

Arzneimittelallergie und -überempfindlichkeit bei Kindern und Jugendlichen

VNR: 2760602026078880006

Dr. med. Christian Walter

Einleitung

Ärztinnen und Ärzte, die Kinder und Jugendliche behandeln, werden häufig mit dem Verdacht auf eine Arzneimittelallergie oder der anamnestischen Angabe einer solchen Diagnose durch die Eltern oder Patient*innen¹ konfrontiert. Diese Angaben beruhen häufig nicht auf einer leitliniengerechten Diagnostik. Fehldiagnosen sind demzufolge häufig. Dies hat zum Teil erhebliche Nachteile für die betroffenen Patient*innen. Der folgende Beitrag soll ein Verständnis vermitteln für die Ursachen dieser häufigen Fehldiagnosen sowie für die Notwendigkeit, Verdachtsfälle auf eine Arzneimittelallergie oder -überempfindlichkeit nachzugehen und einer Klärung zuzuführen. Die Grundsätze der allergologischen Diagnostik werden erläutert. Am Beispiel der Betalaktamantibiotika (BLA) wird das konkrete Vorgehen im Falle eines Verdacht auf eine Allergie dargestellt.

Die Darstellung erfolgt auf der Grundlage der bestehenden Leitlinien. Diese vermitteln neben detaillierten Beschreibungen der Pathophysiologie von allergischen und nicht-immunologischen Überempfindlichkeitsreaktionen auch genaue Hinweise zur Durchführung einer allergologischen Diagnostik (z. B. Pricktest-Konzentrationen), auf die aus Platzmangel hier verzichtet wurde. Wichtige Literaturangaben finden sich im Anhang.

Zur Terminologie: Als Arzneimittelallergie werden immunologisch vermittelte Intoleranzreaktionen bezeichnet, die sich nach den von Coombs und Gell beschriebenen Reaktionstypen (I–IV, nach neuer Klassifikation Typ I–VII, vgl. Jutel et al. 2023) einteilen lassen. Nicht immunologische Reaktionen, die z. B. den meisten Reaktionen auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) zu Grunde liegen, werden als Arzneimittelüberempfindlichkeit (synonym: Intoleranz, Idiosynkrasie) bezeichnet.

Eine häufige Verdachtsdiagnose

Je nach Untersuchung werden 5–10 % (in manchen Quellen bis zu 25 %) der Allgemeinbevölkerung als Allergiker allein auf die Gruppe der Betalaktamantibiotika (BLA) eingestuft. Bei der Mehrzahl beruht die Diagnose nicht auf einer Diagnostik, sondern auf anamnestischen Angaben der Patient*innen, die oft einer kritischen Beurteilung nicht standhalten. So wird im Falle der BLA nur bei insgesamt ca. 10 % der Verdachtsfälle eine Allergie (Sofort- oder Spättyp) durch eine allergologische Diagnostik bestätigt

Fehldiagnosen häufig

Die häufigste Ursache für eine Fehldiagnose einer Arzneimittelallergie/Unverträglichkeit im Kindesalter sind infektinduzierte Exantheme oder eine durch einen Infekt ausgelöste Urtikaria. Untersuchungen zeigen aber darüber hinaus, dass seitens der Betroffenen häufig auch pharmakologische Nebenwirkungen wie z. B. eine Tachykardie nach der Inhalation mit einem β 2-Sympathomimetikum als Hinweis auf eine Allergie gewertet werden. Schließlich werden auch somatoforme Reaktionen wie Angstgefühle oder die Allergie auf ein Medikament bei einem Familienangehörigen als hinreichend angesehen, um die Diagnose einer Arzneimittelallergie zu stellen. In Abb. 1 sind die häufigsten Gründe für eine falsche Diagnose einer Allergie auf BLA aufgeführt.

Hieraus ergibt sich, dass jede Ärzt*in ein Konzept für den Umgang mit solchen Verdachtsdiagnosen haben sollte, um Fehldiagnosen zu vermeiden. Dies bedeutet natürlich nicht, dass die notwendige Diagnostik zwangsläufig in jeder Praxis vorgehalten werden muss (siehe unten).

Abb. 1: Häufige Gründe für eine falsche Kennzeichnung eines Patienten als Betalaktamallergiker

Fehlinterpretationen ...

- ... bekannter voraussehbarer Nebenwirkungen (zum Beispiel rein gastrointestinale Symptome durch Veränderung des Darmmikrobioms) als Allergie
- ... infektbedingter Urtikaria als Arzneimittel-Soforttyp-Reaktion
- ... infektbedingter Virusexanthem als Arzneimittelexanthem
- ... unspezifischer Symptome oder somatoformer Reaktionen als Allergie
- ... bekannter Reaktionen in der Familie als Hinweis auf Betalaktamallergie
- ... einer Angst vor einer Allergie als tatsächliche Allergie („ich reagiere auf alle Medikamente“)

Quelle:

nach Brockow K, et al., Patients with questionable penicillin (beta-lactam) allergy: Causes and solutions.

Allergol Select.2022

¹ Soweit im gesamten Text von Patient*innen oder Ärzt*innen gesprochen wird, sind jeweils sowohl Ärztinnen und Ärzte als auch Patientinnen und Patienten angesprochen.

