkeit von BLA
- allgemeine Anamnese: Alter, Geschlecht, Atopieanamnese, sonstige Erkrankungen und derzeitige Medikamenteneinnahmen

Eine korrekte Einordnung der stattgehabten Symptomatik ist wegweisend für das weitere Vorgehen und den Erfolg der nachfolgenden Diagnostik. Auf Basis der Anamnese wird die weitere Diagnostik durch den behandelnden Arzt festgelegt.

#### 4.4. In-vitro-Diagnostik

An dieser Stelle sei ergänzend auf die deutsche sowie die europäische Leitlinie zur In-vitro-Allergiediagnostik hingewiesen [80, 81]. Die In-vitro-Diagnostik ist insbesondere bei schweren, vital bedrohlichen Reaktionen aufgrund der fehlenden Allergenexposition des Patienten von großer Bedeutung. Sie ermöglicht eine allergologische Diagnostik auch bei Risikopatienten, bei Kontraindikation zur In-vivo-Diagnostik und in Fällen, in denen eine Hauttestung zum Beispiel aufgrund von Hauterkrankungen nicht möglich ist [26, 81].

##### 4.4.1. In-vitro-Diagnostik bei Soforttypallergien

- Tryptase (wenn möglich im Rahmen der Akutreaktion und im Verlauf)
- spezifische IgE-Antikörper
- zelluläre In-vitro-Diagnostik

##### 4.4.1.1. Tryptase

Siehe auch [22, 80].

#### Empfehlungen

Eine Bestimmung der Serumtryptase sollte innerhalb von 30 bis 120 Minuten nach einer Akutreaktion erfolgen.

Eine erhöhte Tryptase während der Anaphylaxie soll kontrolliert werden; dies soll frühestens 24 h nach Ende der Symptomatik erfolgen.

Nach stattgehabten schweren Anaphylaxien soll bei Erwachsenen die basale Serumtryptase zur Identifizierung etwaiger Mastzellerkrankungen bestimmt werden.

##### 4.4.1.2. Diagnostik zur Identifizierung des angeschuldigten Allergens – Quantifizierung des spezifischen IgE

Die Bestimmung des arzneimittelspezifischen IgE (sIgE) erfolgt über einen Immunoassay. Eine häufig angewandte Testmethode ist ein kommerzieller Fluoreszenzimmunoassay (FEIA). Darüber hinaus existieren weitere Testmethoden, unter anderem ein In-house-Radioimmunoassay oder ein Enzymimmunoassay [9, 81]. Eine kommerziell verfügbare valide IgE-Bestimmung ist für die meisten BLA nicht möglich, es steht lediglich eine Bestimmung von spezifischen IgE-Antikörpern gegen Penicilloyl G und V, Ampicilloyl, Amoxicilloyl und Cefaclor zur Verfügung.

**Zeitverlauf:** Die Konzentration des sIgE gegen Penicilline fällt ohne erneuten Kontakt mit dem Allergen im Verlauf der Zeit ab, jedoch in individuell unterschiedlichem Maße, unabhängig von der anfänglichen Konzentration sowie von der Art und Schwere der stattgehabten Reaktion [82, 83].

So betrug die Eliminationshalbwertszeit (T<sub>1/2</sub>) bei 26 untersuchten Patienten 1,6 bis 76,4 Monate. Bei acht Patienten blieb der Wert über die gemessenen 55 Monate stabil, bei 32 % der Patienten war T<sub>1/2</sub> weniger als sechs Monate, bei 52 % weniger als ein Jahr und bei 84 % weniger als drei Jahre [82]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch eine weitere Studie mit 41 AX-Allergikern. Hier zeigte sich zudem, dass die Negativierung für den Basophilenaktivierungstest, welcher weiter unten behandelt wird, schneller als für das spezifische IgE erfolgt. Im Radio-Allergo-Sorbent-Test (RAST) zum Nachweis des spezifischen IgEs waren nach einem Jahr neun Patienten (22 %), nach zwei Jahren vier (9,8 %), nach drei Jahren zwei (4,9 %) und nach vier Jahren noch ein Patient (2,4 %) positiv [84].

Eine Negativierung des spezifischen IgEs über die Zeit bedeutet nicht, dass das angeschuldigte Medikament nachfolgend vertragen wird. So war bei 63,4 % von 22 Patienten mit Zustand nach Penicillin-assoziierten Reaktionen nach Negativierung eines zuvor positiven sIgEs auf Penicilline die Negativierung nicht mit einer Toleranz im Rahmen der erneuten Penicillingabe verbunden. Bei einem Teil der Patienten kam es nach der Provokation zu einem erneuten Anstieg des sIgEs [82].

Das spezifische IgE im Serum zeigt bei einem Großteil der Patienten eine Negativierung im Zeitverlauf. Diese ist nicht gleichbedeutend mit einer Toleranz gegenüber dem Allergen.

#### Diagnostischer Wert des spezifischen IgEs auf BLA:

Studiendaten, insbesondere zur Sensitivität des spezifischen IgEs, variieren sehr. Eine bedeutende Ursache liegt in der beschriebenen teils raschen Negativierung des spezifischen IgEs im Zeitverlauf. So wird die Sensitivität für das sIgE gegen BLA mit 0 % bis 75 % angegeben, die Spezifität mit 66,7 % bis 100 %. Der niedrige positive Vorhersagewert mit 29 bis 45,5 % ist möglicherweise begründet in einer Kreuzreaktivität mit anderen Allergenen; der negative Vorhersagewert liegt bei 77,1 % bis 87 % [82, 85, 86, 87, 88]. Die Aussagekraft des spezifischen IgEs wird entsprechend kontrovers diskutiert. Es werden Patienten mit klinisch relevanter Sensibilisierung beschrieben, die nicht durch die kutane Diagnostik, sondern lediglich durch das sIgE diagnostiziert werden konnten sowie klinische Beispiele, in denen das

sIgE ohne Aussage war. So beschrieben Torres et al. 40 von 290 Patienten, die hauttestnegativ waren, aber ein positives sIgE gegen BLA zeigten und eine klinisch relevante Sensibilisierung aufwiesen [89]. Macy et al. beschrieben hingegen in einer Fallserie vier Personen mit positivem sIgE und negativer Arzneimittelprovokation („drug provocation test“, DPT), aber auch sechs Patienten mit positivem Hauttest und negativem sIgE sowie drei mit positivem DPT und negativem sIgE [90].

Eine Studie mit 171 Soforttypallergikern und 122 Kontrollpersonen zeigte bei Reduktion des Grenzwerts für das sIgE gegen Betalaktame von 0,35 kU/l auf 0,1 kU/l (Kilounit pro Liter), gekoppelt mit der Ermittlung eines Quotienten aus der Summe des BLA-spezifischen IgEs und des Gesamt-IgEs, welcher bei einem Wert  $\geq 0,002$  als positiv angesehen wurde, eine Verbesserung des positiven prädiktiven Werts auf 92,5 %. Dies traf insbesondere bei Patienten mit einem Gesamt-IgE von  $> 200$  kU/l zu [91]. Vergleiche hierzu **Tab. 3**.

#### Empfehlungen

Es wird die Bestimmung des spezifischen IgEs innerhalb von zwei Wochen bis sechs Monaten nach stattgehabter Reaktion empfohlen.

Bei Patienten mit schweren, vital bedrohlichen Reaktionen sollte, soweit möglich, die Bestimmung des sIgEs vor Durchführung des Hauttests und der Arzneimittelprovokationstestung durchgeführt werden.

Die Bewertung des spezifischen IgEs muss im Gesamtkontext der Befunde erfolgen. Da bei Nachweis positiver IgE-Antikörper auf Betalaktame nicht unbedingt eine klinische Relevanz bestehen muss, ist in begründeten Fällen auch die Entscheidung zu einer Fortführung der In-vivo-Diagnostik inklusive einer Provokationstestung zur Überprüfung der klinischen Relevanz möglich.

#### 4.4.1.3. Diagnostik zur Identifizierung des angeschuldigten Allergens – zelluläre Diagnostik von Soforttypallergien

Es existieren verschiedene Funktionsassays, in denen zellulär gebundenes, gegen Betalaktame gerichtetes IgE nachgewiesen werden kann [92]. Als Effektorzellen fungieren die basophilen Granulozyten des peripheren Bluts, auf deren Oberfläche sich allergenspezifische IgE-Antikörper befinden.

Die zellulären In-vitro-Tests zur Soforttypdiagnostik umfassen:

- den Basophilenaktivierungstest (BAT)
- den zellulären Antigen-Stimulationstest (CAST, auch CAST-ELISA genannt)
- den Histamin-Freisetzungstest (HFT).

Beim BAT werden auf der Oberfläche der Basophilen Granulozytenaktivierungsmarker (CD63 oder

**Tab. 3: Spezifisches IgE**

Vorteile	Nachteile
fehlendes Testrisiko für den Patienten	geringe Sensitivität
Das Serum kann gelagert und transportiert werden.	Negativierung mit zunehmender Zeit nach Reaktion
automatisiert durchführbare Diagnostik	geringes Allergenspektrum

CD203c) durchflusszytometrisch – als Maß für die IgE-abhängige Stimulation durch das zu testende Arzneimittel – bestimmt. CAST und HFT detektieren dagegen Mediatoren, die IgE-vermittelt sezerniert werden. Hierbei handelt es sich um Sulfoleukotriene (CAST) oder Histamin (HFT). Die zu testenden Arzneimittel werden als flüssige Allergene eingesetzt. Neben kommerziell erhältlichen können dies zum Beispiel auch Infusionslösungen sein. Hierdurch wird das Spektrum der zu testenden Allergene deutlich gegenüber den serologischen IgE-Assays erweitert [81].

**Sensitivität/Spezifität:** Studien mit BLA haben für diese drei In-vitro-Tests Sensitivitäten von bis zu 60 % gezeigt, so beispielsweise für den BAT 48,6 % beziehungsweise 50 % [93, 94], den CAST 47,7 % [95] und den HFT 60 % [96]. Sowohl BAT als auch CAST zeigten in den Untersuchungen Spezifitäten von über 90 %, während der HFT deutlich geringer spezifisch war (62,2 %). Allerdings erlauben diese Ergebnisse aufgrund der heterogenen Patientenkollektive keine direkten, qualitativen Vergleiche der Tests. Vergleichsstudien erfolgten für immer jeweils zwei dieser In-vitro-Assays: So fanden sich in zwei Untersuchungen für den BAT im Unterschied zum CAST (und zur serologischen IgE-Diagnostik) Sensitivitäten von 47,8 % beziehungsweise 39,1 % (BAT) gegenüber 41,8 % beziehungsweise 22,7 % (CAST) und 30 % beziehungsweise 21,7 % (sIgE) sowie Spezifitäten von 83,0 % beziehungsweise 93,3 % (BAT) gegenüber 83,3 % beziehungsweise 77,0 % (CAST) und 86,0 % beziehungsweise 86,7 % (IgE) [97, 98]. In einer anderen Studie wurden CAST und HFT bei Patienten mit Soforttypallergie gegenüber Betalaktamen verglichen, wobei der CAST eine niedrigere Sensitivität (43 % gegenüber 53 %), aber eine deutlich höhere Spezifität (79 % gegenüber 53 %) als der HFT zeigte [99].

Mögliche Gründe für falsch negative Ergebnisse sind: der Einsatz falscher Testkonzentrationen, eine IgE-Reaktivität gegenüber einem Arzneimetaboliten, Non-Responder – also eine fehlende Aktivierung der Basophilen bereits in der Positivkontrolle bei bis zu 10 % der Bevölkerung [81] – eine Testnegativierung mit zunehmendem Zeitabstand zur

stattgehabten Überempfindlichkeitsreaktion. So waren in einer Studie nach einem Jahr noch fünf Patienten (12,2%) von 41 im BAT auf Penicilline positiv, nach zwei Jahren zwei Patienten (4,9%) und nach drei beziehungsweise vier Jahren noch ein Patient (2,4%) [84]. Falsch positive Reaktionen können durch den Einsatz zu hoher, unspezifisch aktivierender Testkonzentrationen oder aufgrund noch unspezifisch durch die Arzneimittelreaktion präaktivierte Zellen auftreten [100]. Vergleiche hierzu **Tab. 4**.

Die höchste Aussagekraft kommt in der zellulären Diagnostik von Sofortreaktionen auf BLA dem BAT zu [101].

**Empfehlungen**

Die zelluläre Diagnostik von Sofortreaktionen kann als fakultative Diagnostik erwogen werden, insbesondere vor der Durchführung einer Haut- und Provokationstestung bei Hochrisikopatienten wie Patienten mit z.n. höhergradiger Anaphylaxie sowie, wenn andere Testverfahren nicht verfügbar beziehungsweise durchführbar sind.

Es wird empfohlen den jeweiligen Test mit verschiedenen Konzentrationen des zu testenden Arzneimittels durchzuführen.

Das Zeitfenster zur Durchführung der zellulären Diagnostik von Sofortreaktionen sollte soweit möglich innerhalb von 14 Tagen bis sechs Monaten nach der Überempfindlichkeitsreaktion liegen.

**4.4.2. In-vitro-Diagnostik bei Spättypallergien**

**4.4.2.1. Zelluläre Diagnostik zur Identifizierung des angeschuldigten Allergens**

T-zelluläre Assays werden überwiegend zum Nachweis von Spättypallergien eingesetzt. Dabei ist zu bedenken, dass den verschiedenen klinischen Erscheinungsbildern unterschiedliche Mechanismen zu-

grunde liegen können, aber auch IgE-vermittelte allergische Sofortreaktionen T-Zell-abhängig sind. Zudem können auch Personen ohne eine allergische Reaktion auf BLA in der Anamnese spezifisch reagierende T-Zell-Klone haben [102]. Daraus folgt, dass die Ergebnisse der T-Lymphozytenreaktionen nur in Zusammenschau auch der sonstigen Befunde sowie der Anamnese interpretiert werden können.

