

publiziert bei:	 AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
-----------------	---

AWMF-Register Nr.	061-021	Klasse:	S2k
--------------------------	----------------	----------------	------------

Leitlinie (S2k): Allergologische Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel der

Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), dem Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie (GPA), der Deutschen Kontaktallergiegruppe (DKG), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI), der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV), der Deutschen Akademie für Allergologie und Umweltmedizin (DAAU), und dem Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh)

Herausgebende

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Knut Brockow¹, Gerda Wurpts², Axel Trautmann³, Wolfgang Pfützner⁴, Regina Treudler⁵, Andreas J. Bircher⁶, Randolph Brehler⁷, Timo Buhl⁸, Heinrich Dickel⁹, Thomas Fuchs⁸, Thilo Jakob¹⁰, Julia Kurz⁴, Burkhard Kreft¹¹, Lars Lange¹², Hans F. Merk², Maja Mockenhaupt¹³, Norbert Mülleneisen¹⁴, Hagen Ott¹⁵, Johannes Ring¹, Franziska Ruëff¹⁶, Bernhardt Sachs², Helmut Sitter¹⁷, Bettina Wedi¹⁸, Stefan Wöhr¹⁹, Margitta Worm²⁰, Torsten Zuberbier²⁰

¹Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München

²Klinik für Dermatologie und Allergologie, Aachener Comprehensive Allergy Center (ACAC), Universitätsklinik der RWTH Aachen

³Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Allergiezentrum Mainfranken, Universitätsklinikum Würzburg

⁴Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg

⁵Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universität Leipzig, Leipzig

⁶Facoltà di Scienze biomediche, Università della Svizzera italiana, Lugano, Schweiz und

Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsspital Basel, Schweiz

⁷Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster

⁸Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsmedizin Göttingen

⁹Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, St. Josef-Hospital, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum

¹⁰ Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum, Justus-Liebig Universität, Gießen

¹¹ Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Halle (Saale), Deutschland

¹² Kinderklinik, Marienhospital Bonn

¹³ Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Freiburg

¹⁴ Asthma-Allergiezentrum Leverkusen

¹⁵ Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult, Hannover

¹⁶ Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, AllergieZentrum, Klinikum der Universität München

¹⁷ Institut für Theoretische Chirurgie, Philipps-Universität Marburg

¹⁸ Hannover Medical School, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Hannover

¹⁹ Floridsdorfer Allergiezentrum (FAZ), Wien, Österreich

²⁰ Allergologie und Immunologie, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin

Nächste Überprüfung geplant: 01.07.2028

Korrespondierender Autor: Prof. Dr. med. Knut Brockow, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München, Biedersteiner Straße 29, 80802 München, Tel.: +49 (89) 4140-3170, Fax: +49 (89) 4140-3171, E-mail: knut.brockow@tum.de

Was gibt es Neues?

Die Grundregeln der Diagnostik von allergischen und nicht-allergischen Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel haben sich seit der letzten Version dieser Leitlinie vom 31.12.2014 nicht geändert. Die Leitlinie wurde im Rahmen der aktuellen Überprüfung angesichts neuer Publikationen zum Stellenwert und zur Aussagekraft von spezifischen Testverfahren mit Arzneimitteln entsprechend angepasst bzw. ergänzt.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Arzneimittel-Überempfindlichkeitsreaktionen unter dem Bild einer Urtikaria / einer Anaphylaxie, die innerhalb von 1 (-6) Stunden nach Arzneimittelzufuhr („Sofortreaktionen“) oder als Exanthem mehrere Stunden bis Tage später

(„Spätreaktionen“) auftreten, sollen allergologisch abgeklärt werden (starker Konsens). Durch geeignete allergologische Diagnostik soll versucht werden, eine Beteiligung des Immunsystems (Allergie) nachzuweisen (starker Konsens). Die klinische Symptomatik einer allergischen Reaktion fällt – im Vergleich mit einer nicht-allergischen Unverträglichkeitsreaktion – in aller Regel deutlich stärker aus. Wir empfehlen die allergologische Diagnostik einerseits, um gefährdete Patient*innen rechtzeitig und eindeutig zu erkennen, andererseits, um ungerechtfertigte Einschränkungen in der Arzneimitteltherapie zu verhindern. Die allergologische Diagnostik sollte innerhalb von vier Wochen bis sechs Monaten nach der Reaktion angestrebt werden (starker Konsens). Die Einordnung einer Arzneimittelreaktion und damit die Planung der Diagnostik soll sich nach dem klinischen Bild, dem zeitlichen Ablauf und dem vermuteten ursächlichen Arzneimittel richten (starker Konsens). Bei eindeutig positivem Befund eines validierten Haut- und/oder Labortests in Verbindung mit einer dazu passenden Anamnese kann/können der/die Auslöser als ausreichend gesichert angesehen werden (starker Konsens). Ist nach der Haut- und Labordiagnostik keine Diagnose möglich, sollte nach Nutzen-Risiko-Abwägung eine kontrollierte Provokationstestung angestrebt werden (starker Konsens). Das Ergebnis der allergologischen Diagnostik sollte dem/der Patient*in ausführlich erklärt werden (starker Konsens). Eine diagnostizierte allergische oder nicht-allergische Überempfindlichkeit auf ein oder mehrere Arzneimittel soll in einem Allergiepass dokumentiert werden, um sicher zu stellen, dass auf diese(s) Arzneimittel zukünftig verzichtet wird – im Einzelfall können, soweit bekannt und als sinnvoll erachtet, ergänzend auch vertragene alternative Arzneimittel im Allergiepass genannt werden (starker Konsens).

Finanzierung der Leitlinie

Die Kosten der Konsensuskonferenzen wurde von der federführenden Fachgesellschaft DGAKI finanziert. Darüber hinaus fielen keine Kosten an.

Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Angaben zu den Interessen wurden mit dem AWMF-Formblatt von 2018 erhoben und von Prof. Dr. Monika Raulf auf einen thematischen Bezug zur Leitlinie bewertet. Als geringer Interessenkonflikt wurden Leitlinien-relevante Vortrags- oder Beratertätigkeiten für Hersteller von Allergiediagnostika, als moderater/hocher Interessenkonflikt direkte finanzielle Sekundärinteressen (z.B. Aktienbesitz, Patent) kategorisiert. Geringe Interessenkonflikte hatten eine Stimmenthaltung zur Konsequenz. Hohe Interessenkonflikte lagen nicht vor. Protektive Faktoren, die einer Verzerrung durch Interessenkonflikte entgegenwirken, waren die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation, die Diskussion zu den Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten zu Beginn jeder Konsensuskonferenz und eine öffentliche Konsultationsfassung.

Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die Leitlinie wurde von Dezember 2022 bis April 2023 durch die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet. Da es zur Arzneimittelallergie keine nationale Patientenorganisation gibt waren keine Patienten beteiligt.

Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist ab dem 01.07.2023 bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 5 Jahre geschätzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen; bei dringendem Änderungsbedarf werden diese gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat gesendet werden. Kontakt: siehe Korrespondenzadresse.

Empfehlungen und Konsens

Im Manuskript wird eine starke Empfehlung durch die Formulierung "wir empfehlen"

oder "soll" und eine konditionale bzw. abgeschwächte Empfehlung durch "wir schlagen vor" oder "sollte" angegeben. Eine offene Empfehlung wird durch „kann“ markiert. Die Konsensstärke wurde folgendermaßen definiert: Konsens >75%, starker Konsens >95%. Mehrheitliche Zustimmung >50%, Keine mehrheitliche Zustimmung <50%.

Verwendete Abkürzungen

AGEP	Akute generalisierte exanthematische Pustulose
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
DGAKI	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie
DRESS	Drug reaction with eosinophilia and systemic Symptoms
MPE	Makulopapulöses Arzneimittelexanthem
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

Einleitung

Während unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) vom Typ A durch einen bekannten pharmakologisch-toxischen Mechanismus hervorgerufen werden („on-target Reaktionen“), beruhen allergische und nicht-allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel auf einer individuellen Disposition der betroffenen Patient*innen und sind prinzipiell nicht vorhersehbar (Typ B, „off-target Reaktionen“) [1] [2]. Dabei ist wiederum die Arzneimittelallergie von einer nicht-allergischen (nicht-immunologischen) Arzneimittel-Überempfindlichkeitsreaktion zu unterscheiden (Tab. 1).

Jede im Zusammenhang mit der Anwendung von Arzneimitteln vermutete Überempfindlichkeitsreaktion soll diagnostisch geklärt werden mit dem Ziel, den Auslöser und ggf. den Mechanismus zu identifizieren, das Risiko von Folgeaktionen für Patient*innen abzuschätzen sowie Patient*innen diesbezüglich zu beraten (starker Konsens) [2]. Der Verzicht auf eine Diagnostik kann einerseits eine schwere Reaktion nach erneuter Einnahme bzw. Verabreichung des Arzneimittels zur Folge haben, andererseits eine ungerechtfertigte Einschränkung der Arzneimitteltherapie nach sich ziehen.