Die Fragen, die in diesem Beitrag beantwortet werden, sollen lauten:

1. Warum sollte eine Diagnostik in einem Verdachtsfall auf eine Arzneimittelallergie oder Überempfindlichkeit erfolgen?
2. Bei wem sollte eine Diagnostik durchgeführt werden?
3. Wie wird diese Diagnostik durchgeführt?

In Kapitel 4 wird das praktische Vorgehen anhand des Beispiels der Betalaktamallergie verdeutlicht.

1. Warum sollte eine Diagnostik in einem Verdachtsfall auf eine Arzneimittelallergie erfolgen?

Kasuistik 1

Paul, 5 Jahre, wird im kinderärztlichen Notdienst vorgestellt. Bei klinischen Zeichen einer Pneumonie (Fieber, Husten, Dyspnoe, feinblasige Rasselgeräusche) wird die Indikation für eine antibiotische Therapie gestellt. Die Mutter gibt allerdings an, dass Paul eine Allergie auf Antibiotika habe. Diese sei vor drei Jahren gestellt worden, das Medikament war „vermutlich“ Amoxicillin. Paul habe nach einigen Tagen Behandlung einen juckenden Ausschlag ohne Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes entwickelt. Eine allergologische Diagnostik sei nicht erfolgt. Paul erhält aus Sorge vor einer allergischen Reaktion kein BLA, sondern ein Makrolid-antibiotikum. Bei einer Resistenz z. B. von Pneumokokken gegen diese Substanzgruppe von ca. 20 % besteht das Risiko einer fehlenden Wirksamkeit der Therapie.

Die tatsächliche Inzidenz von Arzneimittelallergien und Überempfindlichkeiten ist, wie oben ausgeführt, deutlich geringer als aufgrund von Zuschreibungen oder eigener Überzeugung von Patient*innen anzunehmen. So sind beispielsweise nach Angaben der World Allergy Organization (WAO) drei bis sechs Prozent aller Krankenhauseinweisungen auf unerwünschte Arzneimittelreaktionen zurückzuführen. Die meisten dieser Reaktionen sind nicht als Allergie oder Überempfindlichkeit einzustufen, sondern als Nebenwirkungen der verwendeten Medikamente. Der Anteil der Allergien gegen Medikamente liegt bei weniger als zehn Prozent aller unerwünschten Reaktionen.

Bei Kindern sind die am häufigsten verdächtigten Medikamente Antibiotika, insbesondere BLA sowie NSAR, die eine hohe Verordnungsrate in dieser Altersgruppe aufweisen. Da Kinder häufig mit infekto-assozierten Exanthemen reagieren, kommt es oft zu einer zeitlichen Koinzidenz ohne ursächlichen Zusammenhang von Symptom und Therapie.

Häufig wird eine allergologische Diagnostik versäumt und die Empfehlung ausgesprochen, das entsprechende Medikament sowie verwandte Wirkstoffe, bei denen eine Kreuzreaktion im Bereich des Möglichen liegt, zu meiden. Oft geschieht dies immer noch unter dem Hinweis, dass es ausreichende Ausweichmöglichkeiten für eine Medikation gebe, eine Diagnostik daher nicht erforderlich sei.

Unterbleibt eine Diagnostik, kommt es zwangsläufig zu einer hohen Anzahl von Fehldiagnosen, die oft viele Jahre, häufig bis in die Erwachsenenzeit, Bestand haben. Die Frage, die sich stellt, lautet:

Ist eine Fehldiagnose einer Arzneimittelallergie oder -überempfindlichkeit ein Problem für die Patient*innen?

Die Antwort ist eindeutig:

Fehldiagnosen einer Arzneimittelallergie oder Überempfindlichkeit haben eine Reihe von schwerwiegenden Folgen: Hierzu gehören neben einer unnötigen Einschränkung bei der Auswahl von Wirkstoffen und höheren Behandlungskosten u. a. auch direkt nachteilige Folgen für die Effektivität einer Behandlung.

Dies lässt sich wiederum am Beispiel der BLA verdeutlichen. Patient*innen mit der (häufig nicht korrekten) Diagnose einer Arzneimittelallergie auf ein BLA erhalten häufiger Breitspektrumantibiotika (mit der Folge der Förderung von Resistzenzen sowie systemischer Nebenwirkungen), haben längere Krankheitsverläufe und, was noch schwerer wiegt, erhalten möglicherweise eine ineffektivere Behandlung. Sie müssen häufiger im Krankenhaus behandelt werden und erleben eine Verschlechterung ihrer Lebensqualität aufgrund der oft unbegründeten Angst vor allergischen Reaktionen bei Gabe eines Arzneimittels.

Zudem ist der Ausschluss einer Allergie mit langem zeitlichem Abstand zum fraglichen Ereignis (Delabeling) eine aufwendige und belastende Aufgabe für die Betroffenen und die behandelnden Ärzte (Brockow 2019).

Fazit

- Das Ausbleiben einer allergologischen Diagnostik bei Verdacht auf das Vorliegen einer Arzneimittelallergie oder -überempfindlichkeit hat schwerwiegende und gefährliche Folgen für die betroffenen Patient*innen.
- Die Diagnostik im Verdachtsfalle dient in den meisten Fällen dem Schutz vor einer falschen Diagnose.

2. Bei wem sollte eine Diagnostik durchgeführt werden?

Kasuistik 2

Emilia, 4 Jahre, hat Fieber und erhält aufgrund einer A-Streptokokkentonsillitis Penicillin. Einen Tag nach Beginn der Therapie entwickelt sie eine leichte Urtikaria. Diese ist unter Fortführung der Therapie nach zwei Tagen wieder verschwunden.