Zur Verfügung stehen hier nach Stimulation von T-Zellen durch das angeschuldigte Arzneimittel folgende Untersuchungsverfahren [81, 92]:

- der Lymphozytentransformationstest (LTT), welcher die Proliferation der T-Lymphozyten erfasst
- der „enzyme linked immunosorbent spot assay“ (ELISpot), welcher die Anzahl von Zellen bestimmt, die relevante Zytokine und Zytotoxizitätsmarker freisetzen
- durchflusszytometrische Testverfahren zur Bestimmung von Oberflächenmarkern und intrazellulären Zytokinen
- der „enzyme linked immunosorbent assay“ (ELISA) zur Messung von freigesetzten Zytokinen.

**Sensitivität/Spezifität:** Die höchste Aussagekraft haben diese Assays bei der Diagnostik von makulopapulösen Exanthenen (MPE), dem fixen Arzneimittellexanthem (FDE), der akuten generalisierten exanthematischen Pustulose (AGEP) und dem „drug rash with eosinophilia and systemic symptoms“-Syndrom (DRESS) beziehungsweise „drug induced hypersensitivity syndrome“ (DIHS).

So fanden sich in verschiedenen Studien zum Nachweis einer Spättypsensibilisierung auf BLA bei Patienten mit Exanthemreaktionen für den LTT Sensitivitäten zwischen 58 % und 68 % bei hohen Spezifitäten von 91 % bis 93 % [103, 104].

Der ELISpot-Assay als funktioneller Test ist möglicherweise sensitiver. So wurden in einer Vergleichsstudie mit Amoxicillinallergikern 91 % der Patienten über den Nachweis IFN-γ (Interferon-gamma)-sezernierender T-Zellen im ELISpot (bei einer Spezifität von 97%), aber nur 68 % durch den LTT (Spezifität 85%) detektiert [103]. Da jedoch je nach Patient und Reaktionsform (MPE, AGEP, DRESS) unterschiedliche Zytokinmuster bedeutsam sein können, sollten möglichst mehrere Parameter wie IFN-γ und IL (Interleukin)-5 geprüft werden, um die Aussagekraft zu erhöhen [105]. Zudem bietet der ELISpot Assay über den Nachweis zytotoxischer Mediatoren wie Granzym B (das auch für den Nachweis exanthematischer Betalaktamreaktionen geeignet ist) oder Fas-Ligand eine diagnostische Möglichkeit zur Identifikation eines möglichen Auslösers auch bei schweren blasenbildenden Arzneireaktionen wie dem Erythema exsudativum multiforme (EEM), dem Stevens-Johnson Syndrom (SJS) und der toxisch epidermalen Nekrolyse (TEN) [106, 107].

Tab. 4: Basophilenaktivierungstest	
Vorteile	Nachteile
fehlendes Testrisiko für den Patienten	fehlende Standardisierung
	Negativierung mit zunehmender Zeit nach Reaktion
deutlich größeres Allergenspektrum im Gegensatz zum spezifischen IgE	hoher technischer Aufwand
	Bedarf frischen Bluts
	falsch negative Ergebnisse beziehungsweise geringe Sensitivität

Nur sehr wenige Daten existieren zur Untersuchung von Spättypreaktionen auf Betalaktame, bei denen arzneimittelspezifische, zytokinsezernierende T-Zellen durchflusszytometrisch bestimmt werden. In einer Studie zeigten sich bei 19 Patienten mit unterschiedlichen Arzneireaktionen, von denen acht durch Betalaktamantibiotika ausgelöst worden waren, für die Zytokine IFN- $\gamma$  und IL-5 jeweils eine Sensitivität von 43 %, für beide zusammen 79 %, bei einer Spezifität von 100 % [108].

Testzeitpunkt: Bezüglich des günstigsten Zeitpunkts der Probenentnahme gibt es Hinweise, welche für die Durchführung des LTTs bei einem SJS/TEN während der akuten Erkrankung – genauer innerhalb von einer Woche nach Beginn der Beschwerden – eine Verbesserung der Aussagekraft darstellten, während bei DRESS/DIHS die Durchführung innerhalb von fünf bis acht Wochen nach Beendigung der Erkrankung die höchste Sensitivität aufwies [109, 110]. Vergleiche hierzu **Tab. 5**.

#### Empfehlung

T-zelluläre In-vitro-Assays können als eine fakultative komplementäre Diagnostik von Spättypreaktionen wie MPE, FDE, AGEP und DRESS eingesetzt werden, falls andere Untersuchungen negativ ausfallen oder kontraindiziert sind (z. B. bei Patienten nach DRESS).

Die Durchführung sollte frühestens 14 Tage nach stattgehabter Reaktion erfolgen, dann aber baldmöglichst, wenngleich selbst nach vielen Jahren noch diagnostisch verwertbare Ergebnisse erzielt werden.

Bei SJS/TEN ist, wenn möglich, die Durchführung der T-zellulären Diagnostik innerhalb von einer Woche nach Beginn der Beschwerden zu erwägen.

Der ELISpot-Assay kann ein Instrument zur Identifikation des auslösenden Agens bei schweren Arzneireaktionen wie bullösen Reaktionen sowie dem DRESS/DIHS sein.

#### 4.5. Hauttestungen

Die Hauttestung hat in der Diagnostik der Betalaktamantibiotika-Allergien einen hohen Stellenwert. Die klassischen Hauttestverfahren sind der Epikutantest, der Prick- sowie der Intrakutantest. Die Auswahl der Hauttests erfolgt entsprechend dem vermuteten Pathomechanismus der Reaktion. Diese werden im Nachfolgenden erläutert.

Bezüglich der Durchführung, Ablesung und Bewertung wird auf die entsprechende Literatur verwiesen [19, 26, 78, 79, 111, 112, 113, 114].

Im Gegensatz zu vielen anderen Medikamentengruppen sind zur Evaluation der kutanen Allergiediagnostik für die Betalaktamantibiotika zahlreiche Studien durchgeführt worden. Dies darf aber nicht

**Tab. 5: LTT/ELISpot-Assay**

Vorteile	Nachteile
Insbesondere der ELISpot kann in der Identifikation des Auslösers bei schweren bullösen Arzneireaktionen unterstützen, in denen andere Testverfahren nicht wegweisend oder obsolet sind.	fehlende Standardisierung
Die Diagnostik ergibt auch noch Jahre nach dem Ereignis positive Ergebnisse.	hoher technischer, finanzieller und zeitlicher Aufwand Bedarf eines großen Volumens frischen Bluts
Diagnostik ohne Gefährdung des Patienten	Die Studienlage ist nicht ausreichend.
<i>ELISpot, „enzyme linked immunosorbent spot assay“; LTT, Lymphozytentransformationstest</i>	

darüber hinwegtäuschen, dass auch hier – wie in der Diagnostik sonstiger Arzneimittelallergien – viele Sachverhalte kontrovers diskutiert werden und noch weiterer Klärung bedürfen.

**Rechtliche Grundlage:** Viele BLA sind nicht als zugelassene Testsubstanzen für diese Hauttestverfahren verfügbar und erfordern die Herstellung in unmittelbarer fachlicher Verantwortung des Arztes zum Zwecke der persönlichen Anwendung bei einem Patienten gemäß § 13 Abs. 2b Arzneimittelgesetz (AMG). Eine Meldung an die zuständige Überwachungsbehörde ist nach § 67 AMG einmalig notwendig [115].

Die Anwendung eines Arzneimittels als Testmaterial bedarf der Einwilligung durch den Patienten nach Aufklärung. Nach § 630e BGB ist der Arzt verpflichtet, den Patienten über sämtliche für die Einwilligung wesentlichen Umstände aufzuklären. Dazu gehören insbesondere Art, Umfang, Durchführung, zu erwartende Folgen und Risiken der Maßnahme sowie ihre Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und Erfolgsaussichten im Hinblick auf die Diagnose oder die Therapie. Die Dokumentation des Aufklärungsgesprächs ist dringend zu empfehlen und es ist dem Patienten eine Kopie der schriftlichen Aufklärung sowie der unterschriebenen Einwilligungserklärung auszuhandigen [115].

##### 4.5.1. Epikutantestung

**Indikation:** Die Epikutantestung stellt ein Testverfahren bei Verdacht auf eine Spätreaktion dar. Bei schwerer Anaphylaxie und Verdacht auf eine hochgradige Sensibilisierung kann eine offene Epikutantestung mit 20-Minuten-Ablesung vor einer Pricktestung durchgeführt werden.

**Testzeitpunkt:** Es wird empfohlen, die Epikutantestung auf BLA frühestens einen Monat nach Abheilung der Hautreaktion, aber möglichst innerhalb eines Jahres nach der Reaktion durchzuführen, da es mit der Zeit zu einer Abnahme der Hauttestreaktivität auf BLA kommt [116]. Bei Spätreaktionen lassen sich insgesamt seltener Hauttestreaktionen nachweisen, sie persistieren jedoch zumeist deutlich länger als bei Sofortreaktionen [117, 118].

**Testsubstanzen:** Für die Epikutantestung von BLA zeigte sich Vaseline als optimales Vehikel, eine Untersuchung hierzu erfolgte am Beispiel von AX und Ampicillin (AMP) [114]. Die Betalaktamantibiotika werden in Deutschland in einer Konzentration von 5 % bis 10 % in Vaseline getestet [78, 112]. In der europäischen Literatur werden auch Testkonzentrationen von 10 % oder 30 % empfohlen [116]; Unterschiede sind in Vaseline bislang nicht berichtet [114]. Penicilloyl-Polylysin zeigt in der Epikutantestung keinen positiven Befund und wird daher lediglich in der Prick- und Intrakutantestung eingesetzt [119].

**Varianten der klassischen Epikutantestung:** Da eine falsch negative Epikutantestung unter anderem in einer fehlenden Penetration des Allergens durch die Epidermis begründet sein kann sowie durch eine zu geringe Testkonzentration [78], wurde an einigen deutschen Hautkliniken der Abriss-Epikutantest [120] oder auch der „Scratch-Chamber“-Epikutantest [121] etabliert.

Für beide Epikutantestmodifikationen liegen bislang keine aussagekräftigen Studien zur Diagnostik der BLA-Allergie vor, weswegen zur routinemäßigen Anwendung in der allergologischen Praxis derzeit nur die „klassische“ Epikutantestung empfohlen werden kann.

Ergänzend kann der nach standardisiertem Protokoll durchgeführte Abriss-Epikutantest bei negativem „klassischen“ Epikutantestergebnis, aber fortbestehendem Verdacht auf das Vorliegen einer BLA-Allergie erwogen werden [122, 123].

#### 4.5.2. Prick- und Intrakutantestung

**Ablauf:** Die Pricktestung sollte vor der Intrakutantestung durchgeführt werden.

**Testzeitpunkt:** Es wird empfohlen die Hauttestung frühestens einen Monat nach Abheilung der Hautreaktion, aber möglichst innerhalb eines Jahres nach der Reaktion durchzuführen, da es mit der Zeit zu einer Abnahme der Hauttestreaktivität auf BLA kommt. Dies ist insbesondere für Sofortreaktionen anzustreben.

Hintergrund der Empfehlung für BLA: Personen mit Sofortreaktionen können ihre Hauttestreaktivität im Verlauf der Zeit verlieren. Je größer das

Zeitintervall zwischen der stattgehabten unerwünschten Arzneimittelreaktion und der allergologischen Diagnostik, desto größer die Wahrscheinlichkeit, dass diese negativ ist. So waren von 34 Patienten mit einer Soforttypallergie gegen ein Cephalosporin nach einem Jahr noch 62,5 %, nach drei Jahren noch 42,8 % und nach fünf Jahren noch 32 % positiv [124]. Die Hauttestreaktivität bleibt auf das angeschuldigte Medikament länger positiv als auf andere Medikamente. Reine Cephalosporinallergiker werden schneller und häufiger negativ als Patienten, die auf Penicilline und Cephalosporine reagieren [124]. Ebenso findet sich eine zügigere Hauttestnegativierung bei selektiver Amoxicillinallergie im Gegensatz zu Allergien auf Benzylpenicilloyl oder Minor-determinanten [125].

#### 4.5.2.1. Testsubstanzen zur Prick- und Intrakutantestung

**Formulierung:** Es wird – soweit möglich – die parenterale Präparation des Arzneimittels getestet, da hierdurch eine Intrakutantestung ermöglicht wird, deren Sensitivität über der der alleinigen Pricktestung liegt. Die Testlösungen werden jeweils frisch hergestellt [78, 112, 114]. Tabletten sollten gemörsert und in 0,9 % NaCl suspendiert getestet werden; es empfiehlt sich die standardisierte Zugabe von 1 ml Flüssigkeit. Eine Intrakutantestung dieser Zubereitung ist nicht möglich.

**Minor- und Majordeterminanten:** Es besteht die Möglichkeit, Benzylpenicillin gebunden an ein Transporterprotein in der Prick- und Intrakutantestung einzusetzen. In Europa ist das Produkt DAP-Penicillin® (Benzylpenicilloyl-octa-L-lysin als Majordeterminante und Natrium-Benzylpenilloat als Minordeterminante) des spanischen Herstellers Diater kommerziell zur Testung erhältlich, jedoch nicht zugelassen. Zuvor handelte es sich um einen Minordeterminanten-Mix, der aus Stabilitätsgründen auf eine Minordeterminante reduziert wurde. Auf dem US-amerikanischen Markt wird das Produkt Pre-pen® (Benzylpenicilloyl polylysin als Majordeterminante) von der Firma AllerQuest vertrieben. Die derzeit vorliegenden Studien beziehen sich auf eine Testung von PPL und MDM, entsprechende Studien für PPL/BP-OL und MD müssen folgen.

Der Stellenwert des Einsatzes der Minor- und Majordeterminanten in der Hauttestung von BLA-Allergien wird kontrovers diskutiert. Gründe hierfür sind hohe Kosten der kommerziellen Testsubstanzen, Probleme in der Verfügbarkeit der Testsubstanzen, ein großer zeitlicher Aufwand der Testung sowie regional unterschiedlicher Wandel der Verschreibungsgewohnheiten der BLA und einer damit verbundenen Veränderungen der allergologisch relevanten allergenen Strukturen.

