

Diplomarbeit

**ALLERGISCHE SOFORTTYPREAKTIONEN AUF
NIEDERMOLEKULARE HEPARINE**

Eine retrospektive Fallstudie und Literaturrecherche

eingereicht von

Lucia Urdl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Dr.med. Birger Kränke

und

Univ. FÄ Drⁱⁿ.med.univ. Danijela Bokanovic

Graz, 04.11.2020

Eidesstaatliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 04.11.2020

Lucia Urdl eh.

Danksagung

Mein Dank geht an meinen Betreuer Ao.Univ.-Prof. Dr.med. Birger Kränke, der mit herausragender fachlicher Kenntnis und wissenschaftlicher Sorgfalt auf die Arbeit einging, und mit seiner gewohnt wertschätzenden Art und Weise wesentliche Inputs beisteuerte.

Ein ebenso großer Dank geht an meine Zweit-Betreuerin Univ. FÄ Dr.med.univ. Danijela Bokanovic, die es ursprünglich vermochte, mich für dieses Fachgebiet zu begeistern und mir bei meinen Anliegen immer eine große Hilfe war.

Weiters gilt mein Dank Dr. Robert Grims, der sowohl einige Fälle als auch Fotos zur Verfügung stellte.

Danke auch an meine Eltern und meine Schwestern, ohne die sowieso vieles nicht möglich gewesen wäre.

Abschließend geht mein Dank an Elias, der mich beständig mit Kaffee versorgte und mich in den Schreibpausen zu kreativem und sportlichem Ausgleich motivierte.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	vi
Tabellenverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	vii
Zusammenfassung	viii
Abstract.....	x
1. Einleitung	1
1.1. Immunologie	1
1.1.1. Natürliches Immunsystem	2
1.1.2. Adaptives Immunsystem	4
1.2. Allergologische Grundlagen	6
1.2.1. Typ-I-Allergien.....	7
1.2.2. Typ-II-Allergien	10
1.2.3. Typ-III-Allergien	11
1.2.4. Typ-IV-Allergien.....	11
1.3. Diagnostik und Testmodalitäten	11
1.3.1. Gesamt-IgE-Werte.....	12
1.3.2. Allergenspezifische IgE-Diagnostik.....	12
1.3.3. Serumtryptase	13
1.3.4. Basophilenaktivierungstest (BAT)	13
1.3.5. Lymphozytentransformationstest (LTT)	13
1.3.6. Prick-Test	13
1.3.7. Intrakutantest (ICT)	14
1.3.8. Epikutan-Test (ECT)	15
1.3.9. Provokationstestung	15
1.4. Therapiemöglichkeiten	17
1.4.1. Antihistaminika	17

1.4.2.	Glukokortikoide.....	17
1.4.3.	Adrenalin	18
1.5.	Allergische Reaktionen auf Heparine	19
1.5.1.	Vorbemerkungen	19
1.5.2.	Reaktionstypen bei Heparinallergie.....	20
1.5.3.	Heparinoide	23
1.5.4.	Hirudin-Analoga.....	24
2.	Material und Methoden	25
3.	Ergebnisse	26
3.1.	Fall 1	26
3.2.	Fall 2	27
3.3.	Fall 3	29
3.4.	Fall 4	31
3.5.	Literaturrecherche	33
4.	Diskussion.....	35
4.1.	Risikofaktoren Alter, Geschlecht und Adipositas.....	37
4.2.	Diagnostische Aufarbeitung	38
4.3.	Kreuzreaktivität zu anderen Heparinen	39
4.4.	Erweiterte Diagnostik und Hyposensibilisierung	41
4.5.	Kritische Selbstreflexion.....	42
4.6.	Wegweiser für die Praxis	43
4.7.	Was bleibt offen?	44
	References	46

Abkürzungsverzeichnis

BAT	<i>Basophilenaktivierungstest</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
ds-RNA	<i>Doppelstrang - Ribonukleinsäure</i>
ECT	<i>Epikutantest</i>
HIT	<i>Heparin induzierte Thrombozytopenie</i>
HWZ	<i>Halbwertszeit</i>
ICT	<i>Intrakutantest</i>
IFN	<i>Interferon</i>
Ig	<i>Immunglobulin</i>
IL	<i>Interleukin</i>
LMWH	<i>Low molecular weight heparin</i>
LTT	<i>Lymphozytentransformationstest</i>
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i>
NLR	<i>Nucleotide oligomerization domain like receptor</i>
NMH	<i>Niedermolekulare Heparine</i>
NSAR	<i>Nicht steroidales Antirheumatikum</i>
OSCS	<i>Oversulfated chondroitin sulfate</i>
PAMP	<i>Pathogen associated molecular pattern</i>
PF4	<i>Plättchenfaktor 4</i>
PRR	<i>Pattern recognition receptor</i>
TGF- β	<i>Transforming growth factor beta</i>
TNF	<i>Tumornekrosefaktor</i>
UAW	<i>Unerwünschte Arzneimittelwirkung</i>
UFH	<i>Unfraktionierte Heparine</i>

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Vier Schweregrade der Anaphylaxie nach Ring und Messmer.....	10
Tabelle 2 - Testergebnisse Fall 1	27
Tabelle 3 - Testergebnisse Fall 2	28
Tabelle 4 - Testergebnisse Fall 3	30
Tabelle 5 - Testergebnisse Fall 4	33
Tabelle 6 - Klinische Fälle.....	35
Tabelle 7 - Publierte Fälle.....	37
Tabelle 8 - Klinische Fälle – BMI	37
Tabelle 9 - Klinische Fälle - erweiterte Diagnostik.....	39
Tabelle 10 - Publierte Fälle - erweiterte Diagnostik.....	40

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Menschliches Immunsystem.....	2
Abbildung 2 – Sensibilisierung.....	8
Abbildung 3 – Reexposition.....	9
Abbildung 4 – Fall 4, Hauttestung mit Lovenox® - Teilansicht 1.....	31
Abbildung 5 – Fall 4, Hauttestung mit Lovenox® - Teilansicht 2.....	32
Abbildung 6 – Diagnostischer Leitfaden.....	43

Zusammenfassung

Einleitung: Niedermolekulare Heparine werden zur Antikoagulation bei thromboembolischen Ereignissen eingesetzt und stellen eine in der Regel gut verträgliche Wirkstoffklasse dar. Allergische Reaktionen auf niedermolekulare Heparine (NMH) sind durch die zunehmende Qualität und Sorgfalt bei der Wirkstoffgewinnung zu einer Seltenheit geworden. Zu den häufigsten allergischen Reaktionen auf NMH zählen Spättypreaktionen. IgE-vermittelte Soforttypreaktionen stellen eine Rarität dar und wurden bisher nur vereinzelt beschrieben.