Die Anamnese und der Verlauf sind nicht vereinbar mit einer Allergie auf Penicillin. Die Urtikaria verschwand unter der Fortführung der antibiotischen Therapie. Eine Diagnostik ist hier nicht erforderlich.

Kasuistik 3

Sanya, 6 Jahre, wird aufgrund einer Otitis media mit Amoxicillin behandelt. Nach acht Tagen (zwei Tage nach Beendigung der Therapie) entwickelt sie ein makulopapulöses Exanthem bei gutem Allgemeinzustand. Weitere Symptome (Befall der Schleimhäute oder weiterer Organsysteme) treten nicht auf.

Es besteht der Verdacht auf eine Allergie vom verzögerten Typ (Typ IV) auf Amoxicillin. Sie erhält vier Wochen nach dem Ereignis eine orale Provokation mit Amoxicillin. Diese ist negativ. Eine Allergie liegt nicht vor.

Unerwünschte Arzneimittelreaktionen werden grundsätzlich in zwei Kategorien eingeteilt (Abb. 2): Typ-A-Reaktionen sind durch die bekannten Eigenschaften des Arzneimittels ausgelöste Nebenwir-

kungen wie z. B. eine Tachykardie unter β -Mimetika. Typ A Reaktionen sind häufig, vorhersehbar und oft dosisabhängig. Unter Typ-B-Reaktionen versteht man sowohl allergische (d. h. immunologisch bedingte) als auch auf anderen Mechanismen beruhende Intoleranzreaktionen. Hierzu zählen z. B. die meisten Reaktionen auf nichtsteroidale Analgetika (NSAR), die auf einer Dysbalance von Mediatoren aufgrund einer Enzymhemmung (siehe unten) beruhen sowie unspezifische pseudoallergische Reaktionen (siehe Abb. 2). Sie sind selten, unvorhersehbar und nicht dosisabhängig.

Die Anamnese ist das wichtigste diagnostische Werkzeug

Bei der Vorstellung einer Patient*in mit dem Verdacht auf eine Arzneimittelüberempfindlichkeit oder -allergie ist daher zunächst eine eingehende und genaue und strukturierte Anamnese sowie (falls die Symptome noch persistieren) körperliche Untersuchung der wichtigste und entscheidende Schritt.

Wichtig ist bei der Einschätzung, ob es sich bei einer Reaktion überhaupt um eine Allergie/Überempfindlichkeit handeln kann, neben der Kenntnis der häufigsten Nebenwirkungen des Wirkstoffes und der möglichen Formen einer Allergie vor allem der Zeitablauf und die klinische Symptomatik (Abb. 3):

Akute Urtikaria, Atemnot, Asthmasymptome und/oder eine anaphylaktische Reaktion innerhalb von 1–6 Stunden nach der ersten Gabe eines Arzneimittels in einer Behandlung werden als Sofortreaktion bezeichnet und stellen den Verdacht für das Vorliegen einer Typ-I-Allergie im Falle der BLA oder einer der akuten Formen der Überempfindlichkeit im Falle der NSAR dar.

Die weitaus häufigste Form der Allergie auf BLA ist jedoch die verzögerte Form (Typ IV nach Coombs und Gell). Hier kommt es typischerweise bei erstmaliger Gabe frühestens nach vier, oft erst nach sechs bis acht Tagen nach Beginn der Therapie zu einem milden makulopapulösen Exanthem bei meist gutem Allgemeinzustand und fehlender Beteiligung weiterer Organsysteme.

Bei der Gruppe der NSAR ist eine immunologische Ursache (Typ I und IV nach Coombs und Gell) äußerst selten. Den verschiedenen klinischen Erscheinungsformen der NSAR-Überempfindlichkeit liegt vielmehr meist eine Dysregulation des Arachidonsäure-Stoffwechsels zugrunde.

Hinsichtlich der verschiedenen Formen der NSAR-Überempfindlichkeit wird auf die beigelegte Literatur verwiesen.

Auf sehr seltene Formen der verzögerten Arzneimittelüberempfindlichkeit wie z. B. die toxische epidermale Nekrolyse (TEN), das Stevens-Johnson Syndrom (SJS) sowie

die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) und das DRESS Syndrom (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) wird in diesem Beitrag aufgrund der Begrenzung des Umfangs ebenfalls nicht eingegangen.

Die Diagnostik sollte bei jeder Patient*in unabhängig vom Alter erfolgen, wenn nach eingehender Anamnese und klinischer Untersuchung eine Allergie/Überempfindlichkeit möglich erscheint. Sollte sich der Verdacht bestätigen, muss in einem zweiten Schritt ein sicheres Ausweichmedikament gefunden werden.

Ist dies nicht der Fall, ist keine Diagnostik erforderlich und die Eltern und die Patient*in sollten darüber aufgeklärt werden, dass das betreffende Medikament ohne Einschränkungen verwendet werden kann. Keinesfalls sollten Verdachtsdiagnosen ohne die Veranlassung einer Diagnostik in einer Patientenakte verbleiben, da dies zwangsläufig zur Verunsicherung von Patient*innen und Angehörigen und weiterbehandelnden Ärzt*innen führt.