In einer Studie von Romano et al. waren in einer Gruppe von 78 Personen mit einer Soforttypallergie auf Penicilline (nicht Aminopenicilline) 63 Personen nur auf PPL und/oder MDM positiv, acht nur auf Benzylpenicillin; somit war die Testung der Minor- und Majordeterminanten bei 81 % dieser Patienten relevant für die Diagnosestellung [126]. In einer Studie von Bousquet et al. wurde bei 136 von 824 Personen mittels Hauttestung eine BLA-Allergie diagnostiziert, bei 20 Patienten war die Testung von MDM/PPL allein positiv. Das heißt, bei 14,7 % der kutan positiv getesteten Personen war die Hauttestung von PPL/MDM erforderlich zur Diagnosestellung und machte eine Arzneimittelprovokationstestung überflüssig – beziehungsweise bei 2,4 % der insgesamt getesteten Personen [127]. In einer Untersuchung von Matheu, war die Testung von PPL/MDM sogar in 47 % von 44 hauttestpositiven Patienten unter 463 insgesamt untersuchten Fällen erforderlich zur Diagnosestellung [128].

**Weitere Testsubstanzen:** Die sonstigen BLA werden unkonjugiert kutan getestet. Benzylpenicillin (BP) wird ergänzend eingesetzt in einer Testkonzentration bis 10.000 IU/ml (Internationale Einheit je Milliliter), da hierdurch die Testsensitivität im Vergleich zu der alleinigen Testung der Minor- und Majordeterminanten erhöht wird [26].

Kommerziell zur kutanen Diagnostik ist zudem derzeit Amoxicillin und Clavulansäure erhältlich

(DAP® Amoxicillin und DAP® Clavulanic, Fa. Diater, Madrid, Spanien).

Es ist soweit möglich, das ehemals angeschuldigte Präparat zu testen.

Die verwendeten Präparate (Handelsnamen) und ihre Konzentrationen/Wirkstärke sind zu dokumentieren.

**Ausweichsubstanzen:** Die Auswahl abzuklärender Ausweichsubstanzen aus der Gruppe der BLA orientiert sich an bereits vorliegenden Befunden des Patienten. Sinnvoll ist es, die Auswahl zudem entsprechend eines möglichst großen Nutzens für den Patienten in der Zukunft zu orientieren.

Eine mögliche Testreihe für eine allergologische Diagnostik ist:

- für Kinder: Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Amoxicillin, Ampicillin, Cefaclor, Cefuroxim sowie gegebenenfalls Ceftazidim.
- für Erwachsene: Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Amoxicillin, Ampicillin, Cefuroxim, Cefaclor, Cefpodoxim, Cefixim, Ceftazidim.

**Testkonzentrationen (siehe Tab. 6):** Da bei hoch sensibilisierten Patienten schwere Anaphylaxien unter der Hauttestung beschrieben wurden [131], soll bei Risikopatienten und stattgehabten schweren Arzneimittelreaktionen eine titrierte Testung der Medikamente beginnend mit einer Verdünnung der maximalen Testkonzentration erfolgen und nachfolgend bei negativem Ergebnis eine Steigerung der Testkon-

**Tab. 6: Auflistung von Testsubstanzen und ihrer empfohlenen maximalen Testkonzentration**

Testsubstanz	maximale Testkonzentration Prick	maximale Testkonzentration i. c.	Literatur
Benzylpenicillin	10.000 IU/ml	10.000 IU/ml	[26]
Amoxicillin	20 mg/ml	20 mg/ml	[114, 116]
Benzylpenicilloyl-octa-L-lysin	$8,6 \times 10^{-5}$ mol/L	$8,6 \times 10^{-5}$ mol/L	[19]
Natrium-Benzylpenilloate	$1,5 \times 10^{-3}$ mol/L	$1,5 \times 10^{-3}$ mol/L	[19]
Ampicillin	20 mg/ml	20 mg/ml	[114, 116]
Aztreonam	2 mg/ml	2 mg/ml	[50, 67]
Cephalosporine	2 mg/ml Cefepim 20 mg/ml* für Cefalexin, Cefaclor, Cefadroxil, Cefuroxim, Ceftriaxon, Cefotaxim, Ceftazidim, Cefazolin	2 mg/ml Cefepim 20 mg/ml* für Cefalexin, Cefadroxil, Cefuroxim, Ceftriaxon, Cefotaxim, Ceftazidim, Cefazolin	kombiniert aus [25, 129, 130]
Ertapenem	1 mg/ml	1 mg/ml	[67]
Imipenem/Cilastatin	0,5 mg/ml	0,5 mg/ml	[64, 67]
Meropenem	1 mg/ml	1 mg/ml	[65, 67]
Piperacillin	20 mg/ml	20 mg/ml	[67]

\*Im Falle positiver Reaktion Herabtitrierung um ein bis zwei zehner Stufen i. c., intrakutan; IU, internationale Einheiten

zentration [23]. Eine offene Epikutantestung mit 20-Minuten-Ablesung und anschließendem Beginn der Pricktestung ist vorab in Erwägung zu ziehen.

**Vor- und Nachteile der Intrakutantestung in der Diagnose der BLA-Allergie:** Die Intrakutantestung ist sensitiver als die Pricktestung in der Diagnostik der Soforttypallergie. Die Spätablesung der Intrakutantestung stellt sich in Studien im Vergleich zur Epikutantestung mit Betalaktamantibiotika ebenfalls als sensitiver dar [57]. So waren in einer Studie mit 62 Penicillin- und Aminopenicillinallergikern vier nur in der Spätablesung des Intrakutantestes, nicht aber in der Epikutantestung positiv [117]. In der Intrakutantestung sind jedoch nur die Präparate einsetzbar, die in steriler Darreichungsform auch zur parenteralen Applikation vorliegen, sie zeigt häufiger Irritationen und birgt ein größeres Anaphylaxierisiko verglichen mit der Pricktestung.

**Diagnostischer Wert der Prick- und Intrakutantestung in der Diagnose der BLA-Allergie:** Im Falle einer Sofortreaktion auf BLA zeigt sich in der Literatur eine sehr heterogene Quote positiver Hauttestungen von 0,8 % (4 von 500 [6]) bis 73,1 % (212 von 290 [67]) beziehungsweise 75,5 % (37 von 49 [117]). Es gibt hier einen Selektionsbias. Patienten mit höhergradigen Anaphylaxien zeigen häufiger positive Hauttestungen als Patienten mit einer Urtikaria [67, 132]. Zudem zeigen sich Unterschiede in Testprotokollen, Zeitabständen zwischen Diagnostik und stattgehabten Reaktionen sowie dem Ort der Studie, da die Häufigkeit der Anwendung verschiedener Betalaktame sich international unterscheidet.

Der negative prädiktive Wert (NPV) einer Hauttestung mit PPL und BP beziehungsweise PPL und MDM ist 97,74 % beziehungsweise 93,02 %. Drei von 130 Patienten reagieren nach negativem Hauttest mit PPL und BP im DPT (2,3 %; NPV 97,74). Acht von 86 Patienten reagieren nach negativem Hauttest mit PPL und MDM (6,97 %; NPV 93,02) [133].

Eine Validierung des diagnostischen Werts der Testung der mittlerweile alleinig erhältlichen Minordeterminante (MD) im Gegensatz zu dem zuvor erhältlichen Minordeterminanten-Mix steht aus. Der Zusatznutzen einer Testung mit BP, PPL/BP-OL und MD bezogen auf die verschiedenen klinischen Erscheinungsformen der Überempfindlichkeitsreaktionen sowie auf die unterschiedlichen BLA bedarf weiterer Untersuchungen.

#### 4.5.3. Risiken der Hauttestung

Systemische bis hin zu lebensbedrohlichen Reaktionen können unter einer Hauttestung auf BLA auftreten [131]. Sie ähneln oft den Symptomen der Ursprungsreaktion, sind häufig jedoch milder [79]. Als Risikofaktor wird hier eine arzneimittelassoziierte

Anaphylaxie in der Vorgeschichte gesehen. Die Häufigkeit variiert unter anderem entsprechend der Patientenklintel sowie den Testsubstanzen. So kam es in einer Studie an 290 adulten Soforttyp-Penicillinallergikern bei 11 % der kutanen Testungen zu systemischen Reaktionen, 50 % erfolgten auf Amoxicillin, 29 % auf BPO, 15 % auf MDM und 6 % auf AMP [23]. Auch Spätreaktionen können durch eine kutane Testung wiederaufflammen, es gibt jedoch keinen Hinweis dafür, dass eine Spätreaktion in der Vorgeschichte zu einer Anaphylaxie bei kutaner Testung prädisponiert.

Daher ist eine adäquate Überwachung während und nach der Testung von essenzieller Bedeutung [19, 26, 134]. Das durchführende Personal sowie die Infrastruktur müssen auf eine entsprechende Notfallsituation vorbereitet sein. Eine Überwachung über einen individuell je nach Risiko angepassten Zeitraum und die Möglichkeit einer unmittelbaren Notfallversorgung muss gewährleistet sein. Es obliegt der individuellen ärztlichen Nutzen-Risiko-Abschätzung die Allergiehauttestungen gegebenenfalls unter stationären Bedingungen durchzuführen.

#### Empfehlungen Hauttestung

Bei Sofortreaktionen wird eine Prick- und (bei Verfügbarkeit des Präparats zur parenteralen Gabe) eine Intrakutantestung empfohlen. Die Pricktestung soll immer vor der Intrakutantestung durchgeführt werden.

Bei Verdacht auf eine Spätreaktion werden eine Epikutantestung und (bei Verfügbarkeit des Präparats zur parenteralen Gabe) eine Intrakutantestung mit Spätablesung empfohlen. Vor der Intrakutantestung sollte eine Pricktestung mit Sofortablesung erfolgen, deren Spätablesung erwogen werden kann.

Im Falle einer schweren Spätreaktion soll nach individueller Risikobewertung eine schrittweise Hauttestung erwogen werden.

Bei unklarer Reaktion wird eine Diagnostik hinsichtlich einer möglichen Sofort- und Spätreaktion empfohlen.

Es wird empfohlen, die kutane Diagnostik frühestens einen Monat nach Abheilung der Hautreaktion, aber möglichst innerhalb eines Jahres nach der Reaktion durchzuführen, da es mit der Zeit zu einer Abnahme der Hauttestreaktivität auf BLA kommt. Dies ist insbesondere für Sofortreaktionen anzustreben.

Nach individueller Nutzen/Risiko-Abwägung soll eine titrierte Testung der Medikamente beginnend mit einer Verdünnung der maximalen, nicht irritativen Testkonzentration erfolgen und nachfolgend bei negativem Ergebnis eine Steigerung der Testkonzentration. Eine offene Epikutantestung mit 20-minütiger Nachbeobachtung und anschließendem Beginn der Pricktestung ist in Erwägung zu ziehen.

Es wird empfohlen, soweit verfügbar, das angeschuldigte Arzneimittel an der Haut zu testen.

Es kann empfohlen werden, soweit möglich, nach Reaktion auf AX/CLV auch CLV als Einzelsubstanz zu testen.

In der Literatur zeigt sich eine höhere Sensitivität für den Nachweis von Penicillinallergien, wenn ergänzend zur Testung der angeschuldigten Arzneimittel auch BP, MD beziehungsweise MDM und PPL/BP-OL als Testsubstanzen in der Hauttestung eingesetzt werden. Die Beschaffung der Testsubstanzen ist teilweise schwierig und diese verfügen über keine Zulassung zur Hauttestung.

Basierend auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung kann in der Abklärung einer Penicillinallergie, insbesondere bei höhergradigen Anaphylaxien und gebotener Zurückhaltung in der Indikationsstellung einer Arzneimittelprovokationstestung,

eine Hauttestung des angeschuldigten Arzneimittels sowie von BP, MD und PPL/BP-OL sinnvoll sein.

#### 4.6. Arzneimittelprovokationstestung

Hinsichtlich allgemeiner Aussagen zur Arzneimittelprovokationstestung siehe auch [19].

**Definition:** Die Arzneimittelprovokationstestung (engl. „drug provocation test“, DPT; „graded challenge“, „test dosing“ u. a.) bezeichnet die kontrollierte Gabe eines Medikaments mit dem Ziel, eine Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktion zu diagnostizieren oder auszuschließen [20].

**Hintergrund:** Unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen lassen sich unabhängig von ihrem Pathomechanismus reproduzieren. Patientenindividuelle Faktoren wie die Metabolisierung eines Arzneimittels oder genetische Faktoren beeinflussen das Ergebnis.

Die Arzneimittelprovokationstestung steht am Ende der allergologischen Diagnostik, nach erfolgter Anamnese sowie entsprechend der Indikation einer In-vitro-Diagnostik sowie Hauttestung. Insbesondere im Kindesalter wird nach gutartigen, spät auftretenden Exanthemen auch eine direkte Provokationstestung propagiert [135].