Die Arbeitsgruppe „Arzneimittelallergie“ wurde von der DGAKI beauftragt, die 2008 und 2015 veröffentlichten Leitlinien [3] [2] zu aktualisieren. KB, WP, HO, AT, GW und RT haben durch Aktualisierung der Literatur und Überarbeitung der bestehenden Leitlinie zunächst eine Vorversion erstellt. Zusammen mit Experten anderer Fachgesellschaften und Institutionen, die über besondere Erfahrung in der Versorgung von Patient*innen mit Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel verfügen, wurden Empfehlungen überarbeitet und neu erstellt, die auf aktueller Literatur, klinischer Erfahrung der Teilnehmer*innen sowie auf theoretischen Überlegungen beruhen. In Konsensuskonferenzen am 05.11.2021 und 28.09.2022 wurde jede einzelne dieser Empfehlungen im Rahmen einer strukturierten Konsensfindung unter neutraler Moderation durch einen externen neutralen Moderator diskutiert und abgestimmt, dabei wurden strittige Punkte geklärt und eine abschließende Formulierung gefunden.

Bis zu 10% der Allgemeinbevölkerung berichten in der Anamnese von einer

Überempfindlichkeitsreaktion auf Arzneimittel. Dieser beeindruckenden Zahl steht eine geringe Anzahl von auf Arzneimittelreaktionen spezialisierten Klinikabteilungen und Praxen gegenüber, so dass in diesem Bereich unseres Gesundheitswesens von einer erheblichen Unterversorgung ausgegangen werden kann. Zudem kann nur ein Bruchteil der vermuteten Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel durch Allergiediagnostik, einschließlich einer kontrollierten Provokation, auch bestätigt werden, beispielsweise nach vermeintlicher Reaktion auf ein Penicillin in weniger als 10 % der Fälle [4]. Durch eine allergologische Abklärung kann somit in den meisten Fällen eine Arzneimittelüberempfindlichkeit ausgeschlossen werden, so dass den Betroffenen das medizinisch und ökonomisch optimale Arzneimittel zukünftig wieder zur Verfügung steht.

Durch die vorgelegte Leitlinie soll in erster Linie die Qualität der allergologischen Versorgung verbessert werden, indem die allgemeinen Grundlagen zur Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel erklärt, neue Entwicklungen aufgezeigt, sowie Defizite und Kontroversen benannt werden. Die Leitlinie richtet sich an folgende Ärzte, die allergische Patienten behandeln und betreuen, d.h. spezifisch alle Allergologen wie Dermatologen, Pädiater, Hals-Nasen-Ohrenärzte, oder Pneumologen mit der mit Zusatzbezeichnung Allergologie, und an Immunologen und dient zur Information für andere im Medizinbereich tätige Personen, die mit der Diagnostik bei und Beratung von Patienten jeder Altersstufe mit Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel befasst sind. Hinsichtlich methodischer Details zu den diagnostischen Verfahren wird auf einschlägige Positionspapiere verwiesen [5-21]. Auch auf bestimmte, sehr seltene, möglicherweise durch Arzneimittel ausgelöste Krankheitsbilder wird in dieser Leitlinie nicht eingegangen [22].

Definition und Klassifikation

Die wichtigsten Definitionen und die heute übliche Einteilung von Arzneimittelreaktionen sind in Tab. 1 zusammengefasst [1, 2, 23]. Eine allergologische Diagnostik sollte nur bei Überempfindlichkeitsreaktionen (Typ B, „off-target Reaktionen“), nicht bei den pharmakologisch-toxischen Arzneimittelnebenwirkungen (Typ A, „on-target Reaktionen“) erfolgen (Konsens). Während eine nicht-allergische Sofortreaktion zumeist nur weniger schwer ausfällt

und mit Flush und Urtikaria oft weitgehend auf die Haut beschränkt bleibt, kommt es bei einer allergischen, IgE-vermittelten Sofortreaktion nicht selten zu einer mäßigen bis schweren anaphylaktischen Reaktion.

Eine erste Einteilung anhand von klinischem Erscheinungsbild, Chronologie / Zeitverlauf der Reaktion sowie dem vermuteten Auslöser bestimmt die Auswahl der geplanten diagnostischen Verfahren (Tab. 2) [1, 24].

Diagnostik

Die Diagnostik soll in der Hand eines/r allergologisch erfahrenen Arztes/Ärztin oder allergologischen Zentrums liegen (Konsens). Kenntnisse über häufige medikamentöse Auslöser spezifischer Überempfindlichkeitsreaktionen sind für die Planung der Diagnostik notwendig, um die Wahrscheinlichkeit abschätzen zu können, mit der ein Arzneimittel für eine Reaktion ursächlich sein könnte. Zum Nachweis einer Überempfindlichkeitsreaktion auslösenden Arzneimittels stehen Anamnese, Haut-, In-vitro- und Provokationstests zur Verfügung. Von größter Bedeutung sind dabei eine möglichst genaue Beschreibung und Einordnung der verdächtigen klinischen Reaktion. Das diagnostische Vorgehen hat die Umstände des Einzelfalls und die diagnostischen Möglichkeiten zu berücksichtigen.

Eine allergologische Klärung möglichst innerhalb von vier Wochen bis sechs Monaten nach Abheilung der Symptome ist anzustreben. Es gibt Hinweise, dass der Nachweis einer Überempfindlichkeit mit zunehmendem Zeitabstand zur vermuteten klinischen Reaktion seltener gelingt [25, 26]. Wir empfehlen, u.a. aufgrund des (theoretischen) Risikos einer iatrogenen Sensibilisierung durch die Testung selbst, ausdrücklich keine allergologische Diagnostik in Fällen ohne Vorgeschichte einer Überempfindlichkeitsreaktion in Zusammenhang mit der Einnahme oder Verabreichung des angeschuldigten Arzneimittels (eine sogenannte „prophetische Testung“) durchzuführen [27].

Anamnese und Befund

Die sogenannte Vortest-Wahrscheinlichkeit kann verbessert werden, wenn ein Betroffener bereits in der akuten Phase einer vermuteten Arzneimittelreaktion vom Allergologen oder Dermatologen gesehen wird, da dieser dann Differenzialdiagnosen einfacher abgrenzen, das klinische Bild einordnen, den Ablauf

der Symptome beurteilen und die Möglichkeit eines Zusammenhangs mit der Einnahme eines Arzneimittels besser abschätzen kann. Eine Fotodokumentation der Hautveränderungen in der Akutphase kann sehr hilfreich sein, die klinische Reaktion einzuordnen. Bei Gabe mehrerer Arzneimittel kann ein Zeitstrahldiagramm erstellt werden (starker Konsens) [22]. Dabei kann das Zeitintervall zwischen dem ersten Kontakt mit dem angeschuldigten Arzneimittel und dem Auftreten von Hautläsionen bereits auf einen möglichen Pathomechanismus hinweisen (Tab. 3) [28]. Die anamnestischen Angaben und alle verfügbaren ärztlichen Aufzeichnungen die Reaktion betreffend (beispielsweise Arztbrief, Krankenblatt, Narkoseprotokoll) sollten für die Einordnung dieser herangezogen werden. (siehe Tabelle 2; starker Konsens). Ein standardisierter Fragebogen, der bereits vor längerer Zeit publiziert wurde, kann helfen, alle bedeutsamen Ereignisse und Umstände in der Vorgeschichte auch wirklich zu erfassen [13, 29]. Anhand dieser Informationen kann dann ein geeigneter Testplan erstellt werden (Tab. 4).

Hauttests

Hauttests sind bei Überempfindlichkeitsreaktionen mit der Symptomatik einer allergischen Reaktion angezeigt, um eine Sensibilisierung zu erfassen [30, 31]. Mit Ausnahme von zwei Penicillin-Testlösungen (die Benzyl-Penicilloyl und Benzyl-Penilloat enthalten und daher nur für den Nachweis einer Sensibilisierung gegen Benzyl-Penicillin/Penicillin G geeignet sind) stehen für den Hauttest bis einschließlich September 2022 in Deutschland keine arzneimittelrechtlich zugelassenen Arzneimittel-Lösungen zur Verfügung. Es gibt bisher keinen allgemein anerkannten Standard für Hauttests mit Arzneimitteln. Es sollen die Methoden des European Network on Drug Allergy (ENDA) angewendet sowie die vorhandenen Arzneimittel- und Methoden-spezifischer Leitlinien beachtet werden (starker Konsens). [10, 17, 31] Für spezielle Arzneimittel, mit denen ein Provokationstest kaum praktikabel erscheint, z.B. für Muskelrelaxantien oder Injektionsnarkotika, ist neben In-vitro Untersuchungen der Hauttest die einzige verfügbare diagnostische Methode [10, 32, 33].