Methoden: Im Rahmen einer retrospektiven Fallstudie wurden vier Fälle mit Soforttypreaktion auf NMH aufgearbeitet, die sich im Zeitraum von 01.01.2004 bis 01.04.2020 an der allergologischen Ambulanz und der allergologischen Teststation der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie in Graz präsentierten. Mittels deskriptiver Statistik wurden Daten wie Alter, Geschlecht, suspiziertes Arzneimittel, Symptome und Testergebnisse verglichen. Zusätzlich erfolgten eine weitreichende Literaturrecherche und Aufarbeitung der bisher publizierten Fälle.

Ergebnisse: Fall 1 handelt von einer 49-jährigen Patientin, die kurz nach einer Enoxaparin-Applikation eine anaphylaktische Reaktion II° erlitt. Die Hauttestungen verliefen allesamt negativ. Im subkutanen Provokationstest zeigten sich Danaparoid und Fondaparinux als gut verträglich wohingegen Enoxaparin erneut eine anaphylaktische Reaktion II° auslöste. Fall 2 beschreibt eine 37-jährige Patientin mit Angioödemsymptomatik nach einer Dalteparin-Applikation. Die Hauttestungen ergaben negative bzw. irritative Ergebnisse. Die subkutane Provokationstestung mit Dalteparin ergab eine anaphylaktische Reaktion II°. Fall 3 handelt von einer 46-jährigen Patientin mit Angioödemsymptomatik nach einer Enoxaparin-Applikation. Der Intrakutantest verlief fraglich positiv. Enoxaparin ergab im subkutanen Provokationstest eine anaphylaktische Reaktion II°, Fondaparinux wurde gut vertragen. Fall 4 handelt von einer 40-jährigen Patientin mit lokaler Rötung und Schwellung unmittelbar nach einer Enoxaparin-Applikation. Im Intrakutantest konnte eine Soforttypreaktion bestätigt werden. Die Literaturrecherche ergab 15 Fälle mit allergischen Soforttypreaktionen auf NMH.

Schlussfolgerung: Allergische Soforttypreaktionen auf NMH werden in der klinischen Praxis wie auch der wissenschaftlichen Literatur sehr selten berichtet. Bei den hier behandelten Fällen waren zumeist Frauen im mittleren Lebensalter betroffen. In der

allergologischen Abklärung konnten Hauttestungen in 61,5% der beschriebenen Fälle das Allergie-auslösende NMH erfassen, und gelten neben der subkutanen Provokationstestung als wichtigstes diagnostisches Medium. Aufgrund der molekularen Homogenität weisen niedermolekulare Heparine eine beinahe 100%ige Kreuzreaktivität innerhalb ihrer Wirkstoffklasse auf, weswegen die Austestung möglicher Ausweichpräparate (z.B. Fondaparinux) unverzichtbar für zukünftige Antikoagulationen ist.

Abstract

Introduction: Low-molecular-weight heparins are frequently used anticoagulant drugs for thromboembolic diseases and are known to be generally well-tolerated. Allergic reactions to low-molecular-weight heparins (LMWH) became a rarity due to the increasing quality in the production process. The most common allergic reactions to LMWH are delayed-type hypersensitivity reactions. IgE-mediated immediate hypersensitivity reactions are very rare and only a small number of cases has been described so far.

Methods: A retrospective case study comprised four patients with immediate type hypersensitivity reaction to LMWH, which presented themselves at the allergological unit of the University Hospital of Dermatology and Venereology in Graz. In accordance with descriptive statistics, data such as age, sex, suspected drug, symptoms and test results were compared. In addition, a wide-ranging literature review was conducted, and the cases published so far were properly examined.

Results: Case 1 shows a 49-year-old female patient, developing an anaphylactic reaction II° after receiving enoxaparin. The skin tests revealed negative results. In the subcutaneous provocation test, danaparoid and fondaparinux were well tolerated, whereas enoxaparin triggered an anaphylactic reaction II°. Case 2 describes a 37-year-old female patient with angioedema shortly after dalteparin administration. The skin tests were negative. Subcutaneous provocation testing with dalteparin revealed an anaphylactic reaction II°. Case 3 shows a 46-year-old female patient with angioedema after receiving Enoxaparin. The intracutaneous test was questionably positive. Enoxaparin resulted in an anaphylactic reaction II° in the subcutaneous provocation test, whereas fondaparinux was well tolerated. Case 4 describes a 40-year-old female patient with local erythema and swelling immediately after receiving Enoxaparin, which was confirmed by intracutaneous testing. The literature research revealed 15 cases of immediate type hypersensitivity reactions to LMWH.

Conclusion: Immediate type hypersensitivity reactions to LMWH are a rarity and women seem to be affected more frequently. The allergological work-up with skin tests was able to detect the allergy causing LMWH in 61.5% of the cases and is considered to be the most important diagnostic medium. Due to the molecular homogeneity, low-molecular-weight heparins display an almost 100% cross-reactivity within their drug class. Further testing of possible alternative preparations (e.g. Fondaparinux) is essential, to ensure safe future anticoagulation.

1. Einleitung

Im klinischen Alltag sind allergische Arzneireaktionen unterschiedlichen Ausmaßes keine Seltenheit. Das Spektrum reicht von erst nach Tagen auftretenden Arzneimittelkzemen zu zytotoxischen und immunkomplexvermittelten Mechanismen bis zu akut lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen unmittelbar nach Allergenkontakt. Dem zugrunde liegen vielfach komplexe Mechanismen, die mit einer Dysregulation des Immunsystems einhergehen. Um ein grundlegendes Verständnis für die Pathophysiologie, und darüber hinaus auch für Diagnostik und Therapie allergischer Erkrankungen zu entwickeln, beginnt diese Arbeit mit der Beschreibung der immunologischen Basis, um sich schließlich seltenen und dementsprechend wenig beschriebenen allergischen Reaktionsformen zu widmen. Das Ziel dieser Diplomarbeit ist die Erstellung eines wissenschaftlichen Reviews zur Soforttypallergie auf niedermolekulare Heparine (NMH), welche trotz deren häufiger Anwendung äußerst selten ist. Wegen des Anaphylaxie-Risikos bei neuerlicher Exposition mit möglicherweise kreuzreaktiven NMH ist eine vorhergehende allergologische Abklärung unumgänglich.

