

Seit > 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet

Leitlinienreport der S2k-Leitlinie
Diagnostik bei Verdacht auf eine
Betalaktamantibiotika-Überempfindlichkeit

AWMF-Register Nr. 061-032

Autoren des Leitlinienreports:

Dr. Gerda Wurpts, PD Dr. Helmut Sitter

Kontakt:

Dr. Gerda Wurpts, Klinik für Dermatologie und Allergologie, Aachener Comprehensive Allergy Center, Universitätsklinik der RWTH Aachen, Pauwelsstrasse 30, 52074 Aachen, gwurpts@ukaachen.de

PD Dr. Helmut Sitter, Institut für Chirurgische Forschung, Philipps-Universität Marburg, Baldingerstr.1, 35041 Marburg, sitter@uni-marburg.de

Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Weitere beteiligt Fachgesellschaften

Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA)

Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie (GPA)

Deutschen Kontaktallergiegruppe (DKG)

Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI)

Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)

Schlüsselwörter (Deutsch): Betalaktamantibiotika, Allergie, Penicillin, Cephalosporin, Arzneimittelüberempfindlichkeit

Keywords (Englisch): betalactam antibiotics, allergy, penicillin, cephalosporin, drug hypersensitivity

Inhaltsverzeichnis

1. Geltungsbereich und Zweck

- Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas
- Zielorientierung der Leitlinie
- Patientenzielgruppe
- Versorgungsbereich
- Anwenderzielgruppe/Adressaten

2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

- Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Berufsgruppen
- Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten

3. Methodologische Exaktheit

Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

- Formulierung von Schlüsselfragen
- Verwendung existierender Leitlinien zum Thema
- Systematische Literaturrecherche
- Auswahl der Evidenz
- Bewertung der Evidenz
- Erstellung von Evidenztabellen

Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

- Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung
- Berücksichtigung von Nutzen, Nebenwirkungen-relevanten Outcomes
- Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenzgraden und/ oder Empfehlungsgraden

4. Externe Begutachtung und Verabschiedung

- Pilottestung
- Externe Begutachtung
- Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

5. Redaktionelle Unabhängigkeit

- Finanzierung der Leitlinie
- Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten

6. Verbreitung und Implementierung

- Konzept zur Verbreitung und Implementierung
- Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie
- Diskussion möglicher organisatorischer und/oder finanzieller Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen
- Messgrößen für das Monitoring: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren

7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

- Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status

- Aktualisierungsverfahren

1. Geltungsbereich und Zweck

- **Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas**
- Betalaktamantibiotika sind die am häufigsten rezeptierten Antibiotika. Zudem sind sie aber auch das häufigste Allergen unter den Arzneimitteln. Hierdurch wird die antibiotische Behandlung einer großen Patientengruppe erschwert. Überdies stellen Antibiotikaresistenzen ein wachsendes Problem dar. Da das derzeitige Vorgehen im Falle eines Allergieverdacht auf Betalaktamantibiotika inhomogen ist, ergibt sich der Bedarf für eine Leitlinie.
- **Zielorientierung der Leitlinie**
- Das Ziel der Leitlinie ist es, eine Orientierungshilfe für alle ärztlichen Fachgruppen darzustellen im Umgang mit Patienten bei vermuteten oder erwiesenen Betalaktamantibiotika-Allergien. Die Leitlinie soll die Diagnostik systematisieren bzw. harmonisieren und somit die Versorgungsqualität der betroffenen Patienten verbessern. Durch die Identifizierung von Allergenprofilen bzw. dem Ausschluss von Betalaktamantibiotika-Allergien soll die Auswahl eines geeigneten Antibiotikums im Bedarfsfall erleichtert und somit die medizinische Versorgung des Patienten verbessert werden. Darüber hinaus sollen die Gefahr unnötiger Resistenzentwicklungen sowie die Kosten für die Behandlungen reduziert werden.
- **Patientenzielgruppe**
- Patienten aller Altersgruppen mit Verdacht auf eine Betalaktamantibiotika-Allergie
- **Versorgungsbereich**
Ambulante und stationäre Versorgung
- **Anwenderzielgruppe/Adressaten**
- Allergologen, allergologisch tätige Ärzte die Patienten mit Verdacht auf Betalaktamantibiotika-Allergie behandeln