Positive, diagnostisch aussagekräftige Hauttestreaktionen treten allerdings nur bei einem Teil der Patient*innen mit allergischen Überempfindlichkeitsreaktionen auf. Werden Arzneimittel in zu hoher Konzentration getestet, sind irritative (falsch-positive) Testreaktionen möglich [17]. Es sollen nicht-irritative Testkonzentrationen

verwendet werden, soweit diese bekannt sind (Konsens). Empfehlungen für eine Reihe von Arzneimitteln wurden ausgesprochen; Beispiele sind in Tab. 5 aufgeführt [17]. Eine Naturgummilatem- oder Antiseptikaallergie sollte bei Sofortreaktionen gegebenenfalls ausgeschlossen werden.

In sehr seltenen Fällen kann durch den Hauttest (den Intradermaltest, weniger dem Pricktest) mit dem ursächlichen Arzneimittel eine Überempfindlichkeitsreaktion ausgelöst werden, bis hin zu einer schweren systemischen Reaktion. Das für die Testung verantwortliche ärztliche und sonstige medizinische Personal soll daher auf entsprechende Notfallsituationen vorbereitet sein [31, 34-36]. Hauttests mit nicht standardisierten Arzneimittel-Lösungen erfordern eine besondere Sorgfalt; stufenweise Tests mit schrittweise ansteigender Konzentrationen der Testsubstanz, z.B. im Abstand von 30 Minuten zunächst 1:1000, danach 1:100 und erst dann 1:10, können das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion im Rahmen eines Intradermaltests stark vermindern [31].

Eine Neu-Sensibilisierung durch den Hauttest selbst ist (theoretisch) möglich, das Risiko hängt von der getesteten Substanz, der Konzentration und der Testmethode ab. Hauttests sollten nur mit dem vermutlich reaktionsauslösenden Arzneimittel, potentiell kreuzreagierenden Molekülen oder zu verwendenden Alternativen erfolgen (Konsens).

Testmaterial

- (wenn möglich verwendete) Arzneizubereitungen, ggf. nur den Wirkstoff, selten Hilfsstoffe (Überempfindlichkeitsreaktion auf Hilfsstoffe sind selten und müssen nur in besonderen Einzelfällen berücksichtigt werden)
- Positive und negative Kontrollen in Abhängigkeit vom Testverfahren
- Geeignete Testkonzentration zur Vermeidung irritativer oder pharmakologischer Reaktionen (z.B. Test auf Morphin derivative, Chinolon-Antibiotika) oder falsch negativer Testreaktionen (ggf. Schwellentest)
- geeignete Aufbereitung des Materials für den Hauttest (ein Intradermaltest z.B. ist nur mit einer sterilen Arzneimittel-Lösung möglich)
- Die Aussagekraft von Hauttests zum Nachweis einer Sensibilisierung ist für verschiedene Arzneimittel sehr unterschiedlich. Für manche Arzneimittel konnte die diagnostische Sensitivität von Hauttests entweder gar nicht oder nur in wenigen Einzelfällen bestätigt werden, das klassische Beispiel ist die große

Gruppe der nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) mit Ausnahme von z.B. Metamizol [17].

Testablauf

- Ausreichender Zeitabstand zur Arzneimittelreaktion und zu antiallergischer Medikation
- Bei Risiko der Auslösung einer systemischen Reaktion ärztliche Überwachung der Patient*innen über einen ausreichend langen Zeitraum, ggf. Schwellentest mit verdünnten Lösungen
- Der Pricktest ist im Vergleich zum Intradermaltest weniger sensitiv, aber auch weniger risikobehaftet [17]. Bei Sofortreaktionen sollte zunächst ein Pricktest durchgeführt werden (starker Konsens). Ein Intradermaltest sollte durchgeführt werden, wenn durch den Pricktest kein aussagekräftiges Ergebnis erzielt werden kann (starker Konsens). Bei einzelnen Arzneimittelgruppen, z.B. Lokalanästhetika, kann ein direkter Intradermaltest vertretbar sein (starker Konsens). Bei Verdacht auf eine Spätreaktion sollte ein Epikutantest (ggf. offen vor geschlossen vor Abriss-Epikutantest) und/oder ein Intradermaltest mit Spätablesung durchgeführt werden (starker Konsens) [37]. Bei Verdacht auf photoinduzierte Reaktionen sollten zusätzliche Tests in Kombination mit UV-Bestrahlung (z.B. Photopatchtest) eingesetzt werden (starker Konsens).
- Bei Kindern, insbesondere Säuglingen und Kleinkindern, sollten Intradermaltests zurückhaltend eingesetzt werden (starker Konsens) [21].
- Die Wahl des zeitlichen Ablaufs (simultane oder konsekutive Diagnostik verschiedener Substanzen oder Substanzkonzentrationen) sollte entsprechend dem vermuteten Pathomechanismus, der Schwere der Reaktion und dem Risiko der gewählten Hauttestmethodik durchgeführt werden (Konsens). Die Zeitabstände zwischen Schwellentests sollten sich an der ursprünglichen Reaktion orientieren, d.h. diese können bei Soforttypreaktionen 20 min. betragen, bei Spättypreaktionen 2 Tage.
- Die Ablesung der Testreaktion sollte bei Prick- bzw. Intradermaltest typischerweise nach 15 - 20 Minuten, beim Epikutantest nach 24 bzw. 48 und mindestens 72 Stunden erfolgen (Konsens). Bei Exanthemen sollte bei Prick- und Intradermaltest auch eine Spätablesung erfolgen (Beispiel: Abklärung eines Amoxicillinexanthems) (starker Konsens). Bei anaphylaktischen Symptomen und

höherem Testrisiko kann ein offener Epikutantest mit Frühablesung nach 20-30 Minuten durchgeführt werden (Beispiel: Abklärung einer Anaphylaxie nach topischer Applikation von Bacitracin) (starker Konsens).

Anmerkung: Hauttestreaktionen können, besonders bei bestimmten Arzneimitteln (z.B. Glukokortikoide), auch zu einem noch späteren Zeitpunkt auftreten, manchmal auch erst nach >1 Woche. Da Hauttestreaktionen auch zu anderen Zeitpunkten auftreten können, sollen Patient*innen bei positiver Reaktion auf eine dann nötige erneute Vorstellung hingewiesen werden (starker Konsens).

- Nach einer fixen Arzneimittelreaktion kann ein Hauttest direkt im Bereich einer vormals betroffenen Hautstelle, ein sog. Intradermaltest in-loco oder ein Epikutantestung in-loco, die Sensitivität des Diagnostik steigern.

Bewertung

- Ablesung entsprechend den Kriterien des angewandten Testverfahrens und Dokumentation morphologischer Besonderheiten
- Bei Reaktionen auf Arzneizubereitungen können, soweit verfügbar, im Einzelfall weitere Diagnostik mit einzelnen Inhaltsstoffe sinnvoll sein
- Bei Hauttestreaktion ist, soweit möglich, eine unspezifische Reaktion auszuschließen. Dazu werden Angaben aus der Literatur zu nicht-irritativen Testkonzentrationen herangezogen [17].
- Nur bei Verwendung nicht-irritativer Testkonzentrationen ist mit einem positiven Hauttest (Sensibilisierung) in Zusammenschau mit der Anamnese manchmal die definitive Diagnose einer Allergie möglich (z.B. bei Betalaktamantibiotika- oder Heparin-Allergie) [4, 6]. In anderen Fällen sind weitere Untersuchungen (In-vitro-Diagnostik, Provokationstests) nötig.
- Bei unklaren Hauttestreaktionen sollten zum Ausschluss irritativer Testergebnisse zusätzliche Hauttests mit höheren Verdünnungsstufen durchgeführt werden, um die Wahrscheinlichkeit für eine spezifische Reaktion besser abschätzen zu können (Konsens) [17].

In-vitro-Diagnostik

Laboruntersuchungen können insbesondere bei negativen Hauttests sowie bei schweren Arzneimittelreaktionen hilfreich sein, insbesondere dann, wenn kein Provokationstest durchgeführt werden kann bzw. der Hauttest selbst eine mögliche

Gefährdung darstellen könnte, wie z.B. nach einer anaphylaktischen Reaktion auf ein Betalaktam-Antibiotikum [4, 6].

In-vitro-Diagnostik mit Arzneistoffen

Zahlreiche Labore bieten die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper gegen verschiedene Arzneimittel an [14, 38]. Auch zelluläre Testverfahren werden kommerziell vertrieben, die Beurteilung der Messergebnisse setzt allerdings besondere Erfahrung mit diesen Methoden voraus; sie erfordern zudem eine umgehende Verarbeitung der Blutproben und ein größeres Blutvolumen, was insbesondere bei Kindern Probleme bereiten kann [39, 40].

