

Penicillinallergie

Sophie Zieschang

Nachdruck eines Artikels aus „Arzneiverordnung in der Praxis“, siehe unten.

„Haben Sie Allergien?“ Diese Frage sollte in keinem Anamnesegespräch fehlen. Eine der häufigsten Antworten darauf ist: „Ich habe eine Penicillinallergie.“ Dies wird dann rot markiert in der Patientenakte notiert und dabei bleibt es häufig. Sollte der Patient eine antibiotische Therapie benötigen, dann wird auf alternative Antibiotikaklassen zurückgegriffen.

In zwei Übersichtsarbeiten im Journal of the American Medical Association (JAMA) [1] sowie im New England Journal of Medicine (NEJM) [2] werden alternative Vorgehensweisen zum Umgang mit Penicillinallergien vorgeschlagen. Diese werden im Folgenden erläutert.

Häufigkeit

Ca. 95 % der Patienten, die angeben, an einer Penicillinallergie zu leiden, vertrauen Penicilline gut [2,3]. Die Inzidenz von IgE vermittelten und allergischen Spätreaktionen auf Penicilline ist in den letzten 50 Jahren nicht gestiegen [2]. Bei ca. 0,5–2 % aller Penicillingaben treten Reaktionen auf, die als potenzielle Hypersensitivitätsreaktionen gewertet werden könnten [4, 5]. Nicht selten treten jedoch auch nichtallergische Reaktionen, wie zum Beispiel virale Exantheme auf. Dies ist besonders häufig bei Kindern der Fall. Zur Sicherheit wird die Reaktion dann oft als Allergie gewertet und der Patient instruiert, dies bei nachfolgenden Behandlungen anzugeben. Am häufigsten bei den allergischen Exanthenen ist ein verspäteter, oft gutartiger Ausschlag als Ausdruck einer Typ-IV-Hypersensitivitätsreaktion (siehe Tab.1). Dieser muss nicht zwangsläufig bei der nächsten Gabe wieder auftreten. Es sollte jedoch nicht der Umkehrschluss gelten, dass ein Exanthem bei bestehender viraler Erkrankung nicht auch allergisch sein kann. Als klassisches Beispiel dient das Exanthem nach Aminopenicillingabe bei Epstein-Barr-Virus (EBV)-Infektion.

Selbst in diesem Fall sollte die Möglichkeit einer Allergie in Betracht gezogen werden.

Auch wenn eine „echte“ IgE vermittelte allergische Reaktion auftritt (siehe Tab. 1), so entwickelt sich mit der Zeit eine Toleranz [2]. Kreuzallergien zu anderen Beta-laktamen sind seltener als bisher angenommen. Bei Cephalosporinen liegt die Rate bei ca. 2 %, falls eine Anaphylaxie auf Penicilline (meist Aminopenicilline) aufgetreten sein sollte, jedoch bei fast 40 % [6, 7]. Bei Carbapenemen liegt die Rate unter einem Prozent und bei Monobactamen kommt diese praktisch nicht vor [4].

Alternative Strategien selten sinnvoll

Aus Angst vor schweren anaphylaktischen Reaktionen wird bei Angabe einer Penicillinallergie oft auf Alternativen ausgewichen. Der Gedanke, ein potenziell schädliches Agens zu vermeiden, ist unter dem Gedanken „primum nil nocere“ auf den ersten Blick gut. Eventuell entstehen jedoch mehr Schäden durch die kategorische Vermeidung von Penicillinen, sobald der Patient eine Penicillinallergie angibt. Wieso ist das so? Penicilline sind bei vielen häufigen (Atemwegsinfektionen, Harnwegsinfektionen), aber auch selteneren Infektionen (z. B. Syphilis) First-line-Therapie. Der Ersatz durch eine Second-line-Therapie führt nicht immer zu vergleichbaren Ergebnissen: In einer Studie mit Patienten, welche Nachweise von MSSA (Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus) in ihren Blutkulturen hatten, wurde Vancomycin statt Betalaktamen gegeben. Die 30-Tage-Mortalität zeigte sich in der Vancomycingruppe erhöht [8]. Eine geringere Wirksamkeit, oft auch in Verbindung mit höheren Kosten, ist ein Nachteil von Alternativtherapien. Außerdem haben andere Antibiotika oft ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil, wie zum Beispiel Fluorchinolone, oder sind gar potenziell toxisch wie zum Beispiel bei Gentamicin (Nephroun- Ototoxizität). Eine US-amerikanische und britische Studie mit 50.000 Patienten zeigt, dass bei Patienten mit einer Penicillinallergie mehr Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA), Vancomycin-resistenter Enterokokkus (VRE) und Clostridium difficile

