

Penicillin-Allergie

Zusammenfassung

Zwei Übersichtsarbeiten (1;2) zum Thema Penicillin-Allergie werden im Folgenden referiert.

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

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

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

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

Aus Angst vor schweren anaphylaktischen Reaktionen wird bei Angabe einer Penicillin-Allergie oft auf Alternativen ausgewichen. Der Gedanke, ein potenziell schädliches Agens zu vermeiden, ist unter dem Gedanken „primum nil nocere“ auf den ersten Blick gut. Eventuell entstehen jedoch mehr Schäden durch die kategorische Vermeidung von Penicillinen, sobald der Patient eine Penicillin-Allergie angibt. Wieso ist das so? Penicilline sind bei vielen häufigen (Atemwegsinfektionen, Harnwegsinfektionen), aber auch selteneren Infektionen (z. B. Syphilis) First-line-Therapie. Der Ersatz durch eine Second-line-Therapie führt nicht immer zu vergleichbaren Ergebnissen: In einer Studie mit Patienten, welche Nachweise von MSSA (Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus) in ihren Blutkulturen hatten, wurde Vancomycin statt Betalaktamen gegeben. Die 30-Tages-Mortalität zeigte sich in der Vancomycin-Gruppe erhöht (8). Eine geringere Wirksamkeit, oft auch in Verbindung mit höheren Kosten, ist ein Nachteil von Alternativtherapien. Außerdem

Zieschang, S.

Literatur

- 1 Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG: Evaluation and management of penicillin allergy: a review. JAMA 2019; 321: 188-199.
- 2 Castells M, Khan DA, Phillips EJ: Penicillin allergy. N Engl J Med 2019; 381: 2338-2351.
- 3 Sacco KA, Bates A, Brigham TJ et al.: Clinical outcomes following inpatient penicillin allergy testing: A systematic review and meta-analysis. Allergy 2017; 72: 1288-1296.
- 4 Khan DA, Solensky R: Drug allergy. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: S126-137.
- 5 Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K: Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. JAMA 1986; 256: 3358-3363.
- 6 Trubiano JA, Stone CA, Grayson ML et al.: The 3 Cs of antibiotic allergy-classification, cross-reactivity, and collaboration. J Allergy Clin Immunol Pract 2017; 5: 1532-1542.
- 7 Romano A, Valluzzi RL, Caruso C et al.: Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. J Allergy Clin Immunol Pract 2018; 6: 1662-1672.
- 8 McDaniel JS, Perencevich EN, Diekema DJ et al.: Comparative effectiveness of beta-lactams versus vancomycin for treatment of methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bloodstream infections among 122 hospitals. Clin Infect Dis 2015; 61: 361-367.

haben andere Antibiotika oft ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil, wie zum Beispiel Fluorchinolone, oder sind gar potenziell toxisch wie zum Beispiel bei Gentamicin (Nephro- und Ototoxizität). Eine US-amerikanische und britische Studie mit 50.000 Patienten zeigt, dass bei Patienten mit einer Penicillin-Allergie mehr Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistenter Enterokokkus (VRE) und *Clostridium difficile* nachgewiesen werden konnten (9;10). Auch zeigten sich bei diesen Patienten längere Krankenhausaufenthalte, mehr Wiederaufnahmen ins Krankenhaus sowie vermehrt postoperative Wundinfektionen (9;11;12).

Wichtig ist also, eine Differenzierung der Allergien vorzunehmen. Hilfreich ist hier eine genauere Anamnese. Wie in oben beschriebenem Beispiel sollte die Allergieanamnese nicht mit der Aktennotiz „Allergien: Penicillin“ beendet sein. Im Idealfall wird kurz noch vermerkt welche Reaktion und zu welchem Zeitpunkt die Reaktion bestand. Zum Beispiel: „Allergien: Penicillin (juckender Hautausschlag, nach vier Tagen entwickelt; 2012).“

Im Artikel von Shenoy et al. wird die Unterteilung in drei Risikogruppen vorgeschlagen (1):