- Validierte Tests zum Nachweis spezifischer IgE-Antikörper im Serum sind nur für wenige Arzneimittel (Tab. 6, vor allem Betalaktamantibiotika) verfügbar, ansonsten existieren keine standardisierten und evaluierten In-vitro-Verfahren [4]. Nicht-validierte IgE-Bestimmungen gegen Arzneimittel sollen nicht erfolgen (starker Konsens).
- Die Validität des Nachweises spezifischer IgE-Antikörper auf Arzneimittel bleibt weiterhin unzureichend belegt.
- Andere immunologische Labormethoden (z.B. Basophilen-Aktivierungstest, Basophilen-Histaminfreisetzungstest, Leukotrienfreisetzungstest [CAST], Lymphozyten-Transformationstest, Lymphozyten-Aktivierungstest, ELISpot-Test) können nicht regelhaft in der klinischen Standarddiagnostik eingesetzt werden, da sie nur in wenigen Laboratorien verfügbar sind. Die Methoden sind in vielen Fällen nicht standardisiert und die wenigen Daten zur diagnostischen Sensitivität sowie Spezifität hinsichtlich einzelner Arzneimittel sind nicht ausreichend validiert. Laborergebnisse müssen zurückhaltend bewertet und in Zusammenschau mit allen anderen Befunden betrachtet werden. Sie können jedoch für Zentren mit ausreichender Erfahrung ein wichtiger ergänzender diagnostischer Baustein sein (Konsens). [41] [42-45].
- Ein sicherer Nachweis oder Ausschluss einer Arzneimittelüberempfindlichkeit allein auf der Basis von In-vitro-Diagnostik ist nicht möglich. Die Interpretation der Ergebnisse der In-vitro-Tests soll nur im Zusammenhang mit Anamnese/klinischer Manifestation und wo immer möglich In-vivo-Tests erfolgen (starker Konsens) [14].

Weitere In-vitro-Untersuchungen

- Bei entsprechender klinischer Symptomatik kann eine Bestimmung Arzneimittel-metabolisierender Enzyme zur Erfassung von metabolischen Störungen, die mit einer Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Arzneimitteln einhergehen, erfolgen (z. B. Thiopurin-S-Methyltransferase [Azathioprin]) (Konsens).
- Vor der Gabe von Abacavir wird in der Fachinformation eine pharmakogenetische Untersuchung hinsichtlich der Expression von HLA B*5701 empfohlen [46, 47]. Ein solches Vorgehen wird auch vor der Verordnung von Carbamazepin für Patienten südost-asiatischer Herkunft angeraten, wobei hier HLA B*1502 maßgeblich ist [47].
- Bei Patienten europäischer Herkunft wurde das Allel HLA B*5701 im Zusammenhang mit Carbamazepin-induzierten schweren Hautreaktionen identifiziert, doch ist die Assoziation nicht so stark wie die bei Südost-Asiaten beobachtete. Bei Allopurinol-induzierten schweren Hautreaktionen wurde für Europäer wie für Asiaten ein Zusammenhang von HLA B*5801 und schweren Hautreaktionen beobachtet, doch gibt es in den Fachinformationen keine Empfehlung für eine entsprechende pharmakogenetische Untersuchung, obwohl diese helfen könnte, die Zahl der durch Allopurinol ausgelösten schweren Hautreaktionen zu reduzieren.
- Bei fraglicher Anaphylaxie kann der Anstieg von Mastzellmediatoren (insbesondere Tryptase) die stattgefundene Mastzellaktivierung belegen. Die Blutabnahmen sollten möglichst etwa 1-2 Stunden nach Beginn einer Reaktion sowie 2-3 Tage nach Abklingen der Reaktion (Basis-Tryptasewert) abgenommen werden (Konsens). Ein Anstieg des Tryptasewertes nach der Reaktion um 2 ng/ml + 20% des Basalwertes wird als ein Hinweis auf eine Mastzellaktivierung herangezogen [48, 49].

Provokationstests

Provokationstests sollen durchgeführt werden, wenn der Auslöser einer Arzneimittel-Überempfindlichkeit durch Anamnese, Hauttest und In-vitro-Untersuchungen nicht mit hinreichender Sicherheit identifiziert werden kann und wenn der Nutzen das Risiko übersteigt (starker Konsens) [15]. Aufgrund der begrenzten Aussagekraft

anderer diagnostischer Verfahren gilt der Provokationstest nach wie vor als Goldstandard in der Abklärung einer vermuteten allergischen oder nicht allergischen Überempfindlichkeit Reaktion auf Arzneimittel. Vor allem bei mutmaßlicher Unverträglichkeitsreaktion auf wichtige und daher dauerhaft kaum verzichtbare Arzneimittel bzw. Arzneimittelgruppen, z.B. nicht-steroidale Antirheumatika, bestimmte Antibiotika oder Lokalanästhetika, dienen Provokationstests nicht selten in erster Linie dem Nachweis der Verträglichkeit. Im Einzelfall kann bei möglicher Kreuzreaktion auch die Verträglichkeit eines alternativen (Ausweich-)Arzneimittels in einem Provokationstest überprüft werden [6, 50]. Indikationen für Arzneimittelprovokationstests sind [15]:

- Ausschluss einer Überempfindlichkeit bei unklarer Anamnese
- Bestätigung der Diagnose bei verdächtiger Anamnese mit negativer, nicht überzeugender oder nicht zur Verfügung stehender sonstiger allergologischer Diagnostik
- Ausschluss einer Kreuzreaktion bei chemisch-strukturell ähnlichen Arzneimitteln (Wirkstoffen)

Der Aufwand, der hinter der Abklärung von Arzneimittelunverträglichkeitsreaktionen steckt, wird außerhalb der Allergologie oft unterschätzt. Um bei begrenzten Ressourcen die Diagnostik möglichst vieler Patient*innen zu ermöglichen, ist es für eine spezialisierte Klinikabteilung oder Schwerpunktpraxis deshalb essenziell, nach der Bedeutung der abzuklärenden Arzneimittel zu priorisieren:

- Höchste Wichtigkeit: dringend benötigte Arzneimittel, die durch Patient*innen ohne direkte ärztliche Aufsicht eingenommen werden (Antibiotika mit breitem Wirkspektrum wie Beta-Laktame, Schmerzmittel), individuell essenzielle Arzneimittel (z.B. Insulin für Diabetiker, Antiepileptika, Neuroleptika)
- Hohe Wichtigkeit: weitere wichtige Arzneimittel, die vermutlich in der Zukunft angewendet werden müssen (z.B. Antibiotika mit engem Wirkspektrum z.B. Clindamycin; Tetrazykline; Schmerzmittel als Ausweicharzneimittel; Röntgenkontrastmittel, Lokalanästhetika)
- Mäßige Wichtigkeit: Arzneimittel, für die es bereits einen akzeptablen Ersatz gibt
- Geringe Wichtigkeit: Nicht notwendige Arzneimittel wie z.B. Vitamine und Supplemente

Die Testperson beziehungsweise deren Sorgeberechtigte soll über das Ziel der Diagnostik, das Risiko, Alternativen und das Testvorgehen einschließlich Placeboanwendung aufgeklärt werden. Das Einverständnis für Provokationstests soll schriftlich erklärt werden (Konsens).

Eine ärztlich beaufsichtigte Nachbeobachtungszeit soll nach Provokation so lange aufrechterhalten werden, wie mit schweren Reaktionen (z.B. Anaphylaxie) gerechnet werden muss (Konsens). Daher sollten Provokationstests, bei denen mit schweren Reaktionen zu rechnen ist, unter stationären Bedingungen mit Verfügbarkeit unmittelbarer Notfallversorgung (erfahrenes ärztliches und pflegerisches Personal, geeignete medikamentöse und apparative Ausrüstung) durchgeführt werden (starker Konsens).

Die Festlegung des Procedere der Arzneimittelprovokationstestung soll immer eine auf den Einzelfall bezogene ärztliche Entscheidung bleiben, bei der zahlreiche Faktoren und Patienten-spezifische Besonderheiten (z. B. Art des Arzneistoffs, geschätzte Wahrscheinlichkeit einer Reaktion, erwartete Schwere der Reaktion, Erwartungshaltung/Angst des Patienten) zu berücksichtigen sind (starker Konsens).

Grundlage von Provokationstests ist es, die Testsubstanzen in der Form zu applizieren, wie sie zur Überempfindlichkeitsreaktion geführt haben. Eine orale Provokation kann auch durchgeführt werden, wenn das Arzneimittel im Zusammenhang mit der vermuteten klinischen Reaktion auf einem anderen Weg verabreicht wurde (z.B. i.m., i.v., oder rektal) (starker Konsens).

Abhängig von Patienten-spezifischen Besonderheiten kann empfohlen werden, Provokationstests mit Placebotests zu ergänzen, da bestimmte Reaktionen auch nach Gabe eines Placebos auftreten können (starker Konsens).

Testmaterial

- Arzneimittel, ggf. einzelne Wirkstoffe, nur in Einzelfällen Hilfsstoffe, bei Kombinationspräparaten, ggf. Zusammensetzung-/Hersteller-identisches Arzneimittel der ursprünglichen Reaktion

- Aufbereitung des Testmaterials in einer für einfach-/doppelblinde und fraktionierte Zufuhr geeigneten Form
- Bei Klärung von Reaktionen auf manche Arzneimittel (z. B. nicht-steroidale Antirheumatika) kann es zweckmäßig sein, im Rahmen des Provokationstests auch alternative (Ausweich-)Arzneimittel zu überprüfen.