In dieser Arbeit werden vier prototypische der seltenen Fälle aus dem klinischen Bereich vorgestellt und die jeweiligen diagnostischen Herangehensweisen sowie therapeutische und präventive Maßnahmen erläutert. Zudem erfolgt ein Review der wissenschaftlichen Literatur zu diesem Thema, um einerseits Vergleiche zu bereits beschriebenen Fällen zu ziehen und andererseits wichtige Kernfragen bezüglich Prädisposition und Pathogenese zu erläutern. NMH werden ohne Geschlechtsunterschiede eingesetzt und können bei beiden Geschlechtern zu unerwünschten Arzneireaktionen im Sinne von allergischen Soforttypreaktionen führen. In bisherigen Publikationen dominieren jedoch Frauen als Betroffene [1, 2].

1.1. Immunologie

Das Immunsystem des Menschen dient der Abwehr pathogener Mikroorganismen und anomaler Körperzellen und setzt die Fähigkeit zur Differenzierung von Eigen- und Fremdmaterial voraus. Es lässt sich grob in zwei Teilbereiche einteilen. Das angeborene Immunsystem sorgt mittels zellulärer Abwehr durch Granulozyten und Makrophagen und

auch durch humorale Komponenten wie Komplementfaktoren, Zytokine und Sauerstoffradikale für eine antigenunspezifische Immunreaktion [3]. Im Unterschied dazu weist das erworbene Immunsystem mittels Antikörper, B- und T- Lymphozyten eine antigenspezifische Immunreaktion auf [4]. In Abbildung 1 ist das Immunsystem des Menschen vereinfacht dargestellt.

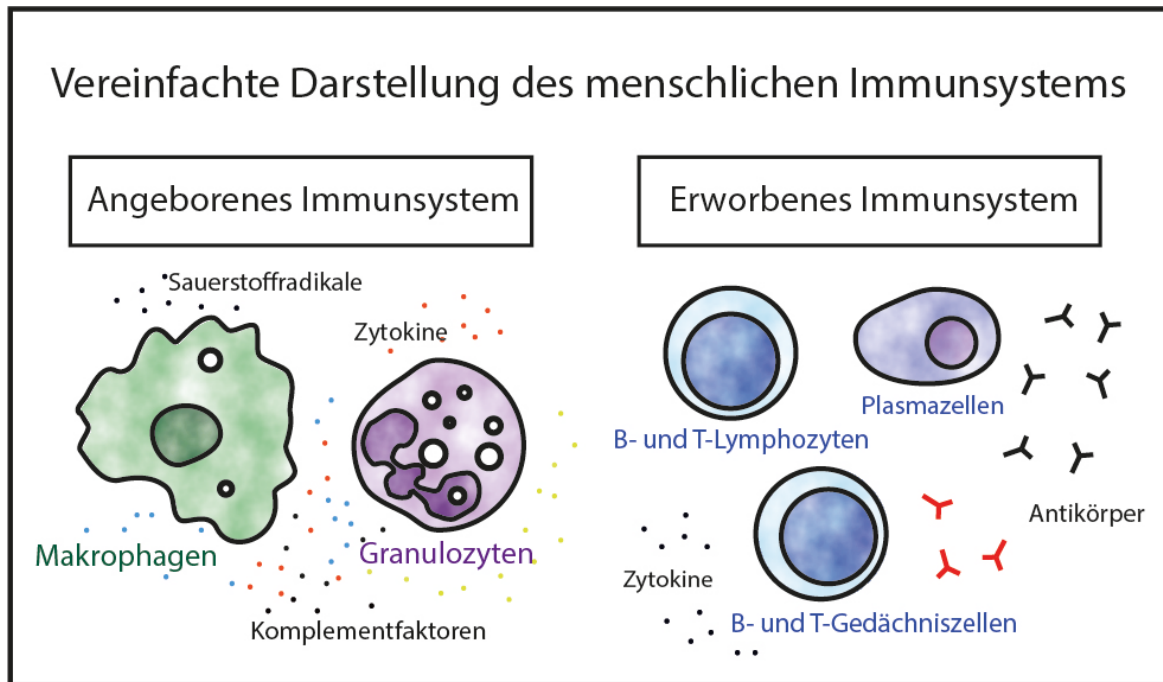


Abbildung 1 - Menschliches Immunsystem - modifiziert nach Trautmann und Kleine-Tebbe [4]

1.1.1. Natürliches Immunsystem

Durch das angeborene oder auch natürliche Immunsystem werden so genannte PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) erkannt, woraufhin diese von Makrophagen gebunden, phagozytiert und intrazellulär abgebaut werden. Dendritische Zellen phagozytieren ebenfalls Pathogene, prozessieren diese intrazellulär in Fragmente und wandern in den Lymphknoten um die Pathogenfragmente (Antigene) gemeinsam mit MHC-Molekülen zu präsentieren. Dadurch werden einerseits T- und B-Lymphozyten des erworbenen Immunsystems aktiviert und zur Differenzierung angeregt und andererseits Zytokine sezerniert, die weitere Zellen der angeborenen Immunantwort aktivieren [3].

Weitere Zellen, die zum angeborenen Immunsystem gehören, sind neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten. Neutrophile Granulozyten sezernieren Enzyme wie Lysozym und Kollagenasen und sorgen sowohl für die Destruktion der Pathogene als auch für ein erleichtertes Einwandern weiterer Entzündungszellen durch Kollagenabbau. Eosinophile

Granulozyten spielen mit den Leukotrienen C4 und D4 sowie dem „major basic protein“ eine wichtige Rolle bei der Abwehr von Parasiten. Basophile Granulozyten sorgen für die Freisetzung von Histamin und Serotonin mit nachfolgender Vasodilatation und Expression von Adhäsionsmolekülen, wodurch weitere Entzündungszellen einwandern können. Sie spielen weiters eine wesentliche Rolle bei IgE-vermittelten Allergien [3]. Die aus der lymphatischen Zellreihe entstandenen natürlichen Killerzellen erkennen und töten einerseits von Viren befallene Zellen und entartete Zellen, welche die MHC-I Moleküle nicht, oder im zu geringen Maße an der Oberfläche exprimieren, und andererseits mit Antikörpern beladene Zellen. Die im subepithelialen Bindegewebe befindlichen Mastzellen sind Teil des natürlichen Immunsystems. Sie haben jedoch spezifische IgE-Moleküle an der Zellmembran gebunden, weshalb auch eine antigenspezifische Degranulation erfolgen kann, bei der u.a. Histamin freigesetzt wird [4].