Fazit

- Jede nach eingehender Anamnese vermutete Überempfindlichkeitsreaktion sollte in jedem Alter diagnostisch abgeklärt werden.
- Bei positivem und klinisch relevantem Befund sollten Kreuzallergien identifiziert bzw. ausgeschlossen werden und

Abb. 2: Unerwünschte Arzneimittelreaktionen

Schädliche und unbeabsichtigte Arzneimittelreaktionen bei Dosierungen, die zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie eingesetzt werden

Typ A (85 %)	Typ B (15 %)			
	Allergie		Intoleranz	Pseudo-Allergie
	Soforttyp (IgE-vermittelt), z. B. Urtikaria, Angioödeme, Anaphylaxie	Spättyp (zellulär vermittelt), z. B. makulopapulöse Exantheme	Mediator-Dysbalance (Cyclooxygenase-Inhibition), z. B. Intoleranz ggü. nicht-steroidale Analgetika	Unspezifische Mastzell-Degranulation, z. B. Flush-Reaktion nach Opiat-Injektion
• Pharmakologische Nebenwirkungen	• Arzneimittel-Überempfindlichkeit (engl.: drug hypersensitivity)			
• Arzneimittel-interaktionen	• Unvorhersehbar, nicht oder nur wenig dosisabhängig			
• Vorhersehbare und dosisabhängige Reaktionen				

Nach: Hagen Ott, Lars Lange, Matthias V. Kopp: Kinderallergologie in Klinik und Praxis 2014

vor allem sichere Ausweichmedikamente identifiziert werden.

3. Wie wird die Diagnostik durchgeführt?

Die Frage, welches diagnostische Verfahren und Vorgehen bei der Abklärung eines Verdachtes auf eine Arzneimittelallergie oder -überempfindlichkeit zur Anwendung kommt, hängt in erster Linie vom vermuteten Reaktionsmechanismus ab. Wie zuvor erläutert, werden Typ-B-Reaktionen auf Arzneimittel unterteilt in allergische (immunologisch-bedingte) und nicht-allergische (z. B. auf Mediator-Dysbalance beruhende) Mechanismen. Je nach Reaktionsform ist das diagnostische Vorgehen unterschiedlich.

So ist in den meisten Fällen einer Unverträglichkeit auf NSAR (vor allem, wenn mehrere Wirkstoffe nicht vertragen werden) eine allergische Ursache sehr unwahrscheinlich und eine Prick- oder Intracutantestung demzufolge nicht zielführend. Bei Reaktionen auf BLA handelt es sich dagegen in der Regel um „echte Allergien“ z. B. vom Typ I (Sofortreaktionen) oder Typ IV (Spättypreaktionen).

Wenn eine allergische Sofortreaktion angenommen werden kann und es sich von der Anamnese her um einen Verdacht auf eine IgE vermittelte Reaktion handelt, stehen der Hauttest und (in wenigen Fällen) die Bestimmung des spezifischen IgE zur Verfügung.

Hauttestsungen sollten möglichst innerhalb des Zeitraums von einem Monat und einem Jahr, idealerweise zwischen vier und sechs Wochen nach Abheilen der Index-Hautreaktion durchgeführt werden, da die Testreaktivität mit dem zeitlichen Abstand sinkt.

Der Haut-Prick-Test hat eine hohe Spezifität für Reaktionen vom Soforttyp. Allerdings gilt: Auch bei negativem Hauttest (vor allem bei hochverdächtiger Anamnese) ist eine Allergie nicht vollständig ausgeschlossen. Weiterhin kann (analog zu Pricktestungen bei anderen Indikationen) auch bei einem positiven Pricktest eine Sensibilisierung ohne klinische Relevanz vorliegen. Daher gilt: Bei eindeutiger Klinik und/oder Anamnese und positivem Haut-Pricktest kann die Diagnose einer Arzneimittelallergie vom Soforttyp als gesichert angesehen werden. Bei positivem Pricktest und unklarer oder nicht eindeu-

tiger Anamnese und Klinik muss genau wie im Falle einer hochverdächtigen Indexreaktion und negativem Pricktest eine Provokationstestung (unter Beachtung der Kontraindikationen siehe unten) erfolgen.

Intradermaltests sind sensibler, allerdings besteht hier ein höheres Risiko für systemische Reaktionen und die Testung ist deutlich schmerhaft. Daher werden sie in der Pädiatrie seltener eingesetzt.

Die Leitlinie zur Diagnostik bei Verdacht auf Arzneimittelallergie (überarbeitet 2023) enthält genaue Angaben über Testsubstanzen und empfohlene Konzentrationen für kutane Testungen.

Testungen des spezifischen IgE im Serum sind nur für wenige Arzneimittel verfügbar. Bei längerem Abstand zum Ereignis kann der Test falsch negativ ausfallen. Allerdings sind analog zu spezifischen IgE-Bestimmungen bei anderen Allergenen (Nahrungsmittel, Insektengift etc.) auch falsch positive Ergebnisse möglich. Das bedeutet: ein Nachweis spezifischer IgE-Antikörper z. B. auf Amoxicillin kann auch Ausdruck einer Sensibilisierung ohne klinische Relevanz sein. Die Bewertung eines Testergebnisses muss daher immer den klinischen Kontext mit einbeziehen.

Weitere Verfahren wie z. B. der Basophilienaktivierungstest (BAT) sind in der Anwendung erfahrenen Zentren vorbehalten und werden – aufgrund der hohen Kosten – nur in begründeten Einzelfällen angewendet.