Testablauf

- Ausreichender Zeitabstand (nach einer Sofortreaktion ca. 2 Wochen, nach einer Spätreaktion ca. 4-6 Wochen; falls kein dringlicher Bedarf, z.B. OP aktuell notwendig) zur Arzneimittelreaktion und zu antiallergischer Medikation
- Bei Provokationstests mit der Möglichkeit der Auslösung systemischer Reaktionen Überwachung von Patient*innen in der Klinik
- Angemessene Überwachung für die gesamte Dauer des Provokationstests und eines vom Reaktionstyp abhängigen Sicherheitsintervalls nach Gabe der letzten Testdosis
- **Medikamente und sonstige Ausrüstung zur Notfalltherapie sollen verfügbar sein; das Personal soll mit der Behandlung akuter Notfälle vertraut sein (starker Konsens).**
- Berücksichtigung der pharmakologischen Wirkungen von Arzneimitteln (z.B. Narkotika, Antidiabetika, Neuroleptika, Heparine) und der jeweiligen Höchstdosen sowie einer gegebenenfalls veränderten Pharmakokinetik auf Seiten des/der Patient*innen (z.B. Leber-, Nierenfunktionsstörungen)
- Verabreichung des Arzneimittels bei systemischer Gabe in schrittweise ansteigender Dosis (z.B. [1%] - 10% - 50% - 100% oder [1%] – [3%] - 10% - 30% - 100% der üblichen Einzeldosis, gegebenenfalls bis zur Tagesdosis oder anamnestisch angewandten Dosis) mit einem vom vermuteten Reaktionsmechanismus abhängigen zeitlichen Intervall (30 Minuten bei Sofortreaktion bis 2 Tage bei Spätreaktion), gegebenenfalls fortgesetzte Verabreichung in therapeutischer Tagesdosis für einige Tage, z.B. bei Arzneimittelalexanthem)
- Besteht der Verdacht auf eine Summationsreaktion, z.B. Arzneimittel-abhängige, Anstrengungs-induzierte Anaphylaxie, sollten die zusätzlichen Triggerfaktoren, in diesem Beispiel körperliche Belastung, im Rahmen der Provokationstestung berücksichtigt werden.

- Einfachblinde (doppelblinde) Tests mit geeigneten Placebo-Kontrollen
- Die Ergebnisse nicht-verblindeter Provokationstests können nur bei negativem Testausgang oder eindeutiger klinischer Symptomatik diagnostisch verwertet werden.
- Die Placebo-Kontrollen sollten genauso wie die Verum-Kontrollen in mehrfachen Gaben erfolgen (Beispiel siehe Tab. 5).
- Behandlung auftretender gefährdender Testreaktionen
- Zwischen einer positiven Testreaktion und weiteren Folgetests ist aufgrund einer möglichen sogenannten Refraktärphase ein ausreichend langes Zeitintervall einzuplanen.
- Information von Patient*innen über das Verhalten bei Auftreten einer Reaktion nach Ende der ärztlichen Überwachung.

Bewertung

Die Ergebnisse von Provokationstests sollten anhand objektivierbarer Parameter bewertet werden; subjektive Symptome können ebenfalls in die Bewertung einfließen (starker Konsens).

- Dokumentation von Symptomen und zeitlicher Entwicklung der Reaktion, soweit möglich, Erfassung objektiv messbarer Parameter, wie z.B. Blutdruck, FEV₁, Serumtryptase
- Bei fehlender Reaktion auf eine von einer Apotheke hergestellte Zubereitung des verdächtigen Arzneimittels (Wirkstoffs) kann eine zusätzliche Provokation mit der anamnestisch verwendeten Arzneimittelzubereitung sinnvoll sein.
- Nachdem ein bestimmtes Arzneimittel in einer Provokationstestung vertragen wurde, kann naturgemäß nie ausgeschlossen werden, dass sich später eine neue Überempfindlichkeit bzw. Sensibilisierung gegen genau dieses Arzneimittel entwickelt. Zudem kann ein negativer Provokationstest keine 100%ige Sicherheit bieten, dass das getestete Arzneimittel später in der therapeutischen Dosis tatsächlich vertragen wird. Insbesondere der Einfluss von Kofaktoren wie einer gleichzeitigen zusätzlichen Erkrankung, z.B. eine Virusinfektion, Arzneimittelinteraktionen oder eine Zunahme der Reagibilität können für ein „falsch-negatives“ Ergebnis verantwortlich sein.
- Der prädiktive Wert einer negativen Provokation mit Arzneimitteln lag in Studien trotzdem regelhaft bei >95%. Die klinische Symptomatik einer erneuten

Überempfindlichkeitsreaktion nach vorausgegangener negativer Provokationstestung fällt dabei meist gering aus [51, 52].

Bei langjährig zurückliegenden schweren Sofortreaktionen und einmalig unauffälligem Provokationstest kann eine Reevaluierung (Wiederholung der Haut- und In-vitro-Diagnostik, falls unauffällig auch Provokationstests) bei hochgradigem Verdacht durchgeführt werden [53] (Konsens).

Kontraindikationen

Die im Folgenden genannten Kontraindikationen beziehen sich auf den Provokationstest mit dem verdächtigen Arzneimittel sowie einem möglicherweise kreuzreagierenden Arzneimittel (aufgrund chemisch-struktureller Ähnlichkeit):

- Schwangerschaft und Stillzeit
- Gefahr einer sehr schweren Überempfindlichkeitsreaktion, z.B. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) oder Arzneimittel-induzierte Hepatitis
- Begleitkrankheiten, welche eine Überempfindlichkeitsreaktion verstärken oder deren Behandlung erschweren könnten, wie z.B. unkontrolliertes Asthma, schwere COPD, koronare Herzkrankheit usw.
- Unzureichende Compliance, mangelndes Verständnis von Patient*innen für das Vorgehen, fehlende Einverständniserklärung
- Einnahme von Arzneimitteln, die eine positive Reaktion unterdrücken oder verschleiern könnten, z. B. H₁-Antihistaminika, Immunsuppressiva einschließlich systemischer Glukokortikosteroide in Langzeitanwendung >10mg Prednisolonäquivalent/Tag oder Kurzzeitanwendung in höherer Dosierung (>3 Tage >50mg/Tag und >7 Tage >30mg/Tag) [30].

In Einzelfällen kann ein Provokationstest mit einem therapeutisch dringlich benötigten Arzneimittel trotz prinzipieller Kontraindikation (z.B. Einnahme von Antihistaminika oder Glukokortikosteroiden, wenn diese nicht abgesetzt werden können und auch während der Gabe des vermuteten Auslösers weiter eingenommen wurden) gerechtfertigt sein. Eine sorgfältige Abwägung zwischen dem Nutzen einer Provokationstestung und dem Risiko einer (möglicherweise schweren) positiven Reaktion ist in jedem Einzelfall unabdingbar.

Gesamtbeurteilung

Die allergologische Diagnose soll aus der Zusammenschau der Anamnese und der Befunde von Haut-, In-vitro- und Provokationstests gestellt werden. Zusätzlich sollten der wahrscheinliche Mechanismus einer allergischen oder nicht allergischen Unverträglichkeitsreaktion sowie eine mögliche Kreuzreaktion zwischen chemisch-strukturell ähnlichen Arzneimitteln berücksichtigt werden.

Ein sicherer Ausschluss einer Überempfindlichkeit auf ein Arzneimittel ist auch bei Anwendung aller verfügbaren Testverfahren nicht immer möglich. In vielen Fällen kann der Allergologe anhand der Krankengeschichte und dem Ergebnis der Diagnostik jedoch die Wahrscheinlichkeit einer Überempfindlichkeit bzw. Sensibilisierung, einer möglichen Kreuzreaktion sowie einer schweren allergischen Reaktion einschätzen und im Allergiepass ggf. auf alternative Arzneimittel hinweisen.

Das Ergebnis der Gesamtbeurteilung soll dokumentiert und mit dem Patienten besprochen werden (starker Konsens).

Zusätzlich ist ein Allergiepass auszustellen, dessen Inhalt in der zukünftigen Arzneimitteltherapie des Patienten unbedingt zu beachten ist [19]. Im Allergiepass sollen die klinischen Manifestationen und die Auslöser (INN, internationalem Freinamen, ggf. Arzneimittel) genannt werden; es sollte ein Hinweis auf mögliche Kreuzreaktionen gegeben werden (starker Konsens).

Mögliche (getestete) Ausweichsubstanzen/-Präparate sollten mit der maximal vertragenen Einzel- und kumulativen Tagesdosis angegeben werden (starker Konsens) (Konsens).