Aus Sicherheitsgründen erfolgen keine Arzneimittelprovokationstestungen bei zuvor eindeu-

#### Hinweise für die Diagnostik spezieller klinischer Erscheinungsbilder

1. Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP):
  - Die Epikutantestung soll zur Diagnostik durchgeführt werden.
  - Die Aussagekraft und Sicherheit des Intrakutantests sind unklar, die Spät-ablesung des Prick- beziehungsweise Intrakutantests kann von Wert sein [116].
  - In einer französischen Studie zeigten 58% von 45 Patienten ein positives Ergebnis im Epikutantest bei Z.n. AGEP, jedoch nicht nur BL betreffend [148], sowie sieben von 14 Patienten in einer weiteren Studie [149].
2. „drug rash with eosinophilia and systemic symptoms“ (DRESS):
  - Die Epikutantestung sollte zur Diagnostik durchgeführt werden.
  - In einer Auswertung von 14 Patienten nach DRESS mit einer positiven Epikutantestung auf BLA sowie drei Patienten mit einer positiven Spät-ablesung nach i.c.-Testung auf BLA zeigte keiner der Patienten ein Wiederaufflammen der Symptomatik [148].
  - Bei einem Teil der Patienten zeigten sich mehrere, für das stattgehabte DRESS

- relevante Allergene in der Diagnostik (18% in [148])
- Der Wert eines Pricktests sowie die Spät-ablesung eines Intrakutantests bleiben unklar. Da Rezidive beschrieben wurden, sollte eine Durchführung dieser Testmodalitäten nur bei dringender/vitaler Indikation erfolgen [116].
- T-zelluläre In-vitro Diagnostik kann ein Instrument zur Identifikation des auslösenden Agens bei schweren Arzneireaktionen sein wie bullösen Reaktionen sowie dem DRESS/DIHS.
- 3. Fixes Arzneimittelexanthem (FDE):
  - Die Epikutantestung soll zur Diagnostik durchgeführt werden (in loco) [116].
- 4. „symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema“ (SDRIFE):
  - Die Epikutantestung soll zur Diagnostik durchgeführt werden [116].
- 5. Stevens-Johnson-Syndrom/Toxisch epidermale Nekrolyse (SJS/TEN):
  - Die Epikutantestung kann zur Diagnostik erwogen werden.
  - Es sind jedoch nur wenige positive Ergebnisse im Rahmen einer Epikutantestung bei SJS/TEN beschrieben [78, 116].

- Eine Literaturrecherche hat bisher keinen Hinweis dafür ergeben, dass es zu einem erneuten Aufflammen einer TEN durch einen Hauttest kommen könnte [112, 148].
- Bei SJS/TEN kann in Einzelfällen eine T-zelluläre Diagnostik erwogen werden.
- 6. Makulopapulöse Exantheme:
  - Die Epikutantestung soll zur Diagnostik durchgeführt werden. Eine Intrakutantestung mit Spät-ablesung wird bei Verfügbarkeit des Präparates zur parenteralen Gabe empfohlen, zuvor sollte eine Pricktestung mit Sofort-ablesung erfolgen, deren Spät-ablesung erwogen werden kann.
- 7. Anaphylaxie und medikamenten-induzierte Urtikaria:
  - Der Pricktest soll zur Diagnostik durchgeführt werden. Der i.c.-Test soll zur Diagnostik durchgeführt werden, sofern verfügbar.
  - Die spezifische IgE-Bestimmung soll zur Diagnostik durchgeführt werden, sofern verfügbar.
  - Ein Basophilenaktivierungstest kann in Einzelfällen hilfreich sein.

Tab. 7: Dosierungsvorschläge für die Provokationstestung mit Betalaktamantibiotika bei Erwachsenen\*

Wirkstoffe	Applikation	therapeutische Dosierung	kommerziell erhältliche Einzelmengen	Dosierungsschritte (in Klammern Vorschläge für niedrig dosierten Beginn bei erhöhtem Anaphylaxierisiko)	Gesamtdosis nach allen Dosisschritten
Benzylpenicillin (Penicillin G)	i.v.	1 bis 5 Mio. IE/d in 4 bis 6 Einzelgaben	1, 5 und 10 Mega	(500 IE, 5.000 IE, 50.000 IE) 500.000 IE, 1.500.000 IE, 5.000.000 IE	7.055.500 IE
Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V)	oral	3 × täglich 1 bis 1,5 Mega	1 und 1,5 Mega	(100 IE, 1.000 IE, 10.000 IE) 100.000 IE, 500.000 IE, 1.500.000 IE	2.111.100 IE
Amoxicillin	oral	1,5 bis 3 g in 3 bis 4 ED, Steigerung bis 4 bis 6 g	500 und 1.000 mg	(1 mg, 5 mg, 25 mg) 100 mg, 500 mg, 1.000 mg	1.631 mg
Ampicillin	oral	2 bis 6 g in 3 bis 4 ED	500 und 1.000 mg	(1 mg, 5 mg, 25 mg) 100 mg, 500 mg, 2.000 mg	2.631 mg
Sultamicillin	oral	2 × 375 bis 750 mg	375 mg	(0,1 mg, 1mg, 10 mg) 37 mg, 187,5 mg, 375 mg	610,6 mg
Flucloxacillin	oral	1 bis 3 g in 1 bis 4 ED	500 mg	(0,1 mg, 1 mg, 10 mg) 100 mg, 500 mg, 1.000 mg	1.611,1 mg
Piperacillin	i.v.	6 bis 12 g, max. 24 g verteilt auf 2 bis 4 ED	1,2,3 und 4 g	(1 mg, 10 mg, 100 mg) 500 mg, 2.000 mg, 6.000 mg	8.611 mg
Mezlocillin	i.v.	3 × täglich 2 bis 3 g bis 2 × 10 g	2 und 4 g	(1 mg, 10 mg, 100 mg) 500 mg, 1.500 mg, 4.000 mg	6.111 mg
Cefaclor	oral	3 × 500 mg	500 mg	(0,1 mg, 1 mg, 5 mg) 25 mg, 125 mg, 500 mg	656,1 mg
Cefalexin	oral	1 bis 4 g in 3 bis 4 ED	500 mg, 1 g	(0,1 mg, 1 mg, 10 mg) 100 mg, 250 mg, 1.000 mg	1.361,1 mg
Cefadroxil	oral	1 bis 2 × 1 g, bis 4 g	1 g oder Saft	(0,1 mg, 1 mg, 10 mg) 100 mg, 250 mg, 1.000 mg	1.361,1 mg
Cefazolin	i.v.	1,5 bis 6 g/d in 2 bis 3 ED je nach Erreger, bis 12 g	1 g, 2 g	(1 mg, 10 mg, 80 mg) 200 mg, 750 mg, 2.000 mg	3.041 mg
Cefuroxim	i.v.	1,5 bis 2,25 g in 2 bis 4 ED bis max. 6 g in 4 ED; i.v.: 750 mg oder 1,5 g alle 8 h	750 bis 1500 mg	(0,1 mg, 1 mg, 10 mg) 100 mg, 250 mg, 750 mg	1.111,1 mg
Cefuroxim-axetil	oral	2 × 250 bis 500 mg oral	250 mg, 500 mg	(0,1 mg, 1 mg, 10 mg) 25 mg, 100 mg, 250 mg	386,1 mg
Cefotaxim	i.v.	2 bis 6 g in 2 ED alle 12 h	1 g, 2 g	(0,1 mg, 1 mg, 10 mg) 100 mg, 500 mg, 2.000 mg	2.611,1 mg
Cefpodoxim	oral	2 × 100 bis 200 mg, ED alle 12 h	100 und 200 mg oder Saft	(0,01 mg, 0,1 mg, 1 mg) 10 mg, 50 mg, 100 mg	161,11 mg
Ceftriaxon	i.v.	1 bis 2 g 1 ×/d bis 4 g	500 mg, 1 g	(1 mg, 5 mg, 25 mg) 100 mg, 500 mg, 1.000 mg	1.631 mg
Ceftazidim	i.v.	2 bis 6 g, im Regelfall 3 bis 4 g	0,5 g, 1 g, 2 g	(1 mg, 5 mg, 25 mg) 100 mg, 500 mg, 2.000 mg	2631 mg
Ceftibuten	oral	400 mg 1 ×/d	200 und 400 mg	(0,1 mg, 1 mg, 4 mg) 10 mg, 50 mg, 200 mg	265,1mg
Cefepim	i.v.	2 g alle 12 h, max. alle 8 h	1 g, 2 g	(1 mg, 10 mg, 50 mg) 100 mg, 500 mg, 2.000 mg	2.661 mg
Imipenem	i.v.	500 mg alle 6 h	500 mg (in Kombination mit Cilastatin)	(1 mg, 5 mg, 10 mg) 50 mg, 100 mg, 500 mg	666 mg
Meropenem	i.v.	500 mg bis 1 g alle 8 h, bis 2 g alle 8 h	500 mg, 1 g	(1 mg, 10 mg, 25 mg) 100 mg, 500 mg, 1.000 mg	1.636 mg
Ertapenem	i.v.	1 g 1 ×/d	1 g	(0,1 mg, 1 mg, 25 mg) 75 mg, 250 mg, 650 mg	1.001,1 mg

\*Zudem sind die Fachinformationen der jeweiligen Substanzen zu beachten, unter anderem bezüglich Anwendungsbeschränkungen, der Infusionsdauer, zu beachtender Zeitabstände zwischen den Einzelgaben sowie patientenindividuelle Faktoren wie unter anderem Dosisanpassungen bei Nierenfunktionsstörungen. Für Kinder müssen die Testdosierungen unter anderem entsprechend Gewicht und Alter kalkuliert werden.

Die Zeitabstände zwischen den Einzeldosen sind individuell festzulegen; sie sollten mindestens 30 Minuten betragen.

IE, Internationale Einheiten; i.v., intravenös; ED, Einzeldosis; h, Stunde; d, Tag

tig positiver Hauttestung auf das entsprechende BLA und eindeutiger Anamnese [30].

Vorschläge für Dosisabstufungen im Rahmen der Arzneimittelprovokationstestung finden sich in **Tab. 7**.

Für Kinder müssen die Testdosierungen entsprechend Gewicht und Alter kalkuliert werden.

Zudem sind die Fachinformationen der jeweiligen Substanzen zu beachten, unter anderem in Hinblick auf die Infusionsdauer, zu beachtende Zeitabstände zwischen den Gaben sowie patientenindividuelle Faktoren wie unter anderem Dosisanpassungen bei Nierenfunktionsstörungen. Dies kann zur Folge haben, dass Medikamentenexpositionen möglicherweise eine längere Zeitdauer in Anspruch nehmen können.

Eine ärztlich beaufsichtigte Nachbeobachtungszeit, auch mit der Möglichkeit einer zeitnahen intensivmedizinischen Versorgung, soll nach Provokation so lange aufrechterhalten werden, wie mit schweren Reaktionen (z. B. 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 (z. B. Art des Arzneistoffs, geschätzte Wahrscheinlichkeit einer Reaktion, erwartete Schwere der Reaktion, Erwartungshaltung/Angst des zu Provozierenden) zu berücksichtigen sind.

**Eine unauffällige Arzneimittelprovokationstestung mit BLA hat einen hohen negativen prädiktiven Wert.** Dieser lag in einer multizentrischen europäischen Studie mit einer Eintagesprovokation bei 94,1 %. Neun von 118 Personen berichteten in einer mindestens sechsmoatigen Nachbeobachtung eine Spätreaktion, eine schwere Reaktion zeigte sich nicht [136].

#### Empfehlung

Die Durchführung einer Arzneimittelprovokationstestung wird nach Abschluss der sonstigen allergologischen Diagnostik nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung empfohlen.

Wenn möglich, ist das angeschuldigte Arzneimittel in der ursprünglichen Formulierung zu exponieren.

In begründeten Ausnahmefällen kann eine Arzneimittelprovokationstestung bei dringender Notwendigkeit zur Gabe eines Arzneimittels auch ohne vorherige Diagnostik erfolgen.

Bei langjährig zurückliegenden schweren Soforttypreaktionen und einmalig unauffälligem Provokationstest kann eine Reevaluierung (Wiederholung der Haut- und In-vitro-Tests, falls unauffällig auch Provokationstests) bei hochgradigem Verdacht im Einzelfall erwogen werden.

#### 4.7. Desensibilisierung (Toleranzinduktion)

**Definition:** Eine Arzneimitteldesensibilisierung (oder Toleranzinduktion) bezeichnet die Auslösung einer temporären Toleranz gegen eine Substanz, welche für eine Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktion verantwortlich ist [137].

Die erfolgreiche Durchführung einer Desensibilisierung bei bekannter Soforttypallergie auf Beta-laktamantibiotika ist in der Literatur gut belegt. Wenige Berichte gibt es hingegen für die Desensibilisierung von leichten Spätreaktionen wie makulopapulösen Exanthenen oder fixen Arzneimittelreaktionen, hier wird der Erfolg kontrovers diskutiert [137, 138]. Kontraindiziert ist eine Desensibilisierung bei Patienten mit Typ-II- und -III-Reaktionen nach Coombs und Gell sowie schweren Spätreaktionen wie einem SJS/TEN und einem DRESS/DIHS [137, 138].

Es ist zu beachten, dass im Gegensatz zu einer spezifischen Immuntherapie die induzierte Toleranz nach Therapieende nur für Stunden oder wenige Tage anhält [137]. Dieser Status kann üblicherweise durch eine Gabe im für die Gabe von Antibiotika üblichen Abstand von mehreren Stunden aufrechterhalten werden. Sollte jedoch eine erneute Gabe nach einem längeren Zeitintervall erforderlich sein, ist eine erneute Desensibilisierung durchzuführen [139].

**Ablauf:** Aufgrund des Risikos akuter allergischer Reaktionen im Rahmen der Desensibilisierung ist diese nur unter adäquater Überwachung bei liegendem i.v.-Zugang und Monitoring durchzuführen, wenn eine unmittelbare Behandlung einer akuten allergischen Reaktion gewährleistet ist [137].

Die vorliegenden Protokolle betreffen die Desensibilisierung von Patienten mit Sofortreaktionen. Die Startdosis liegt zwischen 1/1.000.000 und 1/100 der vollen therapeutischen Dosierung. Diese Dosierung wird festgelegt entsprechend der Schwere der Indexreaktion oder bei Patienten mit positivem Hauttest auf der Basis einer Hauttitration. Entsprechend kann es auch erforderlich sein, die Desensibilisierungsprotokolle zu modifizieren. Die zuletzt verabreichte Dosierung wird zumeist bei der nächsten Gabe verdoppelt bis die angestrebte therapeutische Dosierung erreicht ist. Die Gabe erfolgt üblicherweise alle 15 bis 20 Minuten [137].

Für die Desensibilisierung im Falle von Spätreaktionen werden Startdosierungen von 1/1.000.000 und 1/8 beschrieben; die Zeitintervalle für die weitere Dosissteigerung variieren gemäß den bereits beschriebenen Protokollen von 15 Minuten bis hin zu Tagen [138].