■ **Niedriges Risiko:**

- Anamnese: alle isolierten nichtallergischen Symptome (z. B. Übelkeit oder Kopfschmerz), positive Familienanamnese für Penicillin-Allergie, Hautjucken ohne Exanthem, Reaktion vor über zehn Jahren (keine spezifische Erinnerung an typische IgE-vermittelte Symptome);
- Vorgehen: orale Amoxicillin-Gabe zu Hause (Familienanamnese oder nichtallergische Symptome) oder unter Aufsicht;
- Ausschlusskriterien: Schwangere, instabile Patienten (jegliche kardiorespiratorische Problematik) ⇒ automatisch mindestens intermediäres Risiko aufgrund erhöhter Gefährlichkeit allergischer Reaktionen.

■ **Intermediäres Risiko:**

- Anamnese: Urtikaria, juckendes Exanthem (weil anamnestisch schwer von Urtikaria abzugrenzen);
- Reaktionen, die für IgE-Vermittlung sprechen (Schwellung, Flush, Angioödem, respiratorische (Rhinitis, Bronchospasmus, Luftnot), kardiovaskuläre (Arrhythmien, Synkope, Brustenge) oder gastrointestinale Symptomatik (Bauchschmerz, Erbrechen, Durchfall) ohne Anaphylaxie;
(Anmerkung: Definitionsgemäß sind dies jedoch schon anaphylaktische Reaktionen (Klassifizierung nach Schweregrad I-IV). In der Risikostratifizierung des Artikels von Castells et al. (2) gehören diese Reaktionen zum Hochrisikobereich, was klinisch sinnvoll erscheint.);
- Vorgehen: Penicillin-Hauttest, falls negativ: orale Amoxicillin-Gabe unter Aufsicht (über 95 % liegender negativer Vorhersagewert bei kombinierter Testung);
- Ausschluss: ggf. Schwangere und kardiorespiratorisch Beeinträchtigte

■ **Hohes Risiko:**

- Anamnese: Anaphylaxie (Reaktion nach < 6 h, Notwendigkeit von Adrenalin-Gabe, multiple Symptome), positiver Hauttest, rezidivierende Reaktionen auf Penicilline, Hypersensitivität gegenüber mehreren Betalaktamantibiotika;
- Vorgehen: Überweisung zum Allergologen oder Desensibilisierung (nur unter stationären Bedingungen, falls Penicillin-Therapie eindeutig überlegen ist).

9 Macy E, Contreras R: Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin "allergy" in hospitalized patients: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 790-796.

10 Blumenthal KG, Lu N, Zhang Y et al.: Risk of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* in patients with a documented penicillin allergy: population based matched cohort study. *BMJ* 2018; 361: k2400.

11 MacFadden DR, LaDelfa A, Leen J et al.: Impact of reported beta-lactam allergy on inpatient outcomes: a multicenter prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 904-910.

12 Blumenthal KG, Ryan EE, Li Y et al.: The impact of a reported penicillin allergy on surgical site infection risk. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 329-336.

Voraussetzungen für die Testung sind eine vorherige ausführliche Aufklärung des Patienten, die Möglichkeit von Monitoring und Ressourcen und die Fachkenntnis, eine Allergie bis hin zur Anaphylaxie zu behandeln. Die orale Amoxicillin-Gabe ist sehr sicher. Im Vereinigten Königreich trat unter 100 Millionen Gaben nur eine tödliche Anaphylaxie auf (13). Eine Testung mit oralem Penicillin wird nicht durchgeführt, da es auch isolierte Allergien auf Aminopenicilline gibt. Warnzeichen unabhängig von oben genannten Kriterien sollten immer sein: Anaphylaxie, Reaktionen im Erwachsenenalter, Reaktionen, die einen Arztbesuch notwendig machten und akute Urtikaria.

Außerdem wird in der Übersichtsarbeit des NEJM von jeglicher Testung bei Organreaktionen abgeraten (2). Diese können beispielsweise eine interstitielle Nephritis, eine Hepatitis (DILI: drug induced liver injury), Hämolyse, „drug fever“ oder schwere Hautreaktionen (severe cutaneous adverse reaction, SCAR) sein.