Ist nach Bewertung der Anamnese und klinischen Symptome sowie Durchführung der oben genannten Diagnostik die Frage einer allergischen Reaktion nicht eindeutig zu beantworten, ist eine Provokationstestung (drug provocation test, DPT) der nächste diagnostische Schritt. Sie ist der Goldstandard in der allergologischen Diagnostik. Die Indikation sollte allerdings nach einer strengen Nutzen-Risiko-Analyse gestellt werden. Kontraindikationen für einen DPT stellen beispielsweise eine schwere initiale systemische Sofortreaktion (höhergradige Anaphylaxie) oder eine schwere kutane Indexreaktion mit Beeinträchtigung des Allgemeinzu-standes dar.

Ist die erneute Gabe im Rahmen einer Provokationstestung aus diesen Gründen nicht vertretbar, sollte aber ein sicheres

Abb. 3: Zeitintervalle bei allergischen- und Überempfindlichkeitsreaktionen
Typische Zeitintervalle zwischen erster BLA-Zufuhr und erstmaligem Auftreten von Symptomen

Überempfindlichkeitsreaktion	Zeitintervall
Urtikaria, Asthma, Anaphylaxie	typisch bis 1 h, selten bis 6 h nach Beginn der Zufuhr
makulapulöses Arzneimittelxanthem	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 makulapulösen Arzneimittelxanthem typischerweise Reaktion nach 6 h bis 4 d; bei AGEP, SJS, TEN, DRESS typisches Zeitintervall nach Wiederholungsreaktionen nicht untersucht

Abkürzungen: AGEP = akute generalisierte exanthematische Pustulose;

BLA = Betalaktamantibiotika; SJS = Stevens-Johnson-

Syndrom; TEN = toxische epidermale Nekrolyse;

DRESS = „drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms“

Nach: Wurpts G et al. S2k Guideline: Diagnostics for suspected hypersensitivity to beta-lactam antibiotics. Allergo J Int 2019

Ausweichmedikament für zukünftige Behandlungen ebenfalls durch einen DPT identifiziert werden (siehe Kapitel 4).

Allergische Reaktionen vom verzögerten Typ

Die häufigste Manifestation der verzögerten T-Zell vermittelten Typ-IV-Reaktion auf ein Arzneimittel ist das unkomplizierte makulopapulöse Exanthem (MPE), dass sich meistens 7–14 Tage nach Therapiebeginn manifestiert. Bei erneuter Gabe des Arzneimittels kann die Reaktion auch früher (nach sechs Stunden bis vier Tagen) auftreten. (Abb. 3) Häufigster Auslöser von verzögerten allergischen Reaktionen auf Arzneimittel im Kindesalter sind BLA.

Unkomplizierte MPE werden auch als „benign rash“ bezeichnet. Sie betreffen ausschließlich die Haut, nie die oralen oder die anogenitalen Schleimhäute, führen nicht zu einer kutanen Blasenbildung und lösen nur leichten Pruritus aus. Der Allgemeinzustand ist gut und sie sind innerhalb weniger Tage nach dem Absetzen des Arzneimittels rückläufig.

Der benign rash nach Gabe eines Arzneimittels ist die mit Abstand häufigste Form einer Reaktion, bei der im kinder- und jugendärztlichen Alltag der Verdacht auf eine Allergie besteht.

Wichtig ist: Auch bei diesen Reaktionen handelt es sich nur in weniger als 10 % der Fälle um eine Allergie – d. h. bei erneuter Gabe wird das Medikament sehr häufig problemlos vertragen.

Haut-Pricktests oder Intradermaltests und auch die Bestimmung des spezifischen IgE haben keinen diagnostischen Wert bei einem Verdacht auf eine Allergie vom verzögerten Typ.

Der Epikutantest hat eine hohe Spezifität (d. h. bei einem positivem Testbefund liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine Allergie vor), ist aber aufgrund seiner geringen Sensitivität zum Ausschluss einer Allergie ebenfalls nicht geeignet und wird daher in den derzeit gültigen Leitlinien bei Vorliegen eines monosymptomatischen MPE nicht mehr empfohlen (Wurpts et al. 2019).

Die Diagnostik kann hier in Form einer direkten oralen Provokation ohne vorherige Allergietestung erfolgen. Dieses Vorgehen ist sicher, da auch bei einem positiven

Abb. 4:
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	gering			gering	sehr gering
Aminopenicillin	mittel		hoch					Daten gering	Daten gering
Aminocephalosporine	Daten gering	hoch		Daten gering	hoch			Daten gering	Daten gering
Cefuroxim, Ceftriaxon, Cefotaxim, Cefodizim		Daten gering							
Ceftazidim								mittel	
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.

Ausgang der Provokation (d. h. beim Vorliegen einer Allergie vom verzögerten Typ) nur leichtgradige kutane Reaktionen in Form eines erneuten makulopapulösen Exanthems ähnlich der Indexreaktion zu erwarten sind. Auch das Risiko einer allergischen Sensibilisierung durch den Provokationstest ist gering.

Aus diesen Gründen empfiehlt die aktuelle Leitlinie zur Diagnostik bei Verdacht auf BLA-Allergie die direkte orale Provokation. Hiermit können viele Patient*innen vor der Fehldiagnose einer Arzneimittelallergie bewahrt werden.