Die oben bereits beschriebenen PAMPs, also für bestimmte Pathogene spezifische Strukturen und Moleküle wie Lipopolysaccharide oder ds-RNA, werden von sogenannten Pattern-Recognition-Rezeptoren (PRR) erkannt, die für eine Aktivierung der Immunzelle sorgen. Wichtige Vertreter der PRR, eingebunden in die Membran von Zellen der natürlichen Immunabwehr, sind Toll-like-Receptors, Scavenger-Receptors und C-Typ-Lektin-Rezeptoren [3]. Weitere PRR befinden sich intrazellulär (nucleotide oligomerization domain-like-receptor = NLR) und agieren als Bestandteil des Komplementsystems. Die PRR spielen auch eine wichtige Rolle bei der allergischen Sensibilisierung, da sie an potenzielle Allergene binden können [4].

Das natürliche wie auch das erworbene, humorale Immunsystem, ermöglicht den verschiedenen Zellen des Immunsystems, miteinander zu kommunizieren und den Entzündungsvorgang zu regulieren. Dies vermitteln Zytokine, Histamin und Eicosanoide (Vasodilatation und Gefäßpermeabilität), sowie der Tumornekrosefaktor (Stimulation der Phagozytose). Auch das C-reaktive Protein und weitere antibakterielle Peptide wie die Tryptase werden zur humoralen Komponente des natürlichen Immunsystems gezählt [4].

Zytokine wie Interleukine (IL) oder Interferone (IFN), aber auch Tumornekrosefaktor (TNF) und Transforming growth factor beta (TGF- β), spielen nicht nur bei der Differenzierung von B- und T-Zellen und Produktion diverser Immunglobulinklassen eine Rolle, sondern auch bei der Ausbildung von Symptomen wie Fieber oder allergischer Symptomatik [4].

Histamin, als weiterer wichtiger Mediator immunologischer und insbesondere allergischer Reaktionen, kann seine Wirkung an vier Rezeptortypen (H1-, H2-, H3-, H4-Rezeptor) entfalten. Zu den physiologischen Histaminwirkungen zählen Proliferation und Differenzierung von Zellen, Immunmodulation und Wundheilung sowie die zentrale Funktion als Neurotransmitter. Über H1- und H2-Rezeptoren werden pathologische Histaminwirkungen ausgelöst, zu denen Vasodilatation (Flush, Hypotonie), Zunahme der Kapillarpermeabilität (Urtikaria), Bronchokonstriktion, vermehrte Magensäuresekretion und Pruritus zählen [4].

Unter Eicosanoiden oder auch Lipidmediatoren werden Leukotriene, Prostaglandine und Thromboxane zusammengefasst, die allesamt nach Zell- oder Gewebsschäden aus der normalerweise in Zellmembranen verankerten Arachidonsäure gebildet werden. Durch Lipoxygenasen und Cyclooxygenasen wird die Arachidonsäure zu den genannten Endprodukten metabolisiert, die sowohl pro- als auch antiinflammatorische Eigenschaften aufweisen.

Ein weiterer Bereich der humoralen natürlichen Immunantwort ist das Komplementsystem, dessen Faktoren zum größten Teil von Hepatozyten produziert werden. Es wird kaskadenartig aktiviert, markiert den Erreger für weitere Immunzellen (Opsonierung) und sorgt im Endeffekt für eine Porenbildung in der Erregermembran. Natriumionen, Kalziumionen und Wasser dringen dadurch in die Erregerzelle ein, lassen sie anschwellen und absterben [3]. Das Komplementsystem besteht jedoch nicht nur aus aktivierenden, sondern auch aus regulatorischen und inhibierenden Proteinen, die so eine überschießende Immunreaktion verhindern. Defekte einzelner Komplementfaktoren können Lupuserythematoses-ähnliche Autoimmunerkrankungen auslösen, und auch das hereditäre Angioödem wurzelt im Defekt eines regulatorischen Komplementfaktors [4].

1.1.2. Adaptives Immunsystem

Das erworbene oder auch adaptive Immunsystem besteht aus B- und T-Lymphozyten, die spezifisch Antigene erkennen. B-Lymphozyten befinden sich vor allem in Lymphknoten und Milz. T-Lymphozyten zirkulieren von lymphatischen Organen wie Lymphknoten, Milz und Ductus thoracicus in extralymphatische Organe wie Blut, aber auch Haut, Atemwege und Magen-Darm-Trakt. Dadurch ist eine dauerhafte immunologische Überwachung des gesamten Organsystems insbesondere der Grenzflächen gegeben [4]. Die humorale Komponente besteht aus den durch B-Zellen produzierten Antikörpern (Immunglobulinen).

Zu den wichtigsten Zelltypen gehören CD4⁺ T-Helferzellen, CD8⁺ zytotoxische T-Zellen, und B-Zellen. B- bzw. T-Zellrezeptoren weisen durch multiple genomische Rearrangements eine enorme Heterogenität auf, wodurch Antigene spezifisch erkannt werden können. Damit keine Rezeptoren gegen körpereigene Strukturen entstehen, werden im Bildungsort der Lymphozyten (Knochenmark, Thymus) autoreaktive Zellen ausgemustert und zur Apoptose angeregt. Rezeptoren und in weiterer Folge Antikörper, die also gegen Krankheitserreger gerichtet sind, sollen für eine Immunität sorgen. Körpereigenen Strukturen und ungefährlichen Fremdstoffen gegenüber soll eine Toleranz bestehen, maligne Zellen sollen eliminiert werden. Die Dysregulation jener Mechanismen bildet die Ursache für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen, Tumorwachstum und Allergien [4].

Die T-Zellrezeptoren von CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen benötigen die Präsentation des Antigens auf MHC I und II Molekülen, wohingegen B-Zellen freie Antigene erkennen können [3]. Wenn eine B-Zelle mit dem B-Zellrezeptor nun ein Antigen bindet, kommt es zur Aktivierung, Proliferation und zur Sekretion von IgM-Antikörpern. Dieser Prozess nimmt etwa 7-10 Tage in Anspruch [4]. Des Weiteren kann das Antigen endozytiert werden, in Lysosomen fragmentiert und anschließend mittels MHC-II-Komplex an der Zelloberfläche präsentiert werden. CD4⁺ Helferzellen binden diese Moleküle und können durch weitere Oberflächenmoleküle und Zytokine die B-Zelle zur Bildung von IgG, IgE oder IgA anregen. Durch somatische Hypermutation in den Keimzentren der Lymphknoten kann die Affinität der Antikörper gesteigert werden. Einige B-Zellen mit der Fähigkeit hochaffine Antikörper zu produzieren wandern als ausdifferenzierte Plasmazellen ins Knochenmark und sezernieren Antikörper in großem Ausmaß. Antikörper haben die Fähigkeit, im Blut (IgM, IgG, IgE) als auch auf Schleimhäuten (IgA) und mastzellgebunden in subepithelialen Geweben (IgE) oder an der Oberfläche reifer B-Zellen (IgD) an Antigene zu binden und diese durch den konstanten, so genannten Fc-Teil des Antikörpers an Makrophagen zu binden. Auch das Komplementsystem wird auf ähnliche Weise aktiviert [3].