Der Zeitpunkt der Testung ist idealerweise, bevor eine akute Behandlungsindikation besteht. Definitiv sollte dies präoperativ erfolgen, damit eine optimale perioperative Antibiotikatherapie gewährleistet werden kann. Nach erfolgreicher Testung sollte der Patient über das Ergebnis informiert und ein Allergiepass ausgehändigt werden. Bei negativer Testung weiß der behandelnde Kollege um die Sicherheit einer Penicillin-Gabe. Sollte der Hauttest oder die orale Ingestion positiv ausgefallen sein, so muss keine erneute Evaluation erfolgen und der Patient kann einer alternativen Therapie zugeführt werden.

13 Lee P, Shanson D: Results of a UK survey of fatal anaphylaxis after oral amoxicillin. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 1172-1173.

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

Antikörpervermittelte Reaktionen
Typ I: IgE-vermittelte Sofortreaktion: unmittelbar (< 6 h) Urtikaria, Flush, Juckreiz, Angioödem, Larynxödem, Bronchospasmus, Tachykardie, Hypotension bis anaphylaktischer Schock
Typ II: zytotoxische Reaktion: Zerstörung der Zellmembranen von Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten → hämolytische Anämie, Thrombopenie, Agranulozytose
Typ III: Immunkomplex-vermittelt: Immunkomplexbildung nach 4–10 Tagen, zum Beispiel Vaskulitis, Serumkrankheit, Immunkomplexnephritis
T-Zell-vermittelte Reaktionen
Typ IV: T-Zell-vermittelt: > 6 h nach Einnahme, meistens erst nach repetitiven Applikationen, allergische Kontaktekzeme, Arzneimittellexanthem bis Severe cutaneous adverse reaction (SCAR zum Beispiel Stevens-Johnson Syndrom), interstitielle Nephritis
Quelle: Castells M, Khan DA, Phillips EJ: Penicillin allergy. <i>N Engl J Med</i> 2019; 381: 2338-2351.

Die meisten Krankenhäuser haben ein Antibiotic-Stewardship (ABS)-Programm. Es wäre sinnvoll im Rahmen dessen ein standardisiertes Vorgehen zur Evaluation von Penicillin-Allergien zu implementieren. Damit könnte die Hürde im klinischen Alltag gesenkt werden, sich mit der Allergie auseinander zu setzen. Selbiges gilt für die Evaluation im ambulanten Bereich. Vorteil der Abklärung in diesem Setting wäre die geringere Rate an Akuterkrankungen, da der Hausarzt meist schon um die Allergie seines Patienten weiß, bevor es zu einer antibiotisch behandlungspflichtigen Erkrankung kommt.

Exkurs: Rapide Desensibilisierung (2)

Für Patienten mit IgE-vermittelter Penicillin-Allergie (inklusive Anaphylaxien), welche eine First-line-Penicillin-Therapie benötigen. Applikation intravenös, per oral (theoretisch auch intramuskulär) in steigenden Dosen (Verdopplung alle 15–30 min) möglich. Begonnen wird mit sehr niedrigen Dosierungen, nach wenigen Stunden wird dann die Zieldosierung

erreicht. (siehe (2) für mögliche Desensibilisierungsschemata i.v. oder p.o.). Hierunter wird bei 99 % aller Patienten die Zieldosis erreicht. Nur weniger als 1 % weisen Anaphylaxien auf. Bei 20 % der Patienten zeigen sich Durchbruchreaktionen, die jedoch nur selten einen Therapieabbruch notwendig machen. Der Effekt der Desensibilisierung ist nicht anhaltend, er hält jedoch mindestens zwei Dosierungsintervalle. Eine Allergie muss weiterhin abgeklärt werden, falls dies auf Grund der Akuterkrankung nicht möglich war, beziehungsweise ob die Allergie weiterbesteht, falls diese schon vorher bewiesen war.

Fazit für die Praxis

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

Interessenkonflikte

Ein Interessenkonflikt wird von der Autorin verneint.

Sophie Zieschang, Offenbach
Sophie.Zieschang@Sana.de