nach gewiesen werden konnten [9, 10]. Auch zeigten sich bei diesen Patienten längere Krankenhausaufenthalte, mehr Wiederaufnahmen ins Krankenhaus sowie vermehrt postoperative Wundinfektionen [9, 11, 12].

Risikostratifizierung wichtig

Wichtig ist also, eine Differenzierung der Allergien vorzunehmen. Hilfreich ist hier eine genauere Anamnese. Wie in oben beschriebenem Beispiel sollte die Allergianamnese nicht mit der Aktennotiz „Allergien: Penicillin“ beendet sein. Im Idealfall wird kurz noch vermerkt, welche Reaktion und zu welchem Zeitpunkt die Reaktion bestand. Zum Beispiel: „Allergien: Penicillin (juckender Hautausschlag, nach vier Tagen entwickelt; 2012).“ Im Artikel von Shenoy et al. wird die Unterteilung in drei Risikogruppen vorgeschlagen [1]:

- Niedriges Risiko:
 - Anamnese: alle isolierten nichtallergischen Symptome (z. B. Übelkeit oder Kopfschmerz), positive Familienanamnese für Penicillinallergie, Hautjucken ohne Exanthem, Reaktion vor über zehn Jahren (keine spezifische Erinnerung an typische IgE-vermittelte Symptome);
 - Vorgehen: orale Amoxicillingabe zu Hause (Familienanamnese oder nichtallergische Symptome) oder unter Aufsicht;
 - Ausschlusskriterien: Schwangere, instabile Patienten (jegliche kardiopulmonale Problematik) → automatisch mindestens intermediäres Risiko aufgrund erhöhter Gefährlichkeit allergischer Reaktionen.
- Intermediäres Risiko:
 - Anamnese: Urtikaria, juckendes Exanthem (weil anamnestisch schwer von Urtikaria abzugrenzen);
 - Reaktionen, die für IgE-Vermittlung sprechen (Schwellung, Flush, Angioödem, respiratorische [Rhinitis, Bronchospasmus, Luftnot], kardiovaskuläre [Arrhythmien, Synkope, Brustenge] oder gastrointestinale Symptomatik [Bauchschmerz, Erbrechen, Durchfall] ohne Anaphylaxie; Definitionsgemäß sind dies jedoch schon anaphylaktische Reaktionen (Klassifizierung nach Schweregrad

I–IV). In der Risikostratifizierung des Artikels von Castells et al. [2] gehören diese Reaktionen zum Hochrisikobereich, was klinisch sinnvoll erscheint;

- Vorgehen: Penicillinhauttest, falls negativ: orale Amoxicillingabe unter Aufsicht (über 95 % liegender negativer Vorhersagewert bei kombinierter Testung);
- Ausschluss: ggf. Schwangere und kardiorespiratorisch Beeinträchtigte
- Hohes Risiko:
 - Anamnese: Anaphylaxie (Reaktion nach < 6 h, Notwendigkeit von Adrenalingabe, multiple Symptome), positiver Hauttest, rezidivierende Reaktionen auf Penicilline, Hypersensitivität gegenüber mehreren Betalaktamantibiotika;
 - Vorgehen: Überweisung zum Allergologen oder Desensibilisierung (nur unter stationären Bedingungen, falls Penicillintherapie eindeutig überlegen ist).