Immunglobuline (Antikörper) sind Glykoproteine, die sich nicht nur anhand ihrer Lokalisation im Organsystem, sondern auch anhand ihrer molekularen Zusammensetzung und folglich unterschiedlichen Molekulargewichts unterscheiden. Dadurch ergeben sich typische Funktionen: IgM spielt in der primären Immunantwort eine entscheidende Rolle, weist jedoch nur eine geringe Affinität auf. Durch die Konfiguration als Pentamer bieten sich jedoch zahlreiche Antigen-bindende Bereiche (Paratope), die die mangelnde Affinität teilweise kompensieren können. IgG ist das wichtigste Immunglobulin der sekundären

adaptiven Immunantwort, also bei Reexposition mit dem Erreger nach frühestens drei Wochen. Auch bei Typ II- und III-Allergien spielt IgG eine wesentliche Rolle. IgA bildet eine immunologische Barriere der Schleimhäute. IgD ist an der Differenzierung von B-Lymphozyten beteiligt. IgE ist in die Membran von Mastzellen und basophilen Granulozyten eingebettet und ermöglicht so eine antigenspezifische Degranulation besagter Zellen. Die Produktion von IgE wird von Zytokinen und Chemokinen reguliert. IL-4 und IL-13 induzieren eine Differenzierung und Proliferation von Th2-Zellen und aktivieren die IgE Synthese in B-Zellen. Als Gegenspieler gelten unter anderem IFN- γ und TGF- β [4].

CD4⁺ T-Zellen stimulieren nach der Aktivierung weitere Immunzellen. Sie sezernieren beispielsweise Interleukin-2, wodurch sie selbst, aber auch CD8⁺ T-Zellen stark zu proliferieren beginnen. Des Weiteren werden B-Zellen zur Differenzierung und Makrophagen zur vermehrten Phagozytose angeregt. Unter den CD4⁺ Helferzellen sind einige Subklassen auf Grund ihrer verschiedenen Zytokine zu unterscheiden. Th1-Zellen stimulieren mit Interferon- γ eine verstärkte IgG Antwort bei intrazellulären Pathogenen (Mykobakterien, Viren). Th2-Zellen induzieren eine verstärkte IgE Bildung bei Parasitenbefall aber auch im Rahmen allergischer Reaktionen.

CD8⁺ T-Zellen erkennen an MHC-I gebundene Antigene, und durch Proteine wie Perforin, Granzym und CD95-Ligand wird die Zelle mit dem intrazellulären Liganden getötet. Das gilt für Virus infizierte Zellen und einige Tumorzellen [3].

Gedächtniszellen entstehen sowohl bei der durch ein Antigen induzierten Proliferation von B- als auch von T-Zellen. Sie bleiben auch nach der Infektion bestehen, um bei erneutem Antigenkontakt bereits in ausdifferenzierter Form schnell reagieren zu können. So werden von B-Gedächtniszellen nicht mehr zuerst IgM-Antikörper sezerniert, sondern bereits durch Hypermutation spezifizierte IgG-Antikörper, wodurch der Ausbruch der Krankheit abgeschwächt oder verhindert werden kann [3].

1.2. Allergologische Grundlagen

Als Allergie wird die immunologisch vermittelte Überempfindlichkeit auf einen im Grunde harmlosen (exogenen) Stoff - das Allergen - bezeichnet, der im Normalfall - also ohne Sensibilisierung - symptomlos toleriert wird. Vereinfacht kann man Allergien in zwei Reaktionstypen einteilen: IgE-vermittelte Allergien (Soforttypreaktionen) und nicht-IgE-vermittelte Allergien (Spättypreaktionen). Differentialdiagnostisch bezüglich des klinischen

Bildes abzugrenzen sind nicht-allergische Intoleranzreaktionen, Enzymdefekte und psychosomatische Reaktionen.

Eine Sensibilisierung ist notwendige Bedingung, bevor die erstmalige Allergiesymptomatik auftreten kann. Damit wird der erste Schritt zur pathologischen Immunreaktion beschrieben, der die Allergenexposition, genetische Disposition und Kofaktoren wie Tabakrauch, Alkoholgenuss, körperliche Anstrengung oder Infektionen voraussetzt [4]. Sensibilisierungen, die zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen, können von weiteren Faktoren wie der Metabolisierung im Rahmen des „First Pass Mechanismus“ oder der Glucuronidierung in der Leber abhängig sein [5]. Entgegen früherer Lehrmeinungen ist die Allergenexposition bis zu einer gewissen Schwelle dosisabhängig. So können Sensibilisierte eine Allergenexposition in entsprechend geringer Dosierung durchaus auch tolerieren [4].

Die genetisch definierte Neigung, IgE-Antikörper gegen bestimmte Allergene zu bilden, wird Atopie genannt. Meist äußert sich diese primär mit der Ausbildung eines atopischen Ekzems, weiters folgen Nahrungsmittelallergien und Sensibilisierungen gegenüber Inhalationsallergenen mit allergischer Rhinitis oder Asthma [4].

Es lassen sich nach Gell und Coombs vier grundsätzliche Typen allergischer Reaktionen anhand ihrer zugrunde liegenden Pathophysiologie unterscheiden. Jedoch greifen einige immunologische Mechanismen ineinander über, und die Zuteilung zu den bestimmten Reaktionstypen erscheint daher vereinfachend.

1.2.1. Typ-I-Allergien

Es handelt sich um IgE-vermittelte Soforttypreaktionen, die nach stattgehabter Sensibilisierung zumeist innerhalb der ersten sechs Stunden nach Allergenkontakt auftreten

[6]. Das Symptomspektrum reicht von der allergischen Rhinokonjunktivitis, dem allergischen Asthma bis zur mitunter lebensbedrohlichen Anaphylaxie.