2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

- **Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Berufsgruppen**
Die Leitliniengruppe setzt sich aus Allergologen zusammen mit einer Expertise im Bereich der Arzneimittelallergiediagnostik. Da die Diagnostik in einem überwiegenden Teil derzeit in Kliniken mit allergologischem Schwerpunkt oder allergologischen Zentren durchgeführt wird rekrutiert sich der Großteil der Ärzte aus Klinikärzten, ein Arzt aus der Niederlassung findet sich in der Leitliniengruppe.
Es sind mehrere Dermatologen beteiligt, eine HNO-Ärztin, ein Pulmologe, ein Kinderarzt.

| Fachgesellschaft | Mandatsträger |
|---|--|
| Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie | Prof. Dr. Knut Brockow, TU München |
| | Prof. Dr. Thilo Jakob, Gießen |
| | Prof. Dr. Wolfgang Pfützner, Marburg |
| | Dr. Stefani Röseler, Aachen |
| | Prof. Dr. Franziska Ruëff, LMU München |
| | Prof. Dr. Axel Trautmann, Würzburg |
| | Prof. Dr. Regina Treudler, Leipzig |
| | Prof. Dr. Bettina Wedi, Hannover |
| | Prof. Dr. Margitta Worm, Berlin |
| | Dr. Gerda Wurpts, Aachen |
| Ärzteverband Deutscher Allergologen e.V. | Prof. Dr. Randolph Brehler, Münster |
| | Prof. Dr. Hans F. Merk, Aachen |
| | Norbert Mülleneisen, Leverkusen |
| Deutsche Kontaktallergiegruppe | PD Dr. Heinrich Dickel, Bochum |
| | Dr. Burkhard Kreft, Halle |
| | Prof. Dr. Vera Mahler, Erlangen/Langen |
| Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V. | PD Dr. Hagen Ott, Hannover |
| Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie | Prof. Dr. Werner Aberer |
| Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie e.V. | Prof. Dr. Cord Sunderkötter, Halle |

Die Schweizerische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie wurde angefragt, hat jedoch eine Beteiligung an der Leitlinie abgelehnt.

- **Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung von Patienten**
Aufgrund einer fehlenden nationalen Patientenorganisation für Betalaktamantibiotika-Allergien wurden Patienten nicht beteiligt.

3. Methodologische Exaktheit

Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

- **Formulierung von Schlüsselfragen**
Erfolgte in der ersten Konsenskonferenz durch Formulierung von Zielen
- **Verwendung existierender Leitlinien zum Thema**
Im deutschsprachigen Raum ist dieses die erste Leitlinie zu dieser speziellen Thematik. Folgende sonstige Leitlinien aus dem deutschsprachigen wurden verwendet:
Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H, Fuchs T, Jakob T, Lange L, Pfützner W, Mockenhaupt M, Ott H, Pfaar O, Ring J, Sachs B, Sitter H, Trautmann A, Treudler R, Wedi B, Worm M, Wurpts G, Zuberbier T, Merk HF. Leitlinie allergologische Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel. Allergo J Int. 2015, pp. 44-57.
Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Duda D, Fischer J, Friedrichs F, Fuchs T, Gieler U, Jakob T, Klimek L, Lange L, Merk H, Niggemann B, Pfaar O, Przybilla B, Rueff F, Rietschel E, Schnadt S, Seifert R, Sitter H, Varga EM, Worm M, Brockow K.

Leitlinie zur Akuttherapie und Management der Anaphylaxie. Allergo J Int. 23 2014, pp. 96-112.

Schnuch A, Aberer W, Agathos M, Brasch J, Frosch PJ, Fuchs T, Richter G. Guidelines of the German Dermatological Society (DDG) for the management of contact allergies with skin tests. Hautarzt. Oct 52(10), 2001, pp. 864-6.

Auf andere deutschsprachige Leitlinien wurde verwiesen um eine Wiederholung von Inhalten zu vermeiden.

Aus dem internationalen Sprachraum wurden folgende Leitlinien verwendet:

Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow W, Pichler WJ, Demoly P. Diagnosis of nonimmediate reactions to β -lactam antibiotics. Allergy. 59 2004, pp. 1153-60.

Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, De Weck A, Aberer W, Brockow K, WJ, Demoly P. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. Allergy. 58 2003, pp. 961-972

Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernández J, Mayorga C, Rodriguez J, Demoly P, Bousquet PJ, Merk HF, Sanz ML, Ott H, Atanaskovic-Markovic M. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. Allergy. 64, 64 2009, Vol. 2, 183-93, pp. 183-193.

○ **Systematische Literaturrecherche**

Zitiert werden in der Leitlinie 150 Literaturstellen.