Eine Vorbehandlung oder begleitende Gabe von Antihistaminika und Glukokortikoiden wird kontrovers gesehen: Sie birgt die Gefahr, erste Zeichen einer Anaphylaxie zu unterdrücken, diese Symptomunterdrückung kann aber zur besseren Durchführbarkeit der Desensibilisierung beitragen [138]. Im Fall durchbrechender Überempfindlichkeitsreaktionen ist die Arzneimittelgabe unmittelbar zu stoppen, eine antiallergische Medikation ist, falls erforderlich, zu verabreichen. Die weitere Vorgehensweise ist an die Reaktion des Patienten anzupassen. Mögliche weitere Schritte sind, unter anderem das Zurückgehen um ein oder zwei Dosen im Protokoll, die Einführung von Zwischenschritten, Wiederholung problematischer Dosierungen oder auch das Fortfahren im bisherigen Protokoll [137, 139]. Bei sehr schweren Zwischenfällen, serumkrankheitsartigen Symptomen oder Blutzell dyskrasien ist die Behandlung zu stoppen [137].

**Empfehlung**

Die Möglichkeit einer Desensibilisierung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn ein Arzneimittel bei Patienten mit nachgewiesener oder hochwahrscheinlicher Soforttypallergie notwendig ist und keine Alternativbehandlung existiert oder diese nicht zufriedenstellend ist. Eine positive Nutzen/Risiko-Bewertung ist erforderlich.

Beispiele für Testprotokolle: siehe **Tab. 8, 9** und **10**.

**4.8. Besonderheiten im Kindes- und Jugendalter**

Auch im Kindes- und Jugendalter stellen Betalaktamantibiotika die Medikamentengruppe dar, die am häufigsten mit Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen in Verbindung gebracht wird [135].

Allerdings lässt sich eine Überempfindlichkeit nur in der Minderzahl pädiatrischer Patienten objektivieren. So zeigten Untersuchungen selektiver, zumeist in tertiären Zentren rekrutierter Patientengruppen, dass der Verdacht auf allergische Sofortreaktionen durch positive Hauttestungen und/oder orale Provokationstestungen nur in 0 bis maximal circa 31 % der Fälle gesichert werden kann. Auch für Spätreaktionen konnten durch Provokationstestungen nur circa sieben bis maximal 16 % der Verdachtsdiagnosen bestätigt werden [143, 144, 145, 146].

Grundsätzlich und nur mit wenigen Ausnahmen gelten für Kinder und Jugendliche die gleichen diagnostischen Algorithmen wie für Erwachsene. Die

**Tab. 8: Kombiniertes orales, subkutanes und intramuskuläres Desensibilisierungsprotokoll auf Penicillin, Gabe alle 15 Minuten [140]**

Nummer	Einheiten	Applikationsweg
1	100	oral
2	200	oral
3	400	oral
4	800	oral
5	1.600	oral
6	3.200	oral
7	6.400	oral
8	12.800	oral
9	25.000	oral
10	50.000	oral
11	100.000	oral
12	200.000	oral
13	400.000	oral
14	200.000	s.c.
15	400.000	s.c.
16	800.000	s.c.
17	1.000.000	i.m.

*s.c., subkutan; i.m. intramuskulär*

kutane Diagnostik, speziell der Intrakutantest wird aufgrund seiner Schmerzhaftigkeit jedoch gerade im Säuglings- und Kleinkindalter schlechter toleriert als bei Schulkindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Zudem stellen andere mit Exanthen einhergehende Erkrankungen, von häufigen bakteriellen und viralen Infektionserkrankungen bis hin zu dem sehr seltenen aber potenziell lebensbedrohlichen Kawasaki-Syndrom, wesentliche Differenzialdiagnosen zum BLA-assoziierten Exanthem dar [27, 28, 145].

Zusätzlich entwickeln Kinder unter Einnahme von BLA nicht selten unkomplizierte MPE, die auch als „benign rashes“ bezeichnet werden. Diese zeigen keine Schleimhautbeteiligung oder Blasenbildung und gehen nur mit leichtem bis mäßigem Pruritus ohne Reduktion des Allgemeinzustands einher. In der Regel sind sie innerhalb weniger Tage spontan und vollständig rückläufig [29].

Für die Gruppe der BLA ist zudem anzumerken, dass Cefaclor als Hauptauslöser Serumkrankheit-ähnlicher Reaktionen gilt, die neben Exanthenen auch mit Arthralgien und persistierendem Fieber einhergehen können [135].

Für das Kindesalter ist außerdem hervorzuheben, dass BLA aufgrund des eingeschränkten Spektrums alternativer Antibiotika für viele Erkrankungen die Therapie der ersten Wahl darstellen. Zudem bedeutet die ohne adäquate Diagnosesicherung ausgesprochene Empfehlung zur lebenslangen Meidung von Betalaktamen aufgrund der höheren Lebenserwartung der Kinder eine starke, jahrzehntelang währende Einschränkung therapeutischer Optionen.

#### Empfehlungen für das Kinder- und Jugendalter

Die allergologische Abklärung einer vermuteten Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktion soll auch bei pädiatrischen Patienten in jeder Altersstufe angestrebt werden.

Im Falle einer Spätreaktion, im Sinne eines unkomplizierten Exanthems („benign rashes“), kann eine Arzneimittelprovokationstestung ohne vorherige kutane Testung durchgeführt werden.

Bei schweren Spätreaktionen soll keine Arzneimittelprovokationstestung durchgeführt werden.

#### 4.9. Ablauf

Der Ablauf der Diagnostik wird in den **Abb. 2** und **3** dargelegt. Die Durchführung jedweder allergologischer Diagnostik unterliegt einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung. Empfehlungen zum Vorgehen, wenn eine allergologische Diagnostik bei dringender Behandlungsindikation von Patienten mit vermuteter BLA-Überempfindlichkeit nicht zeitgerecht möglich ist, finden sich in **Abb. 4**.

Die allergologische Diagnose basiert auf der Zusammenschau der vorhandenen und als erforderlich erachteten Befunde aus Anamnese, In-vitro-Diagnostik, Hauttestung und Arzneimittelprovokationstestung in Kenntnis der bekannten Pathomechanismen allergischer Reaktionen sowie allergologisch relevanter Strukturen.

#### Allergiepass:

- Es sollte zeitnah ein Dokument/Allergiepass ausgestellt werden, aus dem die Überempfindlichkeiten hervorgehen.
- Abschließend sollen der Patient beziehungsweise die Eltern betroffener Kinder beraten sowie das Ergebnis schriftlich dokumentiert und in Form eines Allergiepasses ausgehändigt werden.
- Der Allergiepass sollte in allgemeinverständlicher Form die vermutete oder diagnostisch gesicherte Klinik der BLA-Allergie, deren Auslöser, zukünftig zu meidende Arzneimittel sowie applizierbare Alternativpräparate aus der Gruppe der BLA beinhalten.

**Tab. 9: Orales Penicillin-Desensibilisierungsprotokoll, Gabe alle 15 Minuten [137, 141]**

Nummer	Penicillin (mg/ml)	Volumen (ml)	Dosis (mg)	Kumulativedosis
1	0,5	0,1	0,05	0,05
2	0,5	0,2	0,1	0,15
3	0,5	0,4	0,2	0,35
4	0,5	0,8	0,4	0,75
5	0,5	1,6	0,8	1,55
6	0,5	3,2	1,6	3,15
7	0,5	6,4	3,2	6,35
8	5	1,2	6	12,35
9	5	2,4	12	24,35
10	5	5	25	49,35
11	50	1	50	100
12	50	2	100	200
13	50	4	200	400
14	50	8	400	800

**Tab. 10: Intravenöses Penicillin-Desensibilisierungsprotokoll mit der Infusionspumpe, Dosissteigerung alle 15 Minuten [142]**

Nummer	Penicillin (mg/ml)	Flussrate (ml/h)	Dosis (mg)	Kumulativedosis
1	0,01	6	0,015	0,015
2	0,01	12	0,03	0,045
3	0,01	24	0,06	0,105
4	0,1	50	0,125	0,23
5	0,1	10	0,25	0,48
6	0,1	20	0,5	1
7	0,1	40	1	2
8	0,1	80	2	4
9	0,1	160	4	8
10	10	3	7,5	15
11	10	6	15	30
12	10	12	30	60
13	10	25	62,5	123
14	10	50	125	250
15	10	100	250	500
16	10	200	500	1.000

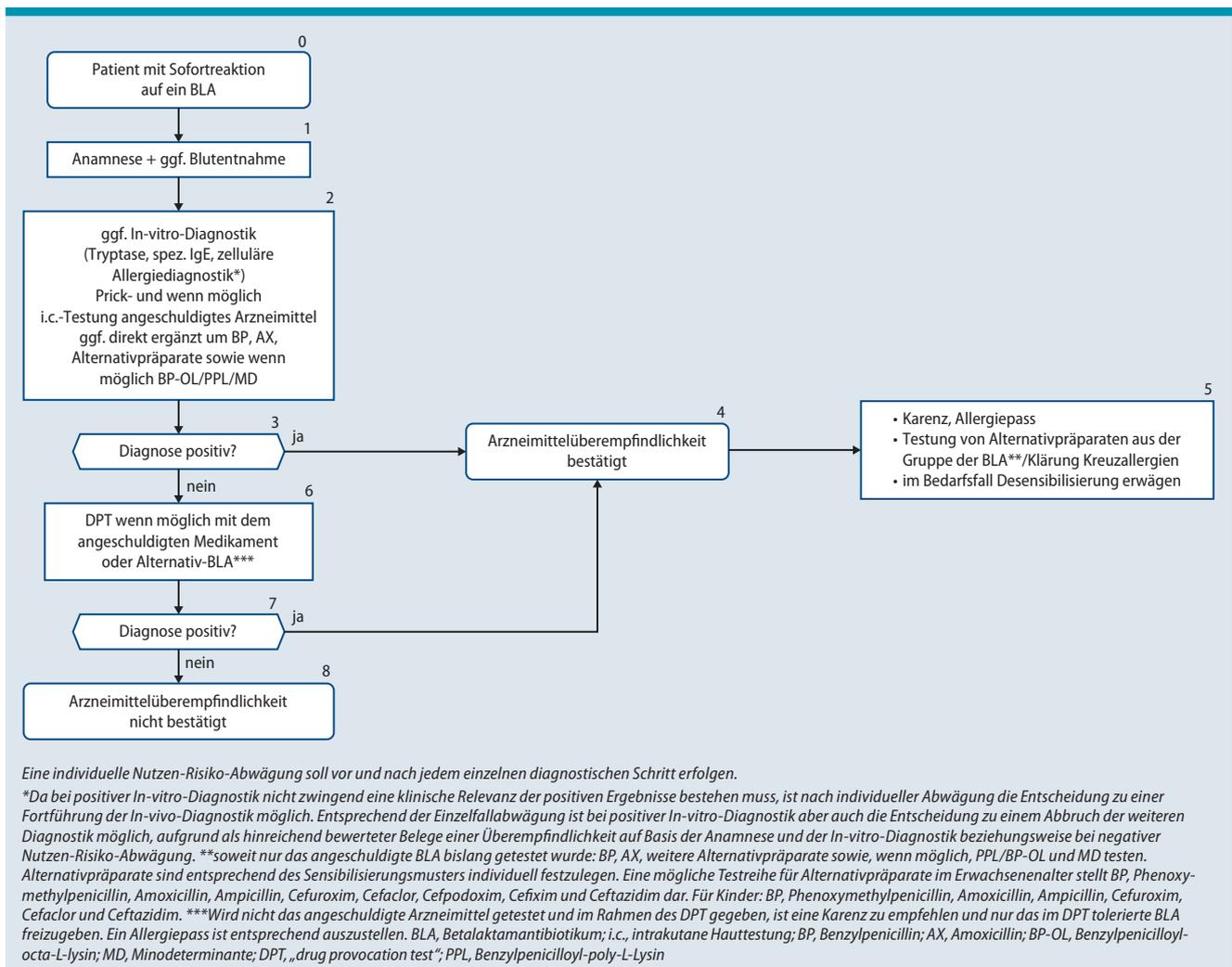


Abb. 2: Algorithmus zur Diagnostik bei Sofortreaktion auf ein Betalaktamantibiotikum

- Es sollte möglichst das Vorgehen bei zwingend erforderlicher Gabe eines nicht sicher als verträglich identifizierten BLA aufgelistet werden.
- Es sollen Wirkstoffe und nicht nur Handelsnamen aufgeführt werden.
- Die gesperrten Substanzen sollten, soweit möglich, auf die allergologisch relevanten Medikamente eingegrenzt werden.
- Beispiele siehe **Abb. 5** und **6** [147]

### 5. Studien- und Versorgungsbedarf

Zur Diagnostik der BLA-Allergien sind im Vergleich zu anderen Medikamentengruppen zahlreiche Studien durchgeführt worden. Die publizierten Studien sind teilweise jedoch regionsabhängig in Bezug auf unter anderem Verschreibungsgewohnheiten, aber auch zentrumsabhängig in Bezug auf die durchgeführte Diagnostik und die Auswahl des Patientenguts. Daher

- bedürfen die mitunter sehr heterogenen Resultate einer Validierung bezüglich verschiedener Sachverhalte.
- Klinische Daten zur Anamnese, in Relation zu den Testergebnissen, sollten systematisch erfasst und ausgewertet werden.
- Kreuzreaktivitäten zwischen den BLA sind aufgrund struktureller Ähnlichkeiten plausibel, müssen aber in ihrer klinischen Relevanz noch weiter abgesichert werden.
- Die Erhöhung der Testkonzentration für bestimmte Cephalosporine von 2 mg/ml auf 20 mg/ml in der Prick- und Intrakutantestung erfordert weitere Untersuchungen, insbesondere auch bezüglich möglicher Einbußen in der Spezifität.
- Es liegen unzureichende Daten zur Testung von Piperacillin und Tazobactam vor, die jedoch häufig zur Behandlung von Patienten eingesetzt werden. Hier sind weitere Untersuchungen zur Ver-