In Abbildung 2 wird die Sensibilisierung modifiziert nach Trautmann und Kleine Tebbe dargestellt [4].

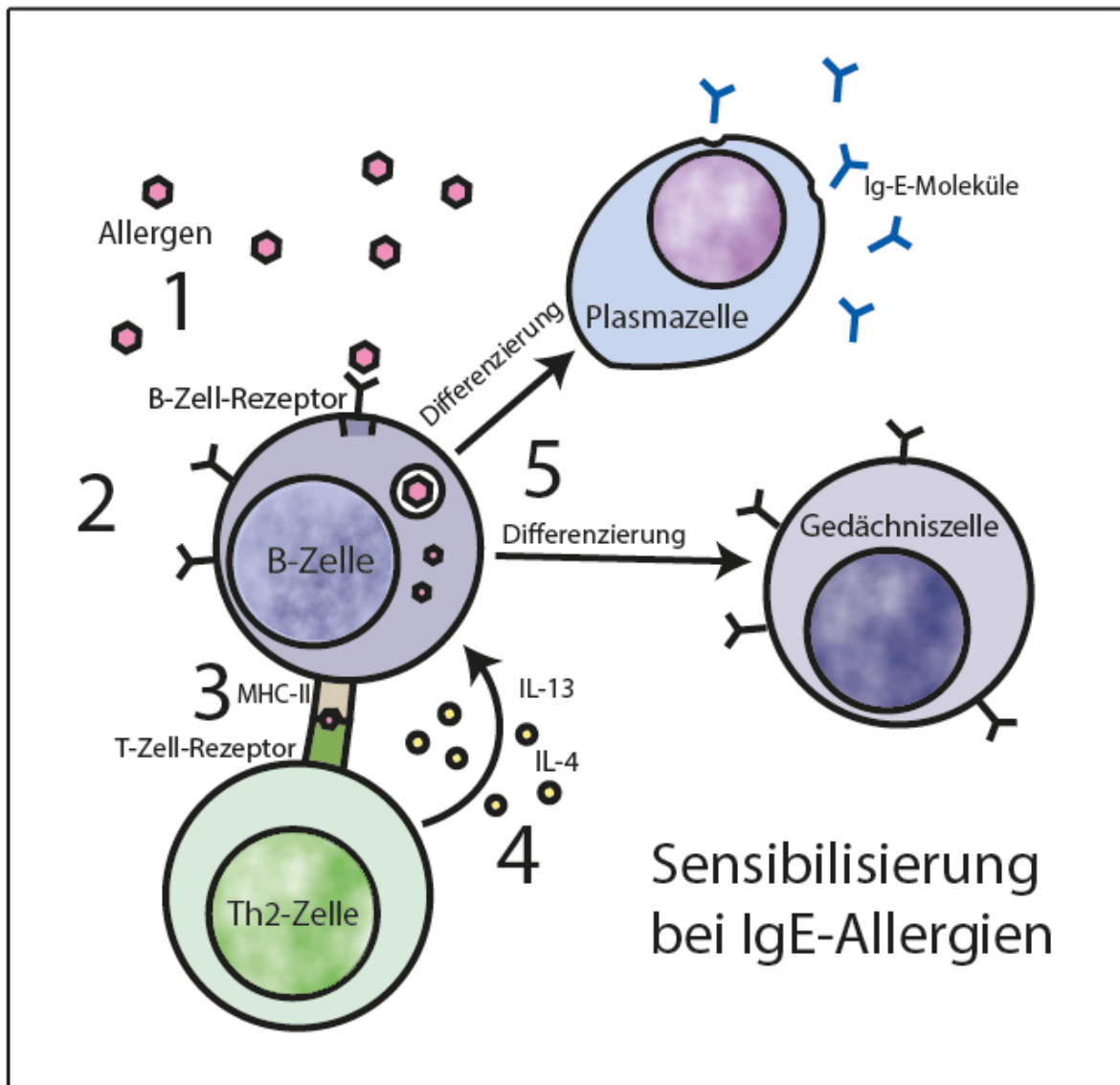


Abbildung 2 – Sensibilisierung - modifiziert nach Trautmann und Kleine-Tebbe [4]

Bei der Sensibilisierung gelangt ein Allergen ins Gewebe und bindet an einen B-Zell-Rezeptor. Das Allergen wird endozytiert, prozessiert und anhand eines MHC-Moleküls wieder an der Zelloberfläche präsentiert. Eine CD4⁺-T-Zelle kann nun daran binden und weiters über bestimmte Signalmoleküle und Zytokine wie IL4 zur Polarisation in TH2-Zellen angeregt werden. Die aktivierte Th2-Zelle produziert weiter Zytokine wie IL-4 und IL-13 wodurch B-Zellen zur Entwicklung und Differenzierung in IgE produzierende

Plasmazellen und Gedächtniszellen angeregt werden. Die allergenspezifischen IgE-Moleküle binden daraufhin an Mastzellen und basophile Granulozyten [4].

Nach der Sensibilisierung bindet bei einer Reexposition, wie in Abbildung 3 dargestellt, das Allergen an das membrangebundene IgE und sorgt für eine sofortige Degranulation der Mastzellen bzw. basophilen Granulozyten. [4]