Einen verbindlichen Standard für die Durchführung der direkten oralen Provokationstestungen mit BLA bei Kindern und Jugendlichen gab es bislang nicht. In Deutschland existiert allerdings jetzt ein Konsens der drei führenden allergologischen Fachgesellschaften (Gesellschaft für pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin GPAU, Ärzteverband deutscher Allergologen ÄDA, Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie DGAKI) zur Durchführung der oralen Provokationstestungen mit BLA bei Verdacht auf Spättypallergie (Neustädter et al. 2024).

Sowohl für die Diagnostik bei Verdacht auf Spät- als auch auf Soforttypallergie oder Überempfindlichkeit gilt:

Fällt eine Provokationstestung positiv aus, sollte eine Testung mit einem geeigneten Ausweichmedikament erfolgen, um für zukünftige Behandlungen eine sichere Alternative zu finden. Sowohl die Allergie als auch der Ausweichwirkstoff müssen in einem Allergiepass vermerkt sein.

Fazit

- Die Durchführung der Diagnostik bei Verdacht auf Arzneimittelallergie oder Überempfindlichkeit ist vom Reaktionstyp (Sofort- oder Spätreaktion) sowie vom potenziell auslösenden Arzneimittel abhängig.
- Der Pricktest ist ein wichtiges und valides Mittel zur Diagnostik bei IgE vermittelten Soforttypreaktionen. Falsch negative und falsch positive Ergebnisse sind möglich.
- Orale oder parenterale Provokationen bei Verdacht auf Reaktionen vom Soforttyp sollten immer in einer spezialisierten

Multiple Choice-Fragen

Die Multiple Choice-Fragen zu dem Artikel „Arzneimittelallergie und -überempfindlichkeit bei Kindern und Jugendlichen“ von Dr. med. Christian Walter finden Sie hier abgedruckt und im Portal (<https://portal.laekh.de>) sowie auf den Online-Seiten des Hessischen Ärzteblattes (www.laekh.de).

Die Teilnahme zur Erlangung von Fortbildungspunkten ist nur online über das Portal vom 25.02.2025 bis 24.08.2026

möglich. Die Fortbildung ist mit drei Punkten zertifiziert. Mit Absenden des Fragebogens bestätigen Sie, dass Sie dieses CME-Modul nicht bereits an anderer Stelle absolviert haben. Der Artikel hat ein Peer-Review-Verfahren durchlaufen. Nach Angaben des Autors sind die Inhalte des Artikels produkt- und/oder dienstleistungsneutral, es gibt kein Sponsoring und es bestehen keine Interessenkonflikte. (red)

Klinik oder Ambulanz durchgeführt werden unter Beachtung der Kontraindikationen

- Bei milden, rein kutanen Reaktionen (benign rush) kann die orale Provokation ohne vorherige Testung ambulant vorgenommen werden.

4. Allergie auf Betalaktam-antibiotika –Was sollte man wissen?

Kasuistik 4

Olaf, 12 Jahre, erhält aufgrund einer Weichteilinfektion Cefaclor. Eine halbe Stunde nach der ersten Gabe entwickelt er eine ausgeprägte Urtikaria, flächige Rötungen der Handflächen und Atemnot. Die Anamnese ist hochverdächtig auf eine Allergie vom Soforttyp. Der Haut-Pricktest ist positiv – die Diagnose mithin gesichert. Olaf erhält Provokationstestungen mit geeigneten nicht eng strukturverwandten BLA (Cefpodoxim und Ceftazidim). Diese werden vertragen. Er bekommt einen Allergiepass mit Dokumentation der Allergie auf Cefaclor sowie der sicheren Ausweichmedikamente.

Kreuzreaktivität zwischen BLA muss differenziert werden

Die Annahme, dass bei einer Allergie auf ein Betalaktam-Antibiotikum mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer Kreuzreaktivität gegenüber allen anderen BLA (Penicillin und Cefalosporinen) gerechnet werden sollte, ist immer noch verbreitet. Dies beruht meist auf der Annahme, dass der

allen BLA gemeinsame Betalaktamring in der Regel das für die Allergie relevante Strukturmerkmal darstellt, und führt dazu, dass bei einer Erkrankung, die eine antibiotische Therapie mit einem BLA erfordern würde, ein Wirkstoff aus einer anderen Stoffklasse (z. B. ein Makrolid) verwendet wird.

In den meisten Fällen beruht die allergische Reaktion und damit auch die Wahrscheinlichkeit einer Kreuzreaktivität zu anderen Wirkstoffen allerdings auf einer Sensibilisierung gegen ein Merkmal der Seitenketten im Molekül des Wirkstoffes. Dies bedeutet: Bei BLA, die gemeinsame Merkmale in ihren Seitenketten tragen, besteht ein hohes Risiko für eine Kreuzreaktivität – ist dies nicht der Fall, ist das Risiko einer allergischen Reaktion gering. So haben BLA mit einer Aminogruppe in R1-Position (Aminopenicilline und Aminocephalosporine) ein erhöhtes Risiko für eine Kreuzreaktivität im Falle einer Allergie. Gleichermaßen gilt z. B. für Cefalosporine mit einer Methoxyiminogruppe in R1 Position. Dies bedeutet auch: Patient*innen mit einer primären Allergie auf ein Aminopenicillin oder Aminocephalosporin vertragen häufig Benzylpenicillin und andere, nicht eng strukturverwandte BLA.