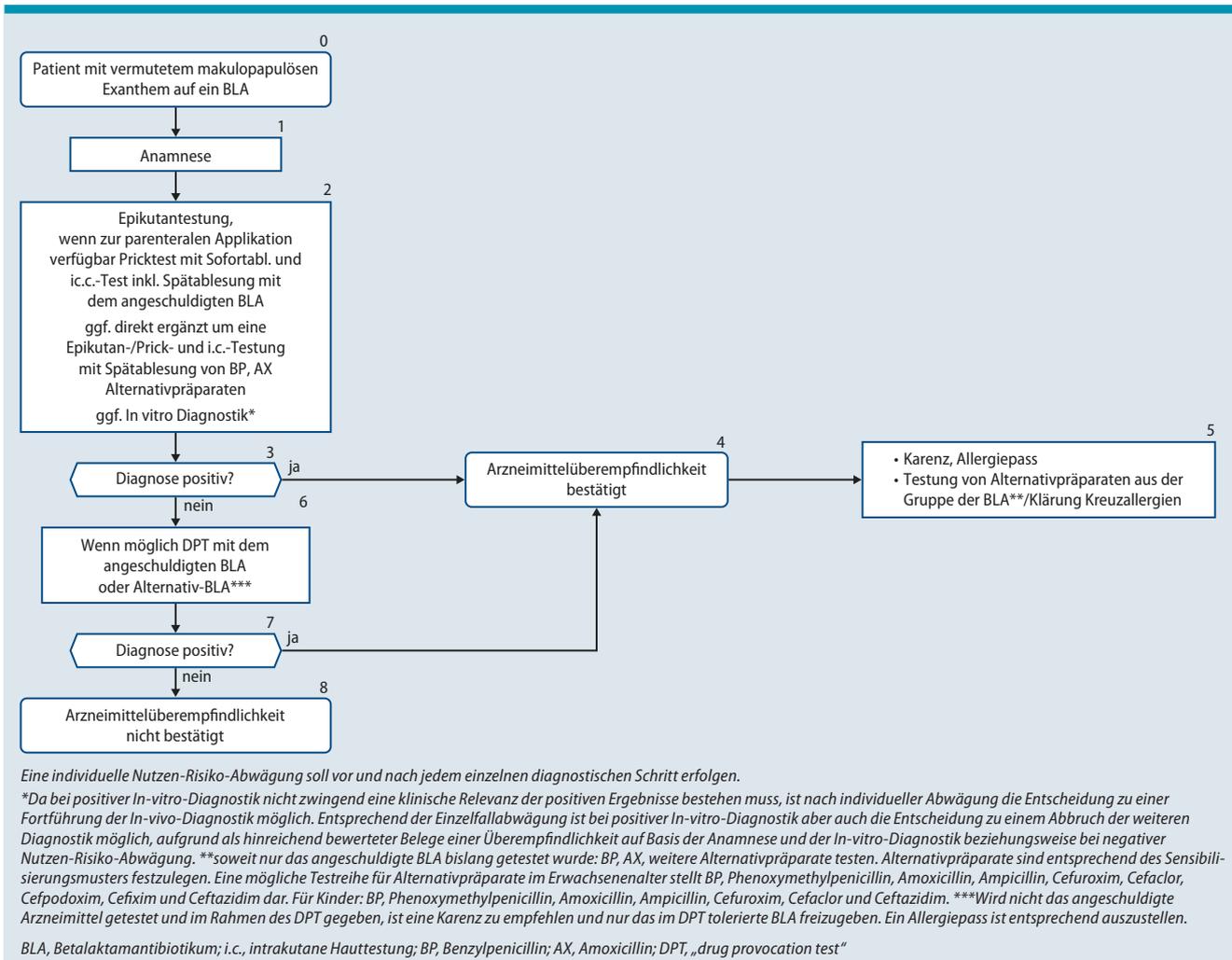


Abb. 3: Algorithmus zur Diagnostik bei vermutetem, makulopapulösen Exanthem auf ein Betalaktamantibiotikum

besserung der Testempfehlungen erforderlich. Zudem ist die allergologische Relevanz des Betalaktamaseinhibitors Tazobactam bislang nicht geklärt. Tazobactam liegt nicht als Einzelsubstanz zur Testung vor.

- Der Nutzen einer Reevaluation von zuvor in der allergologischen Diagnostik negativ diagnostizierten Patienten, trotz eindeutiger Anamnese, bleibt aufgrund einer sehr heterogenen Datenlage unklar und muss weiter untersucht werden.
- Das grundsätzliche Sensibilisierungsrisiko durch die Allergietestungen sollte weiter untersucht werden.
- Der Nutzen und das Sensibilisierungsrisiko des Abriss-Epikutantestes auf BLA sollte weiter untersucht werden.
- Die Datenlage für diagnostische Empfehlungen bei speziellen klinischen Erscheinungsbildern ist

limitiert, sodass hier weiterer Studienbedarf formuliert werden muss.

- Die In-vitro-Diagnostik hat für den Patienten den Vorteil des fehlenden Risikos einer allergischen Reaktion im Rahmen der allergologischen Diagnostik. Es ist erforderlich, aussagefähige, zelluläre In-vitro-Testverfahren weiter zu entwickeln und diese zu evaluieren.
- Die Spezifität und Sensitivität der spezifischen IgE-Antikörper auf die BLA wird kontrovers diskutiert; es fehlen Studien mit überprüfenden Provokationstestungen bei positivem Ergebnis. Die serologische IgE-Diagnostik ist nur für wenige BLA kommerziell erhältlich; eine Ausweitung der Verfügbarkeit auf weitere BLA ist wünschenswert.
- Es sind zugelassene Testallergene für die allergologische Diagnostik erforderlich.

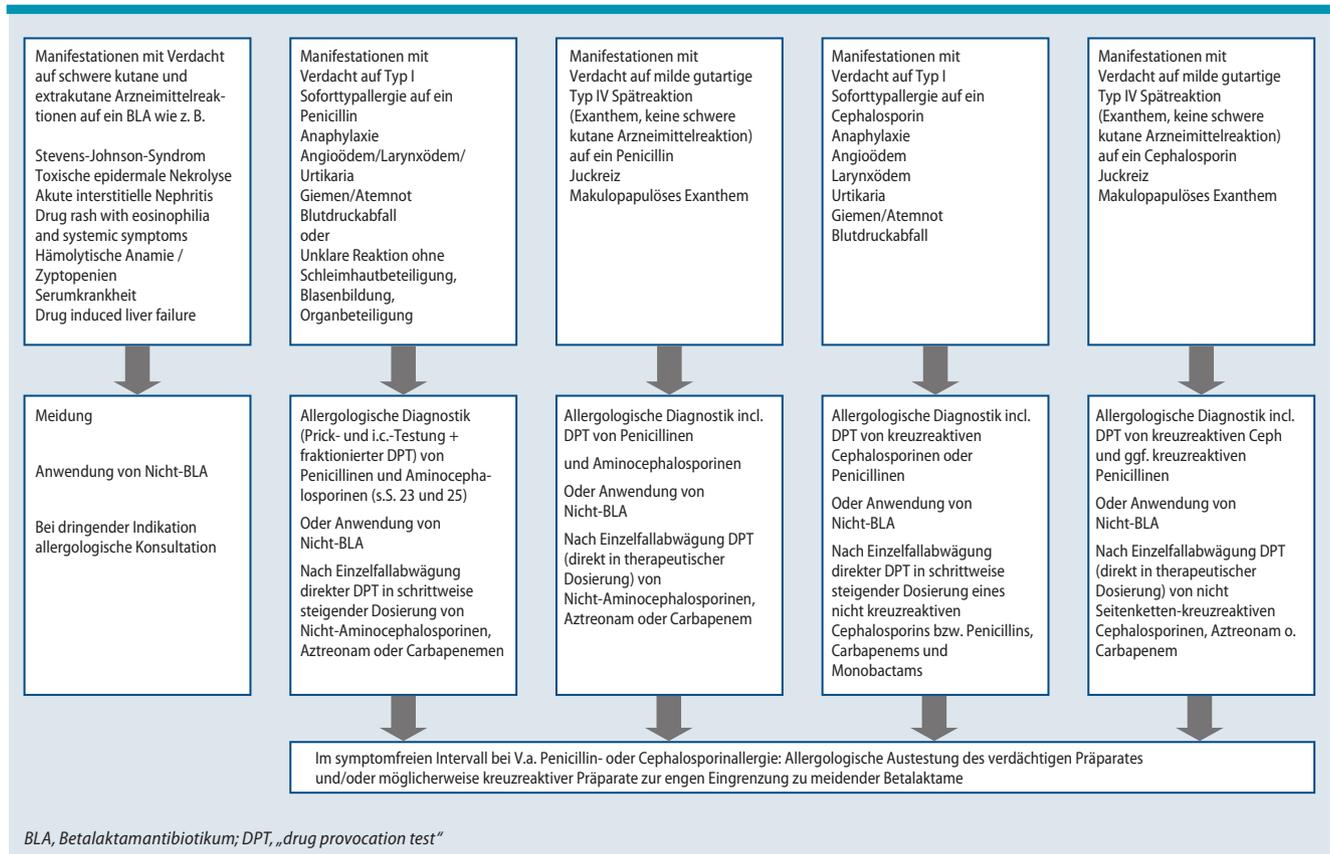


Abb. 4: Empfehlungen für Patienten mit vermuteter BLA-Überempfindlichkeit bei dringender Behandlungsindikation

Die folgenden Ausweichpräparate wurden im Provokationstest vertragen (generischer Name, maximal tolerierte Dosis):

Penicillin V (1,5 Mega)  
Cefalexin (1g)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Bemerkungen (z.B. Prämedikation):

Keine Einschränkungen für Penicillinpräparate

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Allergiepass

Dieser Pass ist ein ärztliches Dokument und darf nur vom ausstellenden Arzt geändert werden!

Nachname \_\_\_\_\_

Vorname \_\_\_\_\_

Geburtsstag \_\_\_\_\_

Ggf. Krankheitsrisikofaktoren/auslösender Druck \_\_\_\_\_

Bitte führen Sie diesen Pass stets mit sich und zeigen ihn unaufgefordert jedem behandelnden Arzt, Zahnarzt oder Apotheker. Die bei Ihnen festgestellte Überempfindlichkeit kann ggf. zu lebensbedrohlichen Reaktionen führen.

Folgende Arzneimittel können zu Reaktionen führen:

- Cefuroxim (A,B) \_\_\_\_\_
- Cefotaxim (B) \_\_\_\_\_
- Ceftriaxon (B) \_\_\_\_\_
- Andere Betalaktame mit einer Methoxyimino-Gruppe (Cefodizim, Cefepime, Cefazidim) aufgrund wahrscheinlicher Kreuzreaktivität \_\_\_\_\_

Ggf. lebensbedrohlich: \_\_\_\_\_

Überempfindlichkeit äußert sich als:

1. Urtikaria, Dyspnoe, RR-Abfall (Anaphylaxie) \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_
4. \_\_\_\_\_
5. \_\_\_\_\_

Diagnosebestätigung durch: A: Anamnese B: Hauttest C: Labortest (bitte angeben), D: Provokation

Diagnose gestellt durch: (Stempel der Arztpraxis/Klinik) \_\_\_\_\_

Telefonnummer für Nachfragen: \_\_\_\_\_

Ausstellungsdatum / Arztunterschrift \_\_\_\_\_

Ggf. Datum einer geplanten Reevaluation: \_\_\_\_\_

Keine geplant \_\_\_\_\_

Dieser Pass ist ein ärztliches Dokument und darf nur vom ausstellenden Arzt geändert werden!

Abb. 5: Beispiel eines Allergieausweises\*

\*bei einem Patienten mit Anaphylaxie auf Cefuroxim, bei dem in der Hauttestung auch andere Cephalosporine mit einer Methoxyimino-Gruppe in der R1-Seitenkette (Cefotaxim, Ceftriaxon) positiv reagierten, jedoch die Verträglichkeit der zentralen Betalaktamringstruktur und einer nicht verwandten Cephalosporinseitenkette durch Hauttestung sowie Provokationstestung von Penicillin V und Cefalexin gesehen wurde [147]

<p>Die folgenden Ausweichpräparate wurden im Provokationstest vertragen (generischer Name, maximal tolerierte Dosis):</p> <p>Penicillin V (1,5 Mega) Cefuroxim (500 mg)</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Bemerkungen (z.B. Prämedikation):</p> <p>Keine Einschränkungen für Nicht-Aminopenicillinpräparate</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	<p>Nachname _____</p> <p>Vorname _____</p> <p>Geburtsort _____</p> <p>Gf. Kennzeichen/Kartenausdruck _____</p>	<p><b>Allergiepass</b></p> <p>Dieser Pass ist ein ärztliches Dokument und darf nur vom ausstellenden Arzt geändert werden!</p>	<p>Folgende Arzneimittel können zu Reaktionen führen:</p> <p>1. Amoxicillin (A,D) _____</p> <p>2. Andere Betalaktame mit einer Amino-Gruppe (Ampicillin, Cefaclor, Cephalexin, Cefadroxil) aufgrund wahrscheinlicher Kreuzreaktivität _____</p> <p>3. _____</p> <p>4. _____</p> <p>Diagnosebestätigung durch: A: Anamnese B: Hauttest C: Labortest (bitte angeben), D: Provokation</p> <p>Diagnose gestellt durch: (Stempel der Arztpraxis/Klinik)</p> <p>Überempfindlichkeit äußert sich als:</p> <p>Gf. lebensbedrohlich</p> <p>1. Makulopapulöses Exanthem _____</p> <p>2. _____</p> <p>3. _____</p> <p>4. _____</p> <p>5. _____</p> <p>Telefonnummer für Nachfragen: _____</p> <p>Ausstellungsdatum / Arztunterschrift _____</p> <p>Gf. Datum einer geplanten Reevaluation: _____</p> <p>Keine geplant _____</p>
--	--	--	--

Abb. 6: Beispiel eines Allergieausweises\*

\*bei einem Patienten mit makulopapulösem Exanthem auf Amoxicillin, bei dem Betalaktame mit einer Amino-Gruppe in der R1-Seitenkette (Ampicillin, Cefaclor, Cephalexin, Cefadroxil) aufgrund zu erwartender Kreuzreaktivität gesperrt wurden, jedoch die Verträglichkeit der zentralen Betalaktamringstruktur und einer nicht verwandten Cephalosporinseitenkette durch Hauttestung sowie Provokationstestung von Penicillin V und Cefuroxim gesehen wurde [147]

- Die Relevanz der Testpräparate wie MD und PPL/BP-OL wird diskutiert und sollte weiter geklärt werden.
- Alle Patienten mit Verdacht auf eine BLA-Überempfindlichkeit sollten allergologisch abgeklärt werden und die Infrastruktur hierfür geschaffen werden.
- Die Durchführung der allergologischen Diagnostik auf BLA ist derzeit nicht kostendeckend, daher ist eine adäquate Bezahlung der allergologischen Diagnostik von BLA erforderlich.