Hinweise zu möglicher Pharmakoprophylaxe von Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Prämedikation bei Gabe von Röntgenkontrastmitteln oder bei operativen Eingriffen in Allgemeinanästhesie) können hinzugefügt werden (starker Konsens).

Allergieausweise sollten nur durch in der Allergologie erfahrene Ärzte ausgestellt werden (starker Konsens). Anamnestisch vom Patienten vertragene Arzneimittel können durch den Arzt mit entsprechendem Vermerk in den Allergiepass eingetragen werden. Einträge durch Patient*innen selbst sind nicht statthaft.

Diagnostik bei besonderen Patientengruppen

Kinder

Prinzipiell können Kinder mit denselben Methoden wie die Erwachsenen getestet werden, obwohl die meisten Testverfahren im Kindesalter weniger gut untersucht sind. Aufgrund der Schmerzhaftigkeit werden Intradermaltests jedoch zurückhaltender eingesetzt. Die diagnostische Abklärung einer fraglichen Überempfindlichkeitsreaktion auf ein Arzneimittel ist im Kindesalter oft besonders wichtig, da die Auswahl an alternativen Arzneimitteln zur Behandlung einer spezifischen Erkrankung, z.B. Antibiotika oder NSAR, im Vergleich zum Erwachsenen oft deutlich eingeschränkt ist [21].

Kinder entwickeln im Rahmen von fieberhaften Infekten häufiger ein Infekt-assoziiertes Exanthem, das nicht selten als Arzneimittelreaktionen fehlgedeutet wird, da zeitgleich NSAR oder Antibiotika zur Therapie verabreicht wurden. Andererseits kann ein milde verlaufendes makulopapulöses Exanthem auch Ausdruck einer allergischen Reaktion auf ein Arzneimittel sein. Eine Sensibilisierung von Kindern ist im Vergleich zu den Erwachsenen allerdings sehr selten und daher kann zur Abklärung eines makulopapulösen Exanthems („benign rash“) direkt eine orale Provokationstestung ohne vorherige Hauttestung durchgeführt werden [54]. Der deutlich geringere Aufwand erleichtert das „Delabeling“ einer vermeintlichen Arzneimittel-Überempfindlichkeit.

Selbst im Fall einer nachgewiesenen Sensibilisierung scheint im Verlauf von Jahren eine spontane Toleranzentwicklung möglich zu sein [55]. Daher kann auch bei nachgewiesener Sensibilisierung bzw. Allergie nach mehreren Jahren eine erneute Diagnostik einschließlich Provokation sinnvoll sein.

Schwangere

Allergologische in-vivo Testungen können in der Schwangerschaft allenfalls bei dringender Indikation, z.B. ein für die Entbindung unbedingt benötigtes Arzneimittel, nach Absprache mit dem behandelnden Gynäkologen und unter sorgfältiger Abwägung von Nutzen und möglichem Risiko erwogen werden.

Ältere Patient*innen

Für ältere Patient*innen können bestimmte kardiovaskuläre oder pulmonale

Vorerkrankungen ein Risikofaktor für eine schwerer verlaufende und schwieriger zu behandelnde Reaktion im Provokationstest sein. Zudem ist die Abgrenzung einer Überempfindlichkeitsreaktion von der Grundkrankheit oftmals schwierig, da z.B. Kreislaufsymptome und Atemnot sowohl im Rahmen einer Anaphylaxie auftreten als auch durch die Grunderkrankung bedingt sein können.

Chronisch kranke Patient*innen

Eine schwerwiegende chronische Erkrankung selbst und deren Behandlung sind bei der Planung der allergologischen Diagnostik einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Arzneimittel unbedingt zu berücksichtigen und können als relative Kontraindikation gegen eine Provokationstestung sprechen. In der Dosierung von Arzneimitteln sind eine Leber- oder Niereninsuffizienz sowie Arzneimittelinteraktionen bei Einnahme zahlreicher Arzneimittel zu beachten, die eine Über- oder Unterdosierung zur Folge haben können. Eine anhaltende Entzündungsreaktion, z.B. durch gewisse Autoimmunkrankheiten oder eine Virusinfektion mit HIV, HCV, Humanen Herpesviren kann durch eine anhaltende Stimulation von Immunzellen (Stichwort: „danger signal“) die Wahrscheinlichkeit für eine Überempfindlichkeitsreaktion auf ein Arzneimittel erhöhen.

Eine dauerhafte medikamentöse Immunsuppression, z.B. von Organtransplantierten oder rheumatologischen Patient*innen, kann die Aussagekraft von Hauttests stark einschränken. Im Fall einer chronischen Urtikaria mit begleitendem urtikariellem Dermographismus sind sowohl Hauttests als auch Provokationstests kaum praktikabel und schlecht beurteilbar.

Kontroversen und Defizite in der Diagnostik von Arzneimittel-Überempfindlichkeitsreaktionen

- Inzwischen berichten fast 10% der deutschen Bevölkerung in der Krankengeschichte über eine Penicillinallergie. Die allermeisten dieser vermeintlichen Überempfindlichkeitsreaktionen werden nie überprüft, eine bakterielle Infektionskrankheit der Betroffenen wird daher üblicherweise mit teuren und aus verschiedenen Gründen nachteiligen Reserveantibiotika behandelt. Angesichts der großen Anzahl von Patient*innen ist eine aufwendige Diagnostik bei einem Allergiespezialisten einschließlich Hauttest, In-vitro-Test und anschließender Provokation kaum möglich. Inzwischen belegen mehrere

Publikationen, dass bestimmte Fälle mit offensichtlich sehr geringem Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen auch nicht unbedingt getestet werden müssen [56-58]. Die aktuellen Untersuchungen zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit hinsichtlich einer Arzneimittel-Überempfindlichkeit anhand eines standardisierten Fragebogens oder Algorithmus sind daher sehr zu begrüßen, in der Hoffnung, dass sie in vielen Fällen auch ohne Testung ein direktes „Delabeling“ ermöglichen.

- Nach einem milde verlaufenden makulopapulösen Exanthem (*benign rash*) wird von einigen Arbeitsgruppen eine direkte orale Provokation ohne vorherige Hauttests vorgeschlagen, wie dies für Kinder mit einer derartigen leichten Reaktion im Zusammenhang mit einer Infektion und der Einnahme eines Antibiotikums bereits empfohlen wird.
- Die Auswirkungen einer nicht eindeutig bestätigten Arzneimittel-Überempfindlichkeit auf die Lebensqualität der Betroffenen sind nicht hinreichend untersucht. Vielfach kommt es im Zusammenhang mit der Einnahme von Arzneimitteln zur Entwicklung von Angststörungen. Eine Diagnostik, welche eine Arzneimittel-Überempfindlichkeit entweder bestätigt oder sicher ausschließt, kann hier neben einer Erleichterung der zukünftigen medikamentösen Behandlung auch die Lebensqualität positiv beeinflussen.
- Die Testmöglichkeiten bei nicht-allergischen Arzneimittelreaktionen beschränken sich bisher auf die Anamnese/Klinik und den Provokationstest. Ein besseres Verständnis des zugrundeliegenden Mechanismus, z.B. zur Bedeutung des *Mas-related G-Protein-coupled receptors X2* (MRGPRX2), könnte die Entwicklung neuer Testverfahren ermöglichen.
- Geeignete Testlösungen und damit eine verbesserte Sensitivität der Diagnostik ist durch den gezielten Einsatz von allergenen Determinanten, von Metaboliten oder Arzneimittel-Träger-Konjugaten denkbar.
- Die Sensitivität und Spezifität von Hauttests und In-vitro Tests sind vor allem von der Art des Arzneimittels und der klinischen Reaktionsform abhängig. Aussagekräftige Daten sind bisher nur für wenige Arzneimittel bzw. Arzneimittelgruppen verfügbar, die durch zukünftige Studien ergänzt und erweitert werden sollten. Im Vergleich zur akuten generalisierten exanthematischen Pustulose (AGEP) und „*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*“ (DRESS) kann die Sensitivität beim SJS-TEN-Spektrum als sehr gering eingeschätzt werden (< 25%) [59, 60] [61].