Für die Planung und Durchführung einer Diagnostik sowie die Ermittlung einer sicheren Therapiealternative ist also die Kenntnis der Strukturähnlichkeiten von BLA sowie der Wahrscheinlichkeit von Kreuzreaktionen wichtig und unverzichtbar.

Ziel der Diagnostik sollte es immer sein, ein für die Patient*in verträgliches BLA zu

finden. Hilfestellung bei der Auswahl der Wirkstoffe für die Diagnostik (z. B. eine orale Provokation) bietet hier die Leitlinie (Abb. 4).

Fazit

- Betalactam-Antibiotika sind nicht generell untereinander kreuzreakтив.
- Die allergische Sensibilisierung besteht häufig auf einem Merkmal einer Seitenkette und nicht dem Betalaktamring.
- Das Risiko einer Kreuzreakтивität ist abhängig von der Molekülstruktur und der Strukturähnlichkeit der Wirkstoffe.

Zusammenfassung

• Ärzt*innen werden häufig mit der Verdachtsdiagnose Arzneimittelallergie oder -überempfindlichkeit konfrontiert. In der Mehrzahl der Fälle kann diese Dia-

gnose in einer leitliniengerechten Diagnostik nicht bestätigt werden.

- Fehldiagnosen einer Arzneimittelallergie oder -überempfindlichkeit haben schwerwiegende nachteilige Folgen für die betroffenen Patient*innen.
- Die Vermeidung solcher Fehldiagnosen und, falls notwendig, das Delabeling bestehender Diagnosen sind eine wesentliche und wichtige Aufgabe ärztlicher Tätigkeit.
- Die Diagnostik sollte auf der Basis der Leitlinien und in Kenntnis der Pathomechanismen, Verlaufsformen und Wahrscheinlichkeiten von Kreuzreaktivitäten erfolgen.
- Beim Nachweis einer Allergie oder Überempfindlichkeit ist die Ausstellung eines Allergiepasses obligat. Dieser sollte neben dem nicht vertragenen Wirkstoff (inklusive klinischem Bild, zeitlichem Verlauf und verabreichter Medikation) auch

immer die Angabe einer verträglichen Alternative für eine zukünftige Behandlung enthalten.

**Dr. med.
Christian Walter**

Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit den Zusatzbezeichnungen Allergologie und pädiatrische Pneumologie; Gemeinschaftspraxis



Foto: Christine Bareiss

für
Kinder- und Jugendmedizin
Jerkic und Walter
Haingasse 13–15, 61348 Bad Homburg
E-Mail via: haebel@laekh.de

Die Literaturangaben finden sich online auf der Website www.laekh.de unter der aktuellen Ausgabe.

Der interessante Fall – Kasuistiken erwünscht!

Haben Sie einen interessanten Fall, den Sie gerne im Hessischen Ärzteblatt vorstellen würden?
Die Redaktion freut sich über

Zusendungen per E-Mail an:
haebel@laekh.de
Gerne helfen wir bei den Formulierungen und geben Tipps fürs Layout.

Multiple-Choice-Fragen: Arzneimittelallergie und -überempfindlichkeit bei Kindern und Jugendlichen

VNR: 2760602026078880006

(je eine Antwort ist richtig)

1. Ärztinnen und Ärzte werden häufig mit dem Verdacht auf eine Arzneimittelallergie oder -überempfindlichkeit konfrontiert. Welche der folgenden Aussagen trifft zu?

- 1) Die häufigste Arzneimittelgruppe, die im Verdacht steht, eine Arzneimittelallergie auszulösen, sind die Lokalanästhetika.
- 2) In den allermeisten Fällen bestätigt sich dieser Verdacht nach einer strukturierten Anamnese und leitliniengerechten Diagnostik nicht.

3) Auch eine Allergie bei einem Familienmitglied ist ein Verdachtsmoment für eine Arzneimittelallergie bei einem Kind oder Jugendlichen.

- 4) Der Verdacht beruht in der Regel bereits auf einer vorangegangenen strukturierten Diagnostik.

2. Welche Aussage zu Patient*innen, bei denen der Verdacht auf eine Arzneimittelallergie oder -unverträglichkeit besteht, trifft zu?

1) Eine Abklärung eines solchen Verdachtes ist in der Regel nicht erforderlich, da meistens geeignete Ausweichmedikamente zur Verfügung stehen.

- 2) Das Ausbleiben einer Diagnostik stellt meistens keinen wesentlichen Nachteil für die betroffenen Patient*innen dar.

3) Eine ausbleibende leitliniengerechte Untersuchung und Abklärung von Verdachtsfällen hat eine hohe Zahl von Fehldiagnosen zur Folge.

- 4) Der Anteil von tatsächlichen Allergien an allen Verdachtsfällen beträgt ca. 50 %.

3. Welche Aussage zu der Klassifikation der unerwünschten Arzneimittelreaktionen in Typ-A- und Typ-B-Reaktionen trifft nicht zu?

- 1) Typ-B-Reaktionen sind deutlich seltener als Typ-A-Reaktionen.
- 2) Typ-A-Reaktionen sind häufig, vorhersehbar und oft dosisabhängig.
- 3) Typ-B-Reaktionen können sowohl allergisch (immunologisch) als auch nicht-allergisch (z. B. aufgrund einer Enzymhemmung) bedingt auftreten.
- 4) Typ-B-Reaktionen sind immer dosisabhängig.