Voraussetzungen für die Testung sind eine vorherige ausführliche Aufklärung des Patienten, die Möglichkeit von Monitoring und Ressourcen und die Fachkenntnis, eine Allergie bis hin zur Anaphylaxie zu behandeln. Die orale Amoxicillingabe ist sehr sicher. Im Vereinigten Königreich trat unter 100 Millionen Gaben nur eine tödliche Anaphylaxie auf [13].

Testungen streng indizieren

Eine Testung mit oralem Penicillin wird nicht durchgeführt, da es auch isolierte Allergien auf Aminopenicilline gibt. Warnzeichen unabhängig von oben genannten Kriterien sollten immer sein: Anaphylaxie, Reaktionen im Erwachsenenalter, Reaktionen, die einen Arztbesuch notwendig machten und akute Urtikaria.

Außerdem wird in der Übersichtsarbeit des NEJM von jeglicher Testung bei Organreaktionen abgeraten [2]. Diese können beispielsweise eine interstitielle

Nephritis, eine Hepatitis (DILI: drug induced liver injury), Hämolyse, „drug fever“ oder schwere Hautreaktionen (severe cutaneous adverse reaction, SCAR) sein.

Der Zeitpunkt der Testung ist idealerweise, bevor eine akute Behandlungsindikation besteht. Definitiv sollte dies präoperativ erfolgen, damit eine optimale perioperative Antibiotikatherapie gewährleistet werden kann. Nach erfolgreicher Testung sollte der Patient über das Ergebnis informiert und ein Allergiepass ausgehändigt werden. Bei negativer Testung weiß der behandelnde Kollege um die Sicherheit einer Penicillingabe. Sollte der Hauttest oder die orale Ingestion positiv ausgefallen sein, so muss keine erneute Evaluation erfolgen und der Patient kann einer alternativen Therapie zugeführt werden. Die meisten Krankenhäuser haben ein Antibiotic-Stewardship (ABS)-Programm. Es wäre sinnvoll im Rahmen dessen ein standardisiertes Vorgehen zur Evaluation von Penicillinallergien zu implementieren. Damit könnte die Hürde im klinischen Alltag gesenkt werden, sich mit der Allergie auseinander zu setzen. Selbiges gilt für die Evaluation im ambulanten Bereich. Vorteil der Abklärung in diesem Setting wäre die geringere Rate an Akuterkrankungen, da der Hausarzt meist schon um die Allergie seines Patienten weiß, bevor es zu einer antibiotisch behandlungspflichtigen Erkrankung kommt.

Indikation für rapide Desensibilisierung?

Für Patienten mit IgE-vermittelter Penicillinallergie (inklusive Anaphylaxien), welche eine First-line-Penicillin-Therapie benötigen: Applikation intravenös, peroral (theoretisch auch intramuskulär) in steigenden Dosen (Verdopplung alle 15–30 min) möglich. Begonnen wird mit sehr niedrigen Dosierungen, nach wenigen Stunden wird dann die Zieldosierung erreicht. Siehe [2] für mögliche Desensibilisierungsschemata i. v. oder p. o.: Hierun-

ter wird bei 99 % aller Patienten die Zieldosis erreicht. Nur weniger als 1 % weisen Anaphylaxien auf. Bei 20 % der Patienten zeigen sich Durchbruchreaktionen, die jedoch nur selten einen Therapieabbruch notwendig machen. Der Effekt der Desensibilisierung ist nicht anhaltend, er hält jedoch mindestens zwei Dosierungsintervalle. Eine Allergie muss weiterhin abgeklärt werden, falls dies auf Grund der Akuterkrankung nicht möglich war, beziehungsweise, ob die Allergie weiter besteht, falls diese schon vorher bewiesen war.