#### Dr. Gerda Wurpts

Klinik für Dermatologie und Allergologie  
Aachener Comprehensive Allergy Center  
Universitätsklinik der RWTH Aachen  
Pauwelsstraße 30  
52074 Aachen  
Deutschland  
E-Mail: gwurpts@ukaachen.de

#### Interessenkonflikt

Die Interessenkonflikterklärungen sind tabellarisch – neben dem Leitlinienreport – auf der entsprechenden Internetseite der AWMF zur „S2k-Leitlinie: Diagnostik bei Verdacht auf eine Betalaktamantibiotika-Überempfindlichkeit“ hinterlegt und dort abrufbar ([www.awmf.org](http://www.awmf.org)). 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

Wurpts G, Aberer W, Dickel H, Brehler R, Jakob T, Kreft B, Mahler V, Merk HF, Mülleneisen N, Ott H, Pfützner W, Röseler S, Ruëff F, Sitter H, Sunderkötter C, Trautmann A, Treudler R, Wedi B, Worm M, Brockow K. S2k Guideline: Diagnostics for suspected hypersensitivity to beta-lactam antibiotics. Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the Medical Association of German Allergologists (AeDA), German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), and the Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG). Allergo J Int 2019;28:121–51  
<https://doi.org/10.1007/s40629-019-0100-8>

#### Literatur

1. Torres Maria J, Mayorga C, Blanca-López N, Blanca M. Hypersensitivity Reactions to Beta-lactams. In: T Lymphocytes as Tools in Diagnostics and Immunotoxicology. Martin SF, ed. Basel: Springer 2014, pp. 165–84
2. Gomes I, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in general adult Portuguese population. Clin Exp Allergy 2004;34:1597–601
3. Macy E. Penicillin beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. Curr Allergy Asthma Rep 2014;14:476
4. Rebelo Gomes E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. Clin Exp Allergy 2008;38:191–8
5. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, García-Campos J, García-Núñez I, Gómez F et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. J Invest Allergol Clin Immunol 2012;22:363–71
6. Macy E, Ngor EW. Safely diagnosing clinically significant penicillin allergy using only penicilloyl-poly-L-lysine, peni-

- illin, and oral amoxicillin. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;3:258–63
7. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin “allergy” in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:790–6
  8. Blanca M. Allergic reactions to penicillins. A changing world? *Allergy* 1995;50:777–82
  9. Ariza A, Mayorga C, Fernandez TD, Barbero N, Martín-Serrano A, Pérez-Sala D et al. Hypersensitivity reactions to  $\beta$ -lactams: relevance of hapten-protein conjugates. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25:12–25
  10. Bätzing-Feigenbaum J, Schulz M, Schulz M, Hering R, Kern WV. Outpatient Antibiotic Prescription: A Population-Based Study on Regional Age-Related Use of Cephalosporins and Fluoroquinolones in Germany. *Dtsch Arzteblatt Int* 2016;113:454–9
  11. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Clinical approach to penicillin-allergic patients: a survey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:329–33
  12. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA, Postelnick MJ, Greenberger PA, Peterson LR et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med* 2000;160:2819–22
  13. MacLaughlin EG, Saseen JJ, Malone DC. Costs of beta-lactam allergies: selection and costs of antibiotics for patients with a reported beta-lactam allergy. *Arch Fam Med* 2000;9:722–6
  14. Li M, Krishna MT, Razaq S, Pillay D. A real-time prospective evaluation of clinical pharmaco-economic impact of diagnostic label of ‘penicillin allergy’ in a UK teaching hospital. *J Clin Pathol* 2014;67:1088–92
  15. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2014. EFSA Journal 2016;14:4380 [URL: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-zoonotic-bacteria-humans-animals-food-EU-summary-report-2014.pdf>]
  16. Paterson DL. “Collateral damage” from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38 Suppl 4:S341–5
  17. Kern WV, Fellhauer M, Hug M, Hoppe-Tichy T, Först G, Steib-Bauer M et al. D. Antibiotika-Anwendung 2012/13 in 109 deutschen Akutkrankenhäusern. *Dtsch Med Wochenschr* 2015;140:e237–46
  18. Baiardini I, Gaeta F, Molinengo G, Braidò F, Canonica GW, Romano A. Quality-of-life issues in survivors to anaphylactic reactions to drugs. *Allergy* 2015;70:877–9
  19. Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H et al. Leitlinie allergologische Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel. *Allergo J Int* 2015;24:44–57
  20. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac M, Greenberger PA et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69:420–37
  21. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. *Lancet* 1977;1:466–9
  22. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Duda D, Fischer J et al. Leitlinie zur Akuttherapie und Management der Anaphylaxie. *Allergo J Int* 2014;23:96–112
  23. Torres MJ, Romano A, Mayorga C, Moya MC, Guzman E, Reche M et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001;56:850–6
  24. Romano A, Di Fonzo M, Papa G, Pietrantonio F, Federico F, Fabrizi G et al. Evaluation of adverse cutaneous reactions to aminopenicillins with emphasis on those manifested by maculopapular rashes. *Allergy* 1995;50:113–8
  25. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M, Caruso C, Quarantino D. Cross-reactivity and tolerability of aztreonam and cephalosporins in subjects with a T cell-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:179–86
  26. Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodríguez J et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009;64: 183–93
  27. Takeuchi M, Oda Y, Suzuki I. Maculopapular rash in the convalescent phase of Kawasaki disease: case series and literature review. *Eur J Pediatr* 2013;172:405–7
  28. Vierucci F, Tuoni C, Moscuzza F, Saggese G, Consolini R. Erythema multiforme as first sign of incomplete Kawasaki disease. *Ital J Pediatr* 2013;39:11
  29. Lange L, Gernert S, Rose-Diekmann C, Arens A, Ott H. Arzneimittelüberempfindlichkeit im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 2017;165:131–8
  30. Mirakian R, Leech SC, Krishna MT, Richter AG, Huber PA, Farooque S et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. *Clin Exp Allergy* 2015;45:300–27
  31. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003;139:683–93
  32. Solensky R, Khan DA, Bernstein IL, Bloomberg GR, Castells MC, Mendelson LM et al.; Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Drug Allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:259–73
  33. Romano A, Gaeta F, Arribas Poves MF, Valluzzi RL. Cross-Reactivity among Beta-Lactams. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:24
  34. Rote Liste® Service GmbH. Rote Liste 2016. <https://www.rote-liste.de>. Accessed: 27 Sep 2016, Table 6 accessed: 23 Jan 2017
  35. Blanca M, Vega JM, Garcia J, Miranda A, Carmona MJ, Juarez C et al. New aspects of allergic reactions to betalactams: crossreactions and unique specificities. *Clin Exp Allergy* 1994;24:407–15
  36. Levine BB, Ovary Z. Studies on the mechanism of the formation of the penicillin antigen. III. The N-(D-alpha-benzylpenicilloyl) group as an antigenic determinant responsible for hypersensitivity to penicillin G. *J Exp Med* 1961;114:875–904
  37. Parker CW, Shapiro J, Kern M, Eisen HN. Hypersensitivity to penicillenic acid derivatives in human beings with penicillin allergy. *J Exp Med* 1962;115:821–38
  38. Adkinson NF Jr, Thompson WL, Maddrey WC, Lichtenstein LM. Routine use of penicillin skin testing on an inpatient service. *N Eng J Med* 1971;285:22–4
  39. Hasdenteufel F, Luyasu S, Hougardy N, Fisher M, Boisbrun M, Mertes PM et al. Structure-activity relationship and drug allergy. *Curr Clin Pharmacol* 2012;7:15–27
  40. Parser CW, de Weck AL, Kern M, Eisen HN. The preparation and some properties of penicillenic acid derivatives relevant to penicillin hypersensitivity. *J Exp Med* 1962;115:803–19
  41. Levine BB, Redmond AP. Minor haptenic determinant-specific reagins of penicillin hypersensitivity in man. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1969;35:445–55
  42. Perez-Inestrosa E, Suau R, Montañez MI, Rodríguez R, Mayorga C, Torres MJ et al. Cephalosporin chemical reactivity and its immunological implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:323–30
  43. Mayorga C, Obispo T, Jimeno L, Blanca M, Moscoso del Prado J, Carreira J et al. Epitope mapping of beta-lactam antibiotics with the use of monoclonal antibodies. *Toxicology* 1995;97:225–34
  44. Blanca-Lopez N, Perez-Alzate D, Ruano F, Garcimartin M, de la Torre V, Mayorga C et al. Selective immediate responders to amoxicillin and clavulanic acid tolerate penicillin derivative administration after confirming the diagnosis. *Allergy* 2015;70:1013–9

45. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Caruso C, Rumi G, Bousquet PJ. The very limited usefulness of skin testing with penicilloyl-polylysine and the minor determinant mixture in evaluating nonimmediate reactions to penicillins. *Allergy* 2010;65:1104–7
46. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M, Zaffiro A, Caruso C et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: Cross-reactivity and tolerability of alternative cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:685–91.e3
47. Pichichero ME, Zagursky R. Penicillin and cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:404–12
48. Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Viola M, Pettinato R, Guéant JL. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2004;141:16–22
49. Miranda A, Blanca M, Vega JM, Moreno F, Carmona MJ, García JJ et al. Cross-reactivity between a penicillin and a cephalosporin with the same side chain. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:671–7
50. Buonomo A, Nucera E, Pecora V, Rizzi A, Aruanno A, Pascolini L et al. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with cell-mediated allergy to penicillins. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:331–7
51. Liu XD, Gao N, Quiao HL. Cephalosporin and penicillin cross-reactivity in patients allergic to penicillins. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011;49:206–16
52. Caimmi S, Galéra, Bousquet-Rouanet L, Arnoux B, Demoly P, Bousquet PJ. Safety of cefuroxime as an alternative in patients with a proven hypersensitivity to penicillins: a DAHD cohort survey. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153:53–60
53. Trcka J, Seitz CS, Bröcker EB, Gross GE, Trautmann A. Aminopenicillin-induced exanthema allows treatment with certain cephalosporins or phenoxymethyl penicillin. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:107–11
54. Wüthrich B, Hawelski T. Cefuroxim ist nicht Cefuroxim. Ein Beitrag zur Problematik der spezifischen Diagnostik einer Arzneimittelallergie. *Allergologie* 2007;30:30–4
55. Pumphrey RS, Davis S. Under-reporting of antibiotic anaphylaxis may put patients at risk. *Lancet* 1999;353:1157–8
56. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Maggioletti M, Zaffiro A, Caruso C et al. Reply: To PMID 25930196. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1428
57. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Caruso C, Alonzi C, Viola M et al. Diagnosing nonimmediate reactions to cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1166–9
58. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Viola M, Bousquet PJ. Diagnosing hypersensitivity reactions to cephalosporins in children. *Pediatrics* 2008;122:521–7
59. Calandra GB, Wang C, Aziz M, Brown KR. The safety profile of imipenem/cilastatin worldwide clinical experience based on 3470 patients. *J Antimicrob Chemother* 1986;18 Suppl E:193–202
60. Calandra GB, Ricci FM, Wang C, Brown KR. The efficacy results and safety profile of imipenem/cilastatin from the clinical research trials. *J Clin Pharmacol* 1988;28:120–7
61. Linden P. Safety profile of meropenem: an updated review of over 6,000 patients treated with meropenem. *Drug Safety* 2007;30:657–68
62. Norrby SR, Gildon KM. Safety profile of meropenem: a review of nearly 5,000 patients treated with meropenem. *Scand J Infect Dis* 1999;31:3–10
63. Saxon A, Adelman DC, Patel A, Hajdu R, Calandra GB. Imipenem cross-reactivity with penicillin in humans. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:213–7
64. Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez RM, Gaeta F, Pettinato R, Guéant JL. Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *N Eng J Med* 2006;354:2835–7
65. Romano A, Viola M, Guéant-Rodriguez RM, Gaeta F, Valluzzi R, Guéant JL. Brief communication: tolerability of meropenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med* 2007;146:266–9
66. Atanasković-Marković M, Gaeta F, Medjo B, Viola M, Nestorović B, Romano A. Tolerability of meropenem in children with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *Allergy* 2008;63:237–40
67. Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Maggioletti M, Caruso C, Romano A. Tolerability of aztreonam and carbapenems in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:972–6
68. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Maggioletti M, Zaffiro A et al. Absence of cross-reactivity to carbapenems in patients with delayed hypersensitivity to penicillins. *Allergy* 2013;68:1618–21
69. Schiavino D, Nucera E, Lombardo C, Decinti M, Pascolini L, Altomonte G et al. Cross-reactivity and tolerability of imipenem in patients with delayed-type, cell-mediated hypersensitivity to beta-lactams. *Allergy* 2009;64:1644–8
70. Sodhi M, Axtell SS, Callahan J, Shekar R. Is it safe to use carbapenems in patients with a history of allergy to penicillin? *J Antimicrob Chemother* 2004;54:1155–7
71. Frumin J, Gallagher JC. Allergic cross-sensitivity between penicillin, carbapenem, and monobactam antibiotics: what are the chances? *Ann Pharmacother* 2009;43:304–15
72. Adkinson NF Jr, Swabb EA, Sugerman AA. Immunology of the monobactam aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;25:93–7
73. Vega JM, Blanca B, García JJ, Miranda A, Carmona MJ, García A et al. Tolerance to aztreonam in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 1991;46:196–202
74. Pérez Pimiento A, Gómez Martínez M, Mínguez Mena A, Trampal González A, de Paz Arranz S, Rodríguez Mosquera M. Aztreonam and ceftazidime: evidence of in vivo cross allergenicity. *Allergy* 1998;53:624–5
75. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, Caruso C, Rumi G, Bousquet PJ. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:994–9
76. Torres MJ, Montañez MI, Ariza A, Salas M, Fernandez TD, Barbero N et al. The role of IgE recognition in allergic reactions to amoxicillin and clavulanic acid. *Clin Exp Allergy* 2016;46:264–74
77. Torres MJ, Ariza A, Mayorga C, Doña I, Blanca-Lopez N, Rondon C et al. Clavulanic acid can be the component in amoxicillin-clavulanic acid responsible for immediate hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:502–5.e2
78. Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K et al.; ENDA, EAACI. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004;59:1153–60
79. Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W et al.; ENDA, EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961–72
80. Renz H, Becker WM, Bufe A, Kleine-Tebbe J, Raulf-Heimsoth M, Saloga J et al. In-vitro-Allergiediagnostik. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4:72–85
81. Mayorga C, Celik G, Rouzair P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodrigues-Cernandes J et al.; In vitro tests for Drug Allergy Task Force of EAACI Drug Interest Group. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2016;71:1103–34
82. Hjortlund J, Mortz CG, Stage TB, Skov PS, Dahl R, Bindslev-Jensen C. Positive serum specific IgE has a short half-life in patients with penicillin allergy and reversal does not always indicate tolerance. *Clin Transl Allergy* 2014;4:34
83. Kraft D, Roth A, Mischer P, Pichler H, Ebner H. Specific and total serum IgE measurements in the diagnosis of penicil-