Gesucht wurde im Rahmen der Literaturrecherche in

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> unter folgenden Schlagworten:

antibiotics, betalactam, betalactam-antibiotics, penicillin, benzylpenicillin, benzylpenicilloyl, cephalosporine, cefuroxime, cefuroxime axetil, ceftriaxone, phenoxymethyl penicillin, aminopenicilline, meropenem, imipenem, penicilloyl-polylysine, PPL, minor determinant mixture, MDM, clavulanic Acid, amoxicillin, ampicillin, amoxicilloyl, monobactam, carbapenem, aztreonam, ceftazidime, methoxyimino, cefotaxim, cefodizime, cefadroxil, cefaclor,

allergy, drug allergy, drug hypersensitivity, delayed hypersensitivity, immediate reaction, nonimmediate reaction, immediate type hypersensitivity, nonimmediate type hypersensitivity, IgE-mediated hypersensitivity

maculopapular exanthema, Exantheme, severe drug reaction, DRESS, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP, fixed drug Eruption, toxic epidermal necrolysis, TEN, Stevens Johnson Syndrome, SJS, anaphylaxis, exanthema, adverse drug reactions, adverse cutaneous reactions,

diagnostic, skin testing, patch, prick test, intracutaneous test, scratch in vitro diagnostic, tryptase, basophil activation test, cysteinyl-leukotriene release test CAST, histamine release test, IgE, cellular in vitro diagnostic, Enzyme linked immunospot, ELISpot, lymphocyte Transformation test, LTT provocation

side chain, crossreactivity, epidemiology, desensitization, pathomechanism, antibiotic resistance

○ **Auswahl der Evidenz**

(s. DELBI Kriterium 9) trifft nicht zu, da S2k-Leitlinie

- **Bewertung der Evidenz** (mit Hilfe strukturierter Checklisten, z.B. SIGN) trifft nicht zu, da S2k-Leitlinie
- **Erstellung von Evidenztabelle**n trifft nicht zu, da S2k-Leitlinie

Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

- **Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung**

Es erfolgten zwei Konsensuskonferenzen mit der Durchführung eines nominalen Gruppenprozesses unter der Leitung eines neutralen Moderators (H. Sitter): Am 24.04.2017 in Hannover und am 23.06.2017 in München.

Der Konsensprozess bestand aus einer Kombination von Nominalen Gruppenprozess und Delphitechnik, zweier formaler Konsensfindungsmethoden. Der Nominale Gruppenprozess wurde bei den Konsenstreffen eingesetzt. Die Empfehlungsvorschläge und Texte wurden der Leitliniengruppe im Vorfeld der Konsenstreffen zugesandt. Die Konsentierung der Empfehlungen folgte dem Vorgehen des nominalen Gruppenprozesses, wie folgt:
Präsentation der zu konsentierenden Aussagen / Empfehlungen
Stille Notiz für jeden Teilnehmer: Welcher Empfehlung/Empfehlungsgrad stimmen Sie nicht zu? Ist eine Ergänzung, Alternative notwendig?
Registrierung der Stellungnahmen im Umlaufverfahren und Zusammenfassung von Kommentaren durch den Moderator, Abstimmung über Priorisierung der Diskussion der einzelnen Kommentare (Erstellung einer Reihenfolge), Diskussion der Vorschläge und Änderungswünsche, Diskussionspunkte. Nachfolgend endgültige Abstimmung über jede Empfehlung und alle Alternativen, Wiederholung des Prozesses bis zur Erzielung von Konsens. Einzelne, dabei als nachrangig erachtete Aussagen wurden im schriftlichen Delphiverfahren per email konsentiert. Bei allen Empfehlungen und Aussagen der Leitlinie wurde Konsens erzielt.

- **Berücksichtigung von Nutzen, Nebenwirkungen-relevanten Outcomes**
(s. DELBI Kriterium 11)
- **Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenzgraden und/ oder Empfehlungsgraden**
(s. DELBI Kriterium 12)
In dieser Leitlinie finden die folgenden Empfehlungsgrade Anwendung:

| | |
|----------------------------|---------------|
| Starke Empfehlung | Soll |
| Mittlere Empfehlung | Sollte |
| Schwache Empfehlung | Kann |

Evidenzgrade werden nicht formuliert, da es sich um eine S2k-Leitlinie handelt, auch Konsensstärken werden im Leitlinientext nicht angegeben.