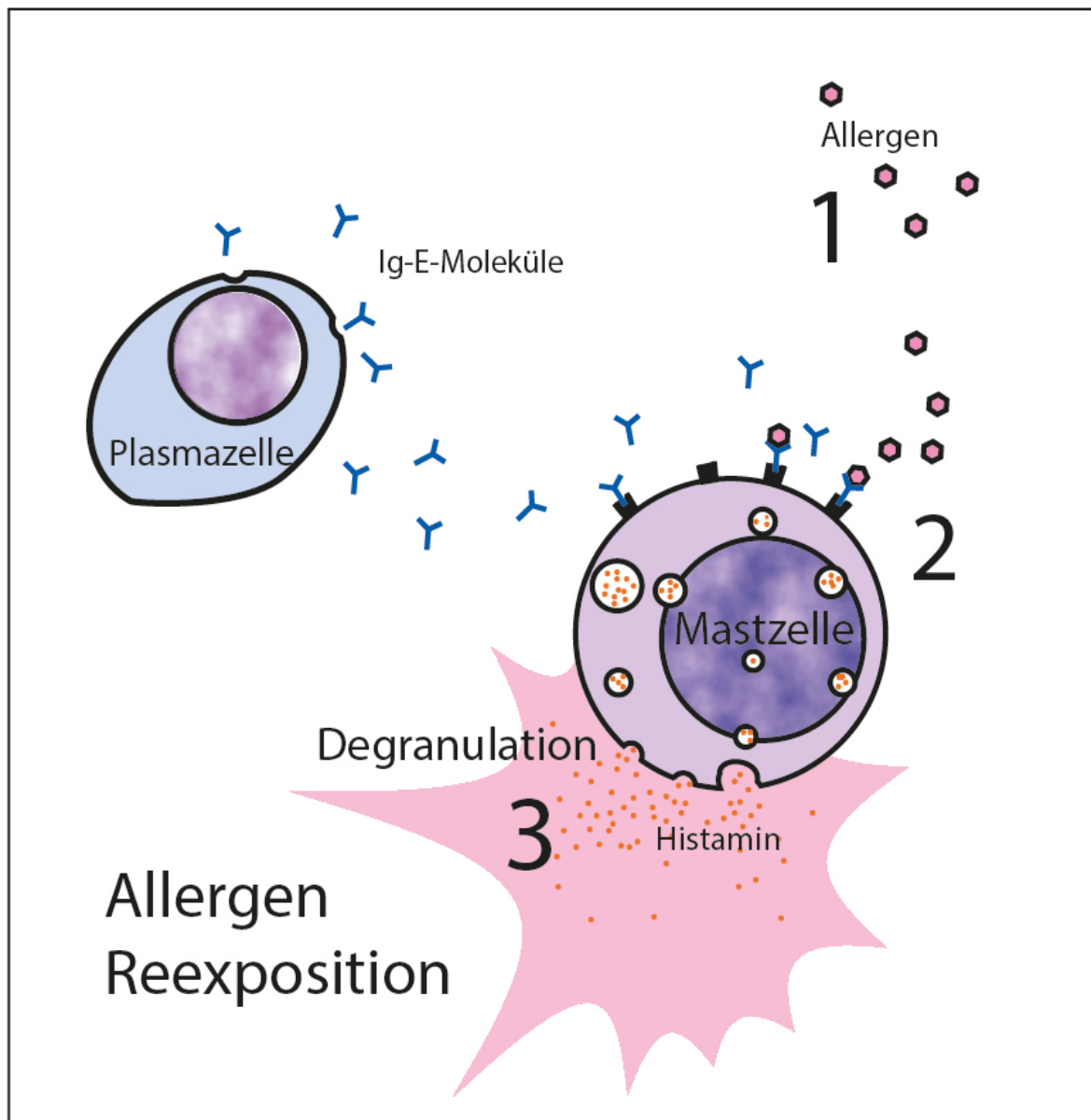


Abbildung 3 – Reexposition - modifiziert nach Trautmann und Kleine-Tebbe [4]

Die Wirkung freigesetzten Histamins ist dabei wesentlich für die Klinik der allergischen Sofortreaktion. Je nach Allergenkontakt äußert sich die Symptomatik durch Pruritus, Zunahme der Kapillarpermeabilität mit Urtikaria und Schleimhautödem, Vasodilatation mit Flush, Hypotonie und Tachykardie. Des Weiteren wird eine Kontraktion glatter, extravasaler Muskeln ausgelöst, die Bauchschmerzen und Bronchokonstriktion verursachen [4].

Das jeweilige Ausmaß einer allergischen IgE-Reaktion ist variabel, und diese kann sich je nach Allergen lokalisiert in Form einer Rhinokonjunktivitis äußern oder akut lebensbedrohlich verlaufen. Die akute systemische allergische Soforttypreaktion (Anaphylaxie) kann immunologisch durch IgE getriggert werden oder durch Immunkomplexe und Komplementaktivierung zur Mastzell- und Basophilendegranulation führen. Bei Erwachsenen werden anaphylaktische Reaktionen zumeist durch Insektengifte oder Arzneimittel ausgelöst. Bei Kindern sind Nahrungsmittel der häufigste Auslöser.

Frühe Anzeichen einer anaphylaktischen Reaktion sind Parästhesien an Handflächen, Fußsohlen und Mundschleimhaut, Pruritus und Angst vor drohendem Unheil. Anaphylaktische Reaktionen lassen sich anhand der Symptomatik in vier Schweregrade unterteilen (siehe Tabelle 1) [4].

Grad I	Nur Hautsymptome: Urtikaria, Angioödem	-	-	-
Grad II	Hautsymptome möglich	Bauchschmerzen	Rhinorrhoe, nasale Obstruktion, leichte Dyspnoe	Tachykardie, Hypotonie
Grad III	Hautsymptome möglich	Vomitus, unkontrollierbarer Harn-/Stuhlabgang	Bronchospasmus, Larynxödem, Stridor	Schock, Bewusstlosigkeit
Grad IV	Hautsymptome möglich	Grad III – Symptome möglich	Atemstillstand	HerzKreislaufstillstand

Tabelle 1 – Vier Schweregrade der Anaphylaxie nach Ring und Messmer

1.2.2. Typ-II-Allergien

Typ-II-Allergien werden von zytotoxischen IgG- oder IgM-Antikörpern mediiert, die zu einer Lyse von Zielzellen führen. Typischerweise sind die Antikörper gegen membrangebundene Antigene auf Blutzellen wie Erythrozyten, Leukozyten oder Thrombozyten gerichtet, aktivieren u.a. Komplementfaktoren und führen so zur Hämolyse. Häufig handelt es sich hierbei um arzneimittelinduzierte Immunhämolysen wie Thrombopenien, hämolytische Anämien oder Agranulozytose [4].

1.2.3. Typ-III-Allergien

Im Unterschied zu Typ-II-Allergien befinden sich bei Typ-III-Allergien die Antigene frei löslich im Serum und verursachen nach Bindung mit spezifischen IgG-Antikörpern eine Präzipitation (Ausfällung) der Immunkomplexe innerhalb Haut, Niere oder Gelenke. Durch proinflammatorische Mediatoren und Komplementfaktoren wird eine Entzündungsreaktion generiert. Wichtige klinische Beispiele sind hierbei die exogen allergische Alveolitis, Serumkrankheit, Vaskulitiden und bestimmte Exantheme [4].