4. Welche Aussage zu den verschiedenen Formen der Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen trifft nicht zu?

- 1) Reaktionen auf NSAR werden in den allermeisten Fällen nicht allergisch i. S. einer Reaktion vom Typ I oder IV nach Coombs und Gell ausgelöst.
- 2) Atemnot und Kreislaufregulationsstörungen zählen zu den häufigen Symptomen einer verzögerten allergischen Reaktion auf ein Arzneimittel.
- 3) Die häufigste Form der Allergie auf BLA ist die verzögerte Form (Typ IV).
- 4) Eine Überempfindlichkeit auf ein NSAR liegt meist eine Dysregulation im Arachidonstoffwechsel zugrunde.

5. Welche Aussage zu Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp trifft nicht zu?

- 1) Bei Verdacht auf eine Sofortreaktion auf mehrere NSAID ist der Pricktest ein sinnvolles diagnostisches Werkzeug.
- 2) Sowohl die Bestimmung des spez. IgE (falls verfügbar) als auch ein Haut-Pricktest sind etablierte und sinnvolle Maßnahmen im Falle eines Verdachtens auf eine allergische Reaktion vom Soforttyp auf ein Arzneimittel.
- 3) Die Provokationstestung bei Verdacht auf eine systemische Sofortreaktion

sollte aus Sicherheitsgründen in jedem Fall in einem Setting erfolgen, in dem intensivmedizinische Maßnahmen möglich sind.

- 4) Sofortreaktionen auf Arzneimittel können sowohl durch allergische (immunologische) Mechanismen als auch nicht-allergisch ausgelöst werden.

6. Welche Aussage trifft zu? Reaktionen vom verzögerten Typ auf Arzneimittel ...

- 1) ... sind häufig gefährlich und lebensbedrohend.
- 2) ... lassen sich mit dem Pricktest diagnostizieren.
- 3) ... sind mit einem Epikutantest gut und sicher auszuschließen.
- 4) ... sind immer harmlos und ohne Gefahr für den/die Patient*in.
- 5) ... verlaufen häufig in Form eines benignen makulopapulösen Exanthems.

7. Welche Aussage zu Hauttestungen bei einem Verdacht auf eine Arzneimittelallergie trifft nicht zu?

- 1) Der Intrakutantest hat eine höhere Sensitivität als der Pricktest.
- 2) Bei einem negativen Haut-Pricktest ist eine Allergie noch nicht ausgeschlossen.
- 3) Bei einem positiven Haut-Pricktest mit einem Arzneimittel kann die Diagnose einer Allergie in jedem Fall als gesichert angesehen werden.
- 4) Epikutantests sind aufgrund ihrer niedrigen Sensitivität nicht geeignet, bei einem monosymptomatischen MPE eine Allergie auszuschließen.

8. Welche Aussage trifft nicht zu? Die Provokationstestung (oral oder parenteral) ist ...

- 1) ... der Goldstandard der Diagnostik auf eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Arzneimittel.

2) ... sollte in jedem Fall bei einem Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion durchgeführt werden.

- 3) ... sollte bei einer schweren Indexreaktion nicht durchgeführt werden.
- 4) ... sollte bei Nachweis einer Allergie oder Überempfindlichkeit auf ein Arzneimittel auch zur Identifikation eines sicheren Ausweichmedikamentes eingesetzt werden.

9. Welche Aussage trifft nicht zu? Eine direkte orale Provokation zum Delabelling bei Verdacht auf eine Allergie auf ein β -Laktamantibiotikum ...

- 1) ... kann bei einem benignen makulopapulösen Exanthem nach Therapie mit einem BLA ohne vorherige Hauttestung sicher ambulant durchgeführt werden.
- 2) ... kann in Deutschland jetzt auf der Basis einer Konsensempfehlung der allergologischen Fachgesellschaften durchgeführt werden.
- 3) ... ist sicher, da Reaktionen in der Regel die Indexreaktion nicht überschreiten.
- 4) ... ist meistens verzichtbar, da im Falle einer erneuten Therapieindikation ein Antibiotikum aus einer anderen Wirkstoffgruppe eingesetzt werden kann.

10. Welche Aussage zu allergischen Reaktionen auf β -Laktamantibiotika trifft nicht zu?

- 1) Zwischen Amoxicillin und Ampicillin besteht eine hochgradige Kreuzreaktivität.
- 2) Die Wahrscheinlichkeit einer Kreuzreaktivität zwischen β -Laktamantibiotika ist abhängig von ihrer molekularen Struktur und Ähnlichkeit.
- 3) Cefalosporine und Penicilline sind in der Regel nicht kreuzreaktiv.
- 4) Meist wird die Kreuzreaktivität durch eine Strukturähnlichkeit in einer Seitenkette des β -Laktamrings bedingt.

Erratum CME Orthopädische Vorfußchirurgie

VNR 2760602026076470008

Achtung, Fehler im CME-Fragebogen der Printausgabe 02/2026 (S. 77), CME „Orthopädische Vorfußchirurgie“ (VNR 2760602026076470008): Frage 4 wurde im gedruckten Heft

fälschlicherweise ebenfalls als Frage 3 nummeriert. Bitte bei der Beantwortung berücksichtigen. In der Online-Ausgabe ist die Nummerierung korrekt. (red)