4. Externe Begutachtung und Verabschiedung

- **Pilottestung**
(s. DELBI Kriterium 7) Entfällt
- **Externe Begutachtung**
(s. DELBI Kriterium 13) Nicht durchgeführt
- **Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen**
- Die Leitlinie wurde genehmigt durch die Vorstände der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), dem Ärzteverband Deutscher

Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie (GPA), der Deutschen Kontaktallergiegruppe (DKG), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)

5. Redaktionelle Unabhängigkeit

○ Finanzierung der Leitlinie

Die Konsensuskonferenzen wurden von der federführenden Fachgesellschaft DGAKI finanziert sowie zum Teil etwaige Reisekosten zu den Konferenzen von den jeweils entsendenden Fachgesellschaften. Darüber hinaus wurden keine Entschädigungen gezahlt.

○ Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten

Die Darlegung der Interessenskonflikte erfolgte zwei Mal, dazu wurden die AWMF-Formulare 2010 und 2018 verwendet. Die Angaben zu den Interessen wurden von Frau Prof. Raulf bewertet, ihre Erklärung zu den Interessen wurden von Prof. Werfel, DGKAI gesichtet.

Zusammenfassende Bewertung der zu Beginn der Leitlinienerstellung angezeigten Interessenskonflikte der Mitglieder der Leitliniengruppe durch Frau Prof. Raulf zum Beginn der Leitlinienentwicklung: Die Leitliniengruppe setzt sich interdisziplinär aus Experten zusammen und bildet somit das fachliche Spektrum ausgewogen ab. Die vorgelegte tabellarische Darstellung der potentiellen Interessenskonflikte liefert eine ausreichende Transparenz und ermöglicht eine Einschätzung der Relevanz bezüglich der LL. Entsprechend der durchgeführten Bewertung ist kein Mitglied der Leitliniengruppe hinsichtlich der angegebenen Interessenskonflikte auszuschließen bzw. unterliegt einer Einschränkungen z.B. im Abstimmungsprozess.

Zusammenfassende Bewertung der angezeigten Interessenkonflikte der Mitglieder der Leitliniengruppe nach Fertigstellung der Leitlinie durch Frau Prof. Raulf am 10.03.2019: Die Leitliniengruppe setzt sich interdisziplinär aus Experten zusammen und bildet somit das fachliche Spektrum ausgewogen ab. Die vorgelegten Dokumente der potentiellen Interessenskonflikte liefern eine ausreichende Transparenz und ermöglichen eine Einschätzung der Relevanz bezüglich der LL. Entsprechend der durchgeführten Bewertung war es nicht erforderlich ein Mitglied der Leitliniengruppe aufgrund der angegebenen Interessen auszuschließen bzw. Einschränkungen z.B. bei Abstimmungsprozessen vorzunehmen.

6. Verbreitung und Implementierung

- **Konzept zur Verbreitung und Implementierung**
Es wird eine Veröffentlichung der Leitlinie auf der Homepage der AWMF angestrebt sowie eine Druckversion im Allergo Journal, dem offiziellen Organ der DGAKI und des ÄDA. Darüber hinaus erfolgt eine Veröffentlichung im Allergo Journal International englischsprachig online.
- **Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie**
Ergänzend zum Text der Leitlinie wurden Tabellen und Algorithmen erstellt um eine bessere Übersichtlichkeit zu gewährleisten.
- **Diskussion möglicher organisatorischer und/oder finanzieller Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen**
Bislang war das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf eine BLA-Unverträglichkeit aus der Erfahrung der Autoren im Verbreitungsgebiet der Leitlinie sehr heterogen und in Teilen unzureichend. Die Leitlinie soll hier den diagnostischen Standard verbessern und vereinheitlichen. Dem entgegen steht, dass die allergologische Diagnostik auf BLA derzeit nicht kostendeckend ist. Die Testallergene sind zur Diagnostik nicht zugelassen. Diese Thematik wurde im Leitlinientext formuliert. Die Bedeutung einer aussagekräftigen Diagnostik für den Patienten und die Gesellschaft ist weitreichend.
- **Messgrößen für das Monitoring: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren**
(s. DELBI Kriterium 21)

7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

- **Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status** Die letzte inhaltliche Überarbeitung erfolgte am 12.10.2018 und wurde dann an alle Koautoren versendet.
- Die Leitlinie ist gültig bis Oktober 2023
- **Aktualisierungsverfahren**
(s. DELBI Kriterium 14) Zwischenzeitliche Erkenntnisse, die eine Aktualisierung

einzelner Abschnitte oder Empfehlungen erforderlich machen können, werden von der Leitliniengruppe beobachtet. Entsprechende Hinweise sind auch von den Adressaten der Leitlinie ausdrücklich erwünscht und können an die Koordinatorin gerichtet werden.

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