- lin allergy. A long term follow-up study. *Clin Allergy* 1977;7:21–8
84. Fernández TD, Torres MJ, Blanca-López N, Rodríguez-Bada JL, Gomez E, Canto G et al. Negativization rates of IgE radioimmunoassay and basophil activation test in immediate reactions to penicillins. *Allergy* 2009;64:242–8
  85. Blanca M, Mayorga C, Torres MJ, Reche M, Moya MC, Rodríguez JL et al. Clinical evaluation of Pharmacia CAP System RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy* 2001;56:862–70
  86. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, Arnoux B, Torres MJ, Blanca M et al. Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy. *Allergy* 2007;62:47–52
  87. Silva R, Cruz L, Botelho C, Castro E, Cadinha S, Castelo-Branco MG et al. Immediate hypersensitivity to penicillins with negative skin tests – the value of specific IgE. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:117–9
  88. Johansson SG, Adéyoyin J, van Hage M, Grönneberg R, Nopp A. False-positive penicillin immunoassay: An unnoticed common problem. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:235–7
  89. Torres MJ, Mayorga C, Cornejo-García JA, Romano A, Blanca M. IgE antibodies to penicillin skin test negative patients. *Allergy* 2002;57:965
  90. Macy E, Goldberg B, Poon KY. Use of commercial anti-penicillin IgE fluorometric enzyme immunoassays to diagnose penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:136–41
  91. Vultaggio A, Virgili G, Gaeta F, Romano A, Maggi E, Mattucci A. High Serum  $\beta$ -Lactams Specific/Total IgE Ratio Is Associated with Immediate Reactions to  $\beta$ -Lactam Antibiotics. *PLoS One* 2015;10:e0121857
  92. Möbs C, Pfützner W. Cellular in vitro diagnosis of adverse drug reactions. *Allergo J Int* 2014;23:164–71
  93. Torres MJ, Padial A, Mayorga C, Fernández T, Sanchez-Sabate E, Cornejo-García JA et al. The diagnostic interpretation of basophil activation test in immediate allergic reactions to betalactams. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1768–75
  94. Sanz ML, Gamboa PM, Antépara I, Uasuf C, Vila L, García-Avilés C 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;32:277–86
  95. García-Avilés C, Sanz ML, Gamboa PM, Urrutia I, Antépara I, Jauregui I et al. Antigen specific quantification of sulfidoleukotrienes in patients allergic to Betalactam antibiotics. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15:37–45
  96. Demoly P, Lebel B, Messaad D, Sahla H, Rongier M, Daurès JP et al. Predictive capacity of histamine release for the diagnosis of drug allergy. *Allergy* 1999;54:500–6
  97. De Week AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Sturm G, Bilo MB et al.; ENDA (European Network for Drug Allergy). Diagnosis of immediate-type betalactam allergy in vitro by flow-cytometric basophil activation test and sulfidoleukotriene production: a multicenter study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:91–109
  98. Gamboa PM, García-Avilés MC, Urrutia I, Antépara I, Esparza R, Sanz ML. Basophil activation and sulfidoleukotriene production in patients with immediate allergy to betalactam antibiotics and negative skin tests. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14:278–83
  99. Lebel B, Messaad D, Kvedariene V, Rongier M, Bousquet J, Demoly P. Cysteinyl-leukotriene release test (CAST) in the diagnosis of immediate drug reactions. *Allergy* 2001;56:688–92
  100. Sanz ML, Gamboa PM, Mayorga C. Basophil activation tests in the evaluation of immediate drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:298–304
  101. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, Nopp A, Eberlein B, Ferrer M et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy* 2015;70:1393–405
  102. Nhim C, Dellus S, Halgand F, de Chaisemartin L, Weaver RJ, Claude N et al. Identification and frequency of circulating CD4(+) T lymphocytes specific to Benzylpenicillin in healthy donors. *Allergy* 2013;68:899–905
  103. Rozieres A, Hennino A, Rodet K, Gutowski MC, Gunera-Saad N, Berard F et al. Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy. *Allergy* 2009;64:534–42
  104. Luque I, Leyva L, José Torres M, Rosal M, Mayorga C, Seguera JM et al. In vitro T-cell responses to beta-lactam drugs in immediate and nonimmediate allergic reactions. *Allergy* 2001;56:611–8
  105. Tanvarasethree B, Buranapraditkun S, Klaewsongkram J. The potential of using enzyme-linked immunospot to diagnose cephalosporin-induced maculopapular exanthems. *Acta Derm Venereol* 2013;93:66–9
  106. Zawodniak A, Lochmatter P, Yerly D, Kawabata T, Lerch M, Yawalkar N et al. In vitro detection of cytotoxic T and NK cells in peripheral blood of patients with various drug-induced skin diseases. *Allergy* 2010;65:376–84
  107. Fu M, Gao Y, Pan Y, Li W, Liao W, Wang G et al. Recovered patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis maintain long-lived IFN- $\gamma$  and sFasL memory response. *PLoS One* 2012;7:e45516
  108. Martin M, Wurpts G, Ott H, Baron JM, Erdmann S, Merk HF et al. In vitro detection and characterization of drug hypersensitivity using flow cytometry. *Allergy* 2010;65:32–9
  109. Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, Takahashi R, Shiohara T. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy* 2007;62:1439–44
  110. Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, Kimishima M, Mizukawa Y, Shiohara T. Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol* 2009;182:8071–9
  111. Schnuch A, Aberer W, Agathos M, Brasch J, Frosch PJ, Fuchs T et al.; Deutsche Kontaktallergie-Gruppe; Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) zur Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen. [Guidelines of the German Dermatological Society (DDG) for the management of contact allergies with skin tests]. *Hautarzt* 2001;52:864–6
  112. 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
  113. Ruëff F, Bergmann KC, Brockow K, Fuchs T, Gröbl A, Jung K et al. Skin tests for the diagnosis of allergic immediate-type reactions. *Allergologie* 2011;34:212–26 [URL: <https://www.dustri.com/nc/de/deutschsprachige-zeitschriften/mag/allergologie/vol/jahrgang-34-3/issue/april-31.html>]
  114. Torres MJ, Sánchez-Sabaté E, Alvarez J, Mayorga C, Fernández J, Padial A et al. Skin test evaluation in non-immediate allergic reactions to penicillins. *Allergy* 2004;59:219–24
  115. Mahler V, Schnuch A, Bauer A, Werfel T, Strömer K, Enk A et al. Eingeschränkte Verfügbarkeit diagnostischer Epikutantest-Allergene gefährdet die Patientenversorgung. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14:743–5
  116. Barbaud A. Skin testing and patch testing in non-IgE-mediated drug allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:442
  117. Romano A, Quarantino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti A, Gasbarrini G. A diagnostic protocol for evaluating nonimmediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1186–90
  118. Pinho A, Marta A, Coutinho I, Goncalo M. Long-term reproducibility of positive patch tests reactions in patients with non-immediate cutaneous adverse drug reactions to antibiotics. *Contact Dermatitis* 2017;76:204–9

119. Levine BB. Immunologic mechanisms of penicillin allergy. A haptenic model system for the study of allergic diseases of man. *N Eng J Med* 1966;275:1115–25
120. Dickel H, Bruckner TM, Erdmann SM, Fluhr JW, Frosch PJ, Grabbe J et al. The “strip” patch test: results of a multi-centre study towards a standardization. *Arch Dermatol Res* 2004;296:212–9
121. Niinimäki A. Scratch-chamber tests in food handler dermatitis. *Contact Dermatitis* 1987;16:11–20
122. Dickel H, Altmeyer P, Brasch J. “New” techniques for more sensitive patch testing? *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9:889–96
123. Dickel H, Kreft B, Geier J. Strip patch testing does not affect reaction profiles of standard allergens. *Contact Dermatitis* 2015;73:36–43
124. Romano A, Gaeta F, Valluzi RL, Zaffiro A, Caruso C, Quarantino D. Natural evolution of skin-test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Allergy* 2014;69:806–9
125. Blanca M, Torres MJ, García JJ, Romano A, Mayorga C, de Ramon E et al. Natural evolution of skin test sensitivity in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(5 Pt 1):918–24
126. Romano A, Bousquet-Rouanet L, Viola M, Gaeta F, Demoly P, Bousquet PJ. Benzylpenicillin skin testing is still important in diagnosing immediate hypersensitivity reactions to penicillins. *Allergy* 2009;64:249–53
127. Bousquet PJ, Co-Minh HB, Amoux B, Daures JP, Demoly P. Importance of mixture of minor determinants and benzylpenicilloyl poly-L-lysine skin testing in the diagnosis of beta-lactam allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1314–6
128. Matheu V, Pérez-Rodríguez E, Sánchez-Machin I, de la Torre F, García-Robaina JC. Major and minor determinants are high-performance skin tests in beta-lactam allergy diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1167–8: author reply 1168–9
129. Testi S, Severino M, Iorno ML, Capretti S, Ermini G, Macchia D et al. Nonirritating concentrations for skin testing with cephalosporins. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:171–2
130. Uyttebroeck AP, Decuyper II, Bridts CH, Romano A, Hagedorens MM, Ebo DG et al. Cefazolin Hypersensitivity: Toward Optimized Diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:1232–6
131. Aurich S, Schüürmann M, Simon JC, Treudler R. Anaphylactic shock caused by intradermal testing to cefuroxime. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15:668–70
132. Antunez C, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Mayorga C, Perez-Inestrosa E, Montañez MI et al. Immediate allergic reactions to cephalosporins: evaluation of cross-reactivity with a panel of penicillins and cephalosporins. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:404–10
133. Rosenfield L, Kalicinsky C, Warrington R. A retrospective comparison of false negative skin test rates in penicillin allergy, using penicilloyl-poly-lysine and minor determinants or Penicillin G, followed by open challenge. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015;11:34
134. Co Minh HB, Bousquet PJ, Fontaine C, Kvedariene V, Demoly P. Systemic reactions during skin tests with beta-lactams: a risk factor analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:466–8
135. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez B et al.; ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2016;71:149–61
136. Demoly P, Romano A, Botelho C, Bousquet-Rouanet L, Gaeta F, Silva R et al. Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. *Allergy* 2010;65:327–32
137. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A et al.; European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. *Allergy* 2010;65:1357–66
138. Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JHC, Demoly P, Romano A et al.; ENDA, the European Network on Drug Allergy and the EAACI Drug Allergy Interest Group. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions – a EAACI position paper of the Drug Allergy interest group. *Allergy* 2013;68:844–52
139. Liu A, Fanning L, Chong H, Fernandez J, Sloane D, Sanchos-Serra M et al. Desensitization regimes for drug allergy: state of the art in the 21st century. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1679–89
140. Sullivan TJ, Yecies LD, Shatz GS, Parker CW, Wedner HJ. Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered beta-lactam antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:275–82
141. Sullivan TJ. Drug Allergy. In: *Allergy: Principles and Practice*. Middleton EJ, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, eds. 4th edn. St. Louis: Mosby 1993; pp. 1726–46
142. Solensky R. Drug desensitization. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:425–43, vi
143. Erkoçoğlu M, Kaya A, Civelek E, Ozcan C, Cakir B, Akan A et al. Prevalence of confirmed immediate type drug hypersensitivity reactions among school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:160–7
144. Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Medjo B, Gavrovic-Janakulovic M, Cirkovic Velickovic T, Tmusic V et al. Non-immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics in children – our 10-year experience in allergy work-up. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:533–8
145. Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervais A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:218–22
146. Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, Le Bourgeois M, Karila C, Delacourt C et al. Allergy to betalactam antibiotics in children: results of a 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:411–8
147. Brockow K, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Bavbek S, Bircher A, Bilo B et al. Drug allergy passport and other documentation for patients with drug hypersensitivity – An ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group Position Paper. *Allergy* 2016;71:1533–9
148. Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M et al.; Toxidermies group of the French Society of Dermatology. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2013;168:555–62
149. Wolkenstein P, Chosidow O, Fléchet ML, Robbiola O, Paul M, Dumé L et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1996;35:234–6

**Erstveröffentlichung:**

**10/2018**

**Nächste Überprüfung geplant:**

**10/2023**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**