- Die Daten zur Kreuzreaktion zwischen verschiedenen Betalaktamantibiotika beruhen bisher vor allem auf Hauttestergebnissen. Zu dieser Frage als auch der Kreuzreaktion innerhalb anderer Arzneimittelgruppen, z.B. Röntgenkontrastmittel oder Fluorchinolone, sind weitere Studien wünschenswert.
- Die In-vitro-Diagnostik bei Arzneimittel-Überempfindlichkeit ist mit Ausnahme des IgE gegen bestimmte Betalaktamantibiotika noch keine Routinemethode. Die Labortestmethoden müssen weiterentwickelt und untersucht werden – unter Umständen auch mit gezieltem Einsatz von entscheidenden Arzneimittelmetaboliten - damit sie in Zukunft möglicherweise die Diagnose oder den sicheren Ausschluss einer Arzneimittelüberempfindlichkeit auch ohne Provokationstest ermöglichen. Durch Messung pharmakogenetischer Merkmale (z.B. Polymorphismus von HLA oder metabolisierenden Enzymen) noch vor Beginn der Gabe des Arzneimittels lassen sich bestimmte Überempfindlichkeitsreaktion bereits jetzt verhindern.
- Studien zum Vergleich der Aussagekraft der allergologischen Diagnostik mit Arzneimitteln im Kindesalter im Vergleich zu Erwachsenen wären wünschenswert, denn zurzeit werden vor allem die Erfahrungen bei Erwachsenen auf pädiatrische Populationen extrapoliert.
- Zur Dauer des Provokationstests mit Arzneimitteln gibt es bisher – selbst bei häufigen Reaktionsformen wie dem makulopapulösen Exanthem – keinen allgemein anerkannten Standard. Die meisten Leitlinien halten eine Provokation mit einer Tagesdosis des verdächtigen Arzneimittels, das innerhalb eines Tages in schrittweise ansteigender Menge verabreicht wird, für ausreichend, während einzelne Zentren eine längerfristige Gabe über bis zu 7 Tage empfehlen [15, 62].
- Für die Hauttests mit Arzneimitteln sind, mit Ausnahme von 2 Benzyl-Penicillin-Lösungen mit eng begrenzter Indikation, bis heute keine Testlösungen arzneimittelrechtlich zugelassen und kommerziell erhältlich. Die Allergologen sind daher gezwungen, auf Lösungen auszuweichen, die sie aus Fertigarzneimitteln selbst herstellen. Das macht die Diagnostik einerseits aufwendig, kompliziert und fehleranfällig, andererseits sind dabei bestimmte rechtliche Vorgaben zu beachten, die sowohl das beteiligte Personal als auch die Patient*innen verunsichern können. Durch die Verwendung von Fertigarzneimitteln ist die Diagnostik häufig teuer, aufwendig, kompliziert und fehleranfällig in der Testvorbereitung. Zunehmend nehmen Hersteller parenteral verfügbare

Arzneimittel vom Markt. Das schränkt die Durchführung der Intradermaltests zusätzlich ein. Zugelassene Testlösungen für die wichtigsten Arzneimittel bzw. Arzneimittelgruppen wären wünschenswert, sind aber angesichts großen Aufwands für den Hersteller (und gleichzeitig geringem ökonomischen Nutzen) nicht zu erwarten.

- Durch die aktuell nicht kostendeckende Vergütung im deutschen Gesundheitswesen wird die allergologische Diagnostik von Arzneimittel-Überempfindlichkeitsreaktionen bisher nur in wenigen, spezialisierten Klinikabteilungen und Schwerpunktpraxen angeboten. Der Verzicht auf eine Diagnostik bei Verdacht auf Arzneimittel-Überempfindlichkeit kann sowohl zu einer erneuten klinischen Reaktion führen, weil das ursächliche Arzneimittel nicht identifiziert wurde, als auch eine ungerechtfertigte Einschränkung der Arzneimitteltherapie zur Folge haben, weil eine vermeintliche Überempfindlichkeit nicht ausgeschlossen werden konnte. Die Autoren halten insbesondere eine angemessene Vergütung der allergologischen Diagnostik für dringend geboten, um die Versorgung von Patienten mit Arzneimittel-Überempfindlichkeit zukünftig zu verbessern.

Tabelle 1. Definitionen

Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW): Neben der beabsichtigten Hauptwirkung eines Arzneimittels auftretende Wirkung, zumeist schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen, bei der ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung des Arzneimittels und der unerwünschten Wirkung vermutet wird.

Arzneimittelunverträglichkeit: Überbegriff für alle UAW, d.h. sowohl Typ A (pharmakologisch-toxisch) als auch Typ B (Überempfindlichkeit)(s. u.)

Typ A („augmented“ = pharmakologisch-toxische Arzneimittelwirkungen): Krankheitserscheinungen durch Arzneistoff-typische, dosisabhängige, voraussehbare pharmakologisch-toxische Wirkung eines Arzneimittels in empfohlener Dosis (Beispiele: sedativer Effekt älterer Antihistaminika, Haarausfall durch Zytostatika) oder erhöhter Dosierung (Intoxikation).

Typ B („bizarre“ = Überempfindlichkeitsreaktionen): individuelle, nicht vorhersehbare klinische Reaktion gegenüber einem Arzneimittel, d.h. Krankheitserscheinungen treten nur bei speziell disponierten Patient*innen auf. Es lassen sich zwei Formen unterscheiden:

- **Arzneimittel-Allergie:** Die Überempfindlichkeit beruht auf einer immunologischen Reaktion (Typen I-IV nach Coombs und Gell).
- **Nicht-allergische Arzneimittel-Überempfindlichkeit:** Ein allergischer Mechanismus ist nicht nachweisbar. Früher wurde diese Reaktionsform weiter unterteilt in:
 - **Arzneimittel-Intoleranz:** Typische Symptome der pharmakologischen Wirkung (Toxizität) entwickeln sich bereits bei niedrigen Dosen, die üblicherweise toleriert werden.
 - **Arzneimittel-Idiosynkrasie:** Die Symptome unterscheiden sich von der pharmakologischen Substanzwirkung. Da die Symptomatik dieser Form einer Überempfindlichkeit einer allergischen Reaktion sehr ähnlich sehen kann, wurde hierfür auch der Begriff Pseudoallergie vorgeschlagen.

Tabelle 2: Zeitintervall, Klinik und Pathomechanismus – drei Ebenen zur Einteilung einer Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktion

1) Zeitliche Reaktionsintervalle

a) Bei bereits Sensibilisierten

Sofortreaktion („immediate“) sofort bis 60 Min (seltene Ausnahmen bis 6 h)

Verzögerte Reaktion („non-immediate“) > 6h bis mehrere Wochen

b) Bei Neusensibilisierung unter Therapie

typische Sensibilisierungslatenz 7 – 10 Tage

2) Klinische Manifestationen

a) Sofortreaktion: z. B. Flush, Urticaria, Angioödem, Bronchospasmus, Anaphylaxie

b) Spätreaktion: Makulopapulöse Exantheme (MPE), Akute Generalisierte Exanthematische Pustulose (AGEP), Schwere kutane Arzneimittelreaktionen: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN), Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)

c) weitere: z.B. Hepatitis, Zytopenie, Autoimmunkrankheiten (z. B. Lupus erythematodes, Arzneimittel-induzierte lineare IgA- Dermatoe)

3) Pathomechanismus

a) Allergische Überempfindlichkeit: Soforttyp (Typ I nach Coombs und Gell, IgE-vermittelt): typische Manifestation Sofortreaktion (Reaktionszeit: 0 – 6 h)

b) Nicht-allergische Überempfindlichkeit: typische Manifestation Sofortreaktion (Reaktionszeit: 0 – 6 h, selten bis 12h)

c) Allergische Überempfindlichkeit: Spättyp (Typ IV nach Coombs und Gell, T-Zell-vermittelt): typische Manifestation Spätreaktion (Reaktionszeit: 24 – 72 h, selten Beginn ab 6-12 h)

d) Andere Form einer immunologisch vermittelten Überempfindlichkeit (Typ II, Typ III nach Coombs und Gell, IgG, IgA oder IgM vermittelt): Zytopenien, Serumkrankheit, Immunkomplexvaskulitis (Vasculitis allergica); Reaktionszeit: ab 24 h

e) Bei Neusensibilisierung unter Therapie:

Typische immunologische Sensibilisierungslatenz 5 – 7 Tage bei Typ I-IV, mit Reaktionslatenz von 1-3 Tagen). Auftreten eines makulopapulösen Exanthems nach 7-10 Tagen. Die Reaktion bei SJS/TEN, DRESS kann jedoch

auch nach Wochen, die bei Autoimmunkrankheiten (z. B. Lupus erythematoses) nach Monaten auftreten, vermutlich durch Sensibilisierung erst nach längerer Exposition (z.B. Sensibilisierung oder Auslösung durch Kofaktoren begünstigt).