Fazit für die Praxis

Nicht jeder Patient mit Penicillinallergie ist wirklich gegen diese Substanzgruppe allergisch. Eine genaue Anamnese, Risikostratifizierung und anschließende Testung können möglicherweise hohe Therapiekosten, Therapieversagen und erhöhte Resistenzentwicklung reduzieren.

Dr. med. Sophie Zieschang

Ärztin Weiterbildung für
Innere Medizin/
Nephrologie
Universitätsklinikum
Frankfurt/M.

E-Mail: sophiedanielle.zieschang@kgu.de

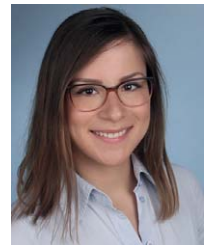


Foto: privat

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Der Artikel ist ein Nachdruck aus „Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)“, vorab online 25. Mai 2021, kostenfrei abrufbar unter: www.akdae.de. Nebenstehender QR-Code führt direkt zum Artikel. Dort finden sich auch die Literaturhinweise & Tabelle



Ergänzende Tabelle und Literatur zum Artikel:

Penicillinallergie

von Sophie Zieschang

- [1] Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG: Evaluation and management of penicillin allergy: a review. *JAMA* 2019; 321: 188–199.
- [2] Castells M, Khan DA, Phillips EJ: Penicillin allergy. *N Engl J Med* 2019; 381: 2338–2351.
- [3] Sacco KA, Bates A, Brigham TJ et al.: Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017; 72: 1288–1296.
- [4] Khan DA, Solensky R: Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: S126–137.
- [5] Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K: Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 1986; 256: 3358–3363.
- [6] Trubiano JA, Stone CA, Grayson ML et al.: The 3 Cs of antibiotic allergy-classification, cross-reactivity, and collaboration. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 1532–1542.
- [7] Romano A, Valluzzi RL, Caruso C et al.: Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1662–1672.
- [8] McDanel JS, Perencevich EN, Diekema DJ et al.: Comparative effectiveness of beta-lactams versus vancomycin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections among 122 hospitals. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 361–367.
- [9] 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: 790–796.
- [10] Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y et al.: Risk of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. *BMJ* 2018; 361: k2400.
- [11] MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J et al.: Impact of reported beta-lactam allergy on inpatient outcomes: a multicenter prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 904–910.
- [12] Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y et al.: The impact of a reported penicillin allergy on surgical site infection risk. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 329–336.
- [13] Lee P, Shanson D: Results of a UK survey of fatal anaphylaxis after oral amoxicillin. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1172–1173.

Tab. 1: Hypersensitivitätsreaktionen Typ I bis IV nach Gell und Coombs nach Castells et al. 2019

Antikörpervermittelte Reaktionen

Typ I: IgE-vermittelte Sofortreaktion: unmittelbar (< 6 h) Urtikaria, Flush, Juckreiz, Angioödem, Larynxödem, Bronchospasmus, Tachykardie, Hypotension bis anaphylaktischer Schock

Typ II: zytotoxische Reaktion: Zerstörung der Zellmembranen von Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten → hämolytische Anämie, Thrombopenie, Agranulozytose

Typ III: Immunkomplex-vermittelt: Immunkomplexbildung nach 4–10 Tagen, zum Beispiel Vaskulitis, Serumkrankheit, Immunkomplexnephritis

T-Zell-vermittelte Reaktionen

Typ IV: T-Zell-vermittelt: > 6 h nach Einnahme, meistens erst nach repetitiven Applikationen, allergische Kontaktekzeme, Arzneimittlexanthem bis Severe cutaneous adverse reaction (SCAR zum Beispiel Stevens-Johnson Syndrom), interstitielle Nephritis

Quelle: Castells M, Khan DA, Phillips EJ: Penicillin allergy. *N Engl J Med* 2019; 381: 2338–2351.