1.2.4. Typ-IV-Allergien

Typ-IV-Allergien werden durch T-Lymphozyten mediiert und erzeugen primär lokale Entzündungsreaktionen, die bei vorausgegangener Sensibilisierung und Allergenreexposition eine Latenz von 1-3 Tagen aufweisen, und somit auch als allergische Spättypreaktionen beschrieben werden. Die Sensibilisierung gegen Kontaktallergene geschieht häufig bei vorgeschädigter Haut und unzureichend mechanischer Barrierefunktion mit einer Latenz von etwa sieben Tagen [4]. Bei der Erstexposition mit Sensibilisierung gelangt ein Allergen in die oberen Hautschichten und trifft auf eine Langerhanszelle, die das Allergen als fremd erkennt, es internalisiert und prozessiert während sie in den lokoregionären Lymphknoten auswandert. Dort werden in der parakortikalen Zone des Lymphknotens allergenspezifische Th0-Zellen zu Th1-Zellen polarisiert, welche wiederum in dasjenige Gewebe auswandern aus der die Langerhanszelle gekommen ist. Bei einer Reexposition mit dem Allergen werden nun die Th1-Zellen aktiviert und locken durch proinflammatorische, chemotaktische Mediatorstoffe Makrophagen, zytotoxische T-Zellen und diverse Granulozyten an. So wird eine Entzündungsreaktion hervorgerufen und das Gewebe geschädigt. Anders als beim irritativ-toxischen Ekzem wird hier der Hautschaden nicht durch den Stoff selbst, sondern durch das Immunsystem hervorgerufen [7].

1.3. Diagnostik und Testmodalitäten

Nicht jede Sensibilisierung bringt eine Krankheit mit Symptomen im Sinne einer Allergie mit sich. Die verfügbaren Testmodalitäten können zwar eine Sensibilisierung nachweisen, das entscheidende Kriterium bei der Diagnostik von Allergien ist jedoch die Klinik.

So steht die ausführliche Anamnese in Hinblick auf Symptome, Arzneimitteleinnahme oder anderwärtigem potenziellem Allergenkontakt an erster Stelle des diagnostischen Procedere.

Wenn sich hierbei der Verdacht auf eine allergische Reaktion ergibt, folgen, laut deutschen und österreichischen Leitlinien, als nächste Konsequenz validierte Laboruntersuchungen oder Hauttestungen [6, 8]. Laborparameter wie Gesamt-IgE-Werte, allergenspezifische IgE-Werte und IgE-Werte typischer Kreuzallergene bei Polysensibilisierungen können bei gegebener Allergiesymptomatik aufschlussreich sein. Der Basophilenaktivierungstest und der Lymphozytentransformationstest sind gemeinsam mit anderen immunologischen Laboruntersuchungen Bestandteil einer erweiterten und nicht routinemäßig eingesetzten Labordiagnostik [4]. Hauttests, zu denen Prick-Test, Intrakutantest oder Epikutantest zählen, stellen die nächste Stufe der Allergiediagnostik dar. Eine finnische Studie verglich in einem Zeitrahmen von mehr als zehn Jahren die positiven Ergebnisse von Hauttests bei Arzneimittelunverträglichkeiten mit denen oraler Provokationstests und zeigte in 90% der Fälle konkordante Ergebnisse [9]. Im letzten Schritt folgen Provokationstestungen, die eine Allergie bei unklaren oder negativen Voruntersuchungen ausschließen oder verifizieren können [9].

1.3.1. Gesamt-IgE-Werte

Der Gesamt-IgE-Normwert hat eine große interindividuelle Schwankungsbreite von 2 I.E./ml bis 100 I.E./ml, wobei Kinder zumeist niedrigere Werte aufweisen. Es ist nicht möglich, Patienten oder Patientinnen mit IgE-induzierter Allergie von Gesunden nur anhand des Gesamt-IgE-Werts zu unterscheiden. Atopiker oder aber auch Menschen mit parasitären Erkrankungen können durchaus bis zu 1000 I.E./ml oder mehr Gesamt-IgE aufweisen. Der Wert kann jedoch auch noch im Normbereich liegen. Als Grauzone werden deshalb Werte von 25-100 I.E./ml definiert [4].

Die Bestimmung des Gesamt-IgE ist allerdings zur Interpretationshilfe von allergenspezifischen IgE-Werten indiziert. Des Weiteren stellt sich die Indikation zur Risikoabschätzung atopischer Erkrankungen, zur Diagnostik bei parasitären Erkrankungen, bei Lungenerkrankungen wie exogen-allergischer Alveolitis und Churg-Strauss-Vaskulitis sowie bei Immundefekten [4].

1.3.2. Allergenspezifische IgE-Diagnostik

Mithilfe bestimmter Immunoassays werden Allergen-IgE-Komplexe mittels Immunadsorption bestimmt, in dem z.B. fluoreszierende Anti-IgE-Antikörper an die IgE-Moleküle binden und so den Nachweis für allergenspezifische IgE bringen. Es gibt heutzutage IgE-Bestimmungen gegen zahlreiche Typ-I-Allergene. Zu ihnen zählen die

wichtigsten Inhalationsallergene wie Pollen, Schimmelpilzsporen, Hausstaubmilben und Tierhaare, Hymenoptergifte und bestimmte Allergie-auslösende Nahrungsmittel. Die Interpretation der Werte erfolgt immer in Zusammenschau mit den Gesamt-IgE-Werten. Innerhalb der ersten sieben Tage nach einer allergischen Reaktion können noch falsch negative IgE-Werte auftreten, da häufig der Anstieg spezifischer IgE-Moleküle erst nach drei bis vier Wochen zu beobachten ist [4].

1.3.3. Serumtryptase

Bei Mastzellaktivierung im Rahmen anaphylaktischer Reaktionen sind Tryptase-Werte bis einige Stunden nach dem Ereignis erhöht und dienen der Anaphylaxiedokumentation gerade auch bei unklarer Symptomatik. Bei Mastozytoseerkrankungen gilt der Tryptase-Basalwert ebenfalls als wichtiger in-vitro Parameter [5].

1.3.4. Basophilenaktivierungstest (BAT)

Dieser Test wird nicht routinemäßig angewandt und ist nur bei bestimmten Krankheiten indiziert. Als wichtigstes Beispiel gilt der Einsatz bei der Diagnostik von Insektengiftallergien. Er dient dem funktionellen Nachweis von IgE-Molekülen, die an hochspezifische FcεRI-Rezeptoren der Basophilen binden und letztere durch die Kreuzvernetzung mit dem Allergen aktivieren [4].

1.3.5. Lymphozytentransformationstest (LTT)

Der LTT kommt bei Spättypreaktionen wie dem allergischen Kontaktekzem vor allem bei wissenschaftlichen Fragestellungen zum Einsatz, da die Tests noch nicht standardisiert durchführbar sind. Der LTT erfasst