Tabelle 3. Typisches Zeitintervall zwischen Beginn der Arzneimittleinnahme und erstmaligem Auftreten von Reaktionen

Reaktionsmuster	Zeitintervall
Urtikaria, Asthma, Anaphylaxie	bis 1 h, selten bis 6 h n. Beginn der Zufuhr
Fixes Arzneimittlexanthem	bis 48 h, selten später n. Beginn der Zufuhr
Makulopapulöses Arzneimittlexanthem	4-14 d nach Beginn der Zufuhr*
AGEP	1-12 d nach Beginn der Zufuhr**
SJS/TEN	4-28 d nach Beginn der Zufuhr***
DRESS	2-8 Wochen nach Beginn der Zufuhr

AGEP: akute exanthematische generalisierte Pustulose, SJS: Stevens-Johnson-Syndrom, TEN: toxische epidermale Nekrolyse, DRESS: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

*bei Wiederholungsreaktionen typischerweise Zeitintervall im Vergleich zur Erstreaktion verkürzt. Bei makulopapulösen Arzneimittlexanthem typischerweise Reaktion nach 1-4 d, bei AGEP, SJS, TEN, DRESS typisches Zeitintervall nach Wiederholungsreaktionen nicht untersucht

**Bei Antibiotika zumeist 1-2 Tage, bei anderen Arzneimitteln oft 7-12 Tage

***Bei Allopurinol manchmal länger

Tabelle 4. Wichtige klinische und anamnestische Informationen zur Testplanung

A) Klinische Manifestation

- Dokumentation der klinischen Manifestationen und/oder beteiligten Organsysteme: z.B. Haut, Atemwege, kardiovaskuläre Reaktionen, gastrointestinale Reaktionen, Leber, Niere
- Exakte Beschreibung des klinisch-morphologischen Befundes (besonders bei Hautmanifestationen/Schleimhautreaktionen) zusätzlich Fotodokumentation
- Allgemeinsymptome: Fieber, reduziertes Allgemeinbefinden
- Verlauf der Reaktion (Beginn der Reaktion im zeitlichen Zusammenhang mit der Arzneimittelgabe, Dauer der Reaktion, morphologischer Wandel der Reaktion)
- Laborbefunde (z.B. Blutbildveränderungen wie Eosinophilie, Thrombozytopenie; Leber- und Nierenwerte; Serumtryptase)
- ggf. histologische Befunde (besonders bei blasenbildenden Hautreaktionen)

B) Weitere Umstände der Reaktion

- Akute Erkrankungen zum Zeitpunkt der Reaktion (z.B. gleichzeitige Infektionskrankheit)
- Kofaktoren, welche die Schwelle für eine allergische oder nicht-allergische Reaktion senken können: Stress, körperliche Anstrengung, Nahrungsaufnahme, Alkoholzufuhr, UV-Exposition, Menstruation

C) Dokumentation der im zeitlichen Zusammenhang mit der Reaktion angewandten Arzneimittel

- Indikation der Arzneimittelanwendung
- Handelsname
- Anwendungsform
- Inhaltsstoffe (Wirkstoffe)
- Dauer der Anwendung
- Dosierung
- Verträglichkeit nach früherer oder bei erneuter Anwendung

D) Allgemeine Anamnese und Befunde

- Bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen (Allergiepass)
- Ähnliche Reaktionen ohne Arzneimittelanwendung (z.B. Naturlatexallergie)
- Atopische Erkrankungen, Nahrungsmittelallergie
- Disponierende Erkrankungen (z.B. Asthma, Polyposis nasi, chronische Urtikaria, Mastozytose, Infektionen, z.B. HIV, EBV)
- Sonstige relevante frühere oder aktuelle Erkrankungen (einschließlich somatoformer oder psychischer Erkrankungen)
- Noxen: Nikotin, Alkohol, Drogen
- Derzeitige Arzneimittelleinnahme (Dauermedikation)

E) Chronologie der Überempfindlichkeitsreaktion

- Zeitlicher Ablauf in Bezug zur Arzneimittelanwendung
- erstes Auftreten
- Verlauf und Abheilung
- Therapiemaßnahmen und Ansprechen in Bezug auf Verlauf

F) Diagnose und pathophysiologische Klassifikation der klinischen Reaktion unter Einbezug von (siehe Tab. 1)

- Morphologie und Symptomen
- zeitlichem Ablauf

Anmerkung: Bei mehrfachen Reaktionen sind die Angaben für jede einzelne Reaktion erforderlich.

Tabelle 5. Nicht-irritative Hauttestkonzentrationen häufig getesteter Arzneimittel ([17])

Arzneimittel oder- klasse	Pricktest	Intradermaltest ⁸	Epikutantest
Betalaktam-Antibiotika			
Benzylpenicilloyl-octa-L-lysin	$8,6 \times 10^{-5}$ mol/L	$8,6 \times 10^{-5}$ mol/L	NA
Natrium-Benzylpenilloat	$1,5 \times 10^{-3}$ mol/L $1,5 \times 10^{-3}$ mol/L	$1,5 \times 10^{-3}$ mol/L $1,5 \times 10^{-3}$ mol/L	NA
Benzylpenicillin	10.000 UI/ml	10.000 UI/ml	5%
Amoxicillin	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Ampicillin	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Cephalosporine	20 mg/ml ¹⁰	20 mg/ml ¹⁰	5%
Antikoagulantien			
Heparine ¹	Unverdünnt ⁸	1/10 verdünnt	Unverdünnt ⁸
Heparinoide ²	Unverdünnt ⁸	1/10 verdünnt	Unverdünnt ⁸
Platinumsalze			
Carboplatin	10 mg/mL	1 mg/ml	NA
Oxaliplatin	1 mg/mL	0,1 mg/ml	NA
Cisplatin	1 mg/mL	0,1 mg/ml	NA
NSAR			
Pyrazolone ³	Suspension ⁹	0,1-1 mg/ml	10%
Coxibe ⁴	Suspension ⁹		10%
Andere NSAR ⁵	Suspension ⁹	0,1-1 mg/ml	10%
Biologika			
Adalimumab	50 mg/ml	50 mg/ml	Unverdünnt ⁸
Etanercept	25 mg/ml	5 mg/ml	NA
Infliximab	10 mg/ml	10 mg/ml	NA
Omalizumab	1.25 mcg/ml	1.25 mcg/ml	NA
Andere			
Lokalanästhetika	Unverdünnt ⁸	1/10 verdünnt	Unverdünnt ⁸
Röntgenkontrastmittel	Unverdünnt ⁸	1/10 verdünnt	Unverdünnt ⁸
Gadoliniumchelate	Unverdünnt ⁸	1/10 verdünnt	NA
Patentblau	Unverdünnt	1/10 verdünnt	NA
Methylenblau	Unverdünnt	1/100 verdünnt	NA
Fluorescein	Unverdünnt ⁸	1/10 verdünnt	Unverdünnt ⁸
Protonenpumpeninhibitoren ⁶	Unverdünnt ⁹	40mg/ml	10 %
Anticonvulsiva ⁷	NA	NA	10%
Chlorhexidin digluconat	5mg/ml	0.002 mg/ml	1%

¹Heparine: unfraktioniertes Heparin, Nadroparin, Dalteparin, Enoxaparin; Testung kontraindiziert bei Heparin-induzierter Thrombozytopenie

²Heparinoide: Danaparoid, Fondaparinux

³Pyrazolone: Metamizol, Propyphenazon, Aminopyrin, Phenazon, Phenylbutazon

⁴Coxibe: Celecoxib, Etoricoxib, Valdecoxib

⁵Andere NSAR (Nichtsteroidale Antirheumatika): z.B. Aspirin, Ibuprofen, Naproxen, Indomethacin, Diclofenac, Fenoprofen, Meloxicam, Mefenaminsäure, Nimesulid

⁶Für Lasoprazol und Rabeprazol keine intravenöse Lösung für IDT, nur Pricktest

⁷Bei schweren Reaktionen zuerst Testung mit 1%; NA: nicht anwendbar oder keine Konzentration empfohlen

⁸Verwendung der kommerziell erhältlichen Lösung zur intravenösen Infusion oder subkutanen Injektion

⁹Zermörserung der Tablette und Anfertigung einer Suspension mit physiologischer Kochsalzlösung

¹⁰nur für Cefepim je 2mg/ml

Tabelle 6. Auswahl kommerzieller Tests zur Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper gegen Arzneimittel im Serum*

Ampicilloyl¹
 Amoxicylloyl¹
 Cefaclor²
 Chlorhexidin²
 Gelatine (Rind)¹
 Galactose- α -1,3-Galactose (α -Gal)^{1,3}
 Insulin (Human)¹
 Morphin²
 Penicilloyl G¹
 Penicilloyl V¹
 Pholcodin²
 Suxamethonium (Succinylcholin)²

* Bei der Bestimmung von sIgE auf Arzneimittel ist auf die Validierung der Testmethoden zu achten. Die CE-Zertifizierung setzt mindestens fünf, die FDA-Registrierung mindestens 30 positive Patientenseren voraus, sowie Studien zur Stabilität und Reproduzierbarkeit. Sind diese Kriterien nicht erfüllt, werden Testreagenzien ggf. für Forschungszwecke angeboten. Hier sollte besonders auf die Qualität der hinterlegten Literatur geachtet werden. In der Routinediagnostik sollten keine Bestimmungen von sIgE gegen Substanzen erfolgen, für die bisher keine IgE-vermittelten allergischen Reaktionen beschrieben wurden. (¹ CE-zertifiziert und FDA-registriert; ² CE-zertifiziert, ³ α -Gal, hierbei handelt es sich um ein IgE-reaktives Zuckerepitop, das für anaphylaktische Reaktionen auf Cetuximab und Gelatine-haltige Infusionslösungen verantwortlich gemacht wird).

Abbildung 1. Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Arzneimittelüberempfindlichkeit (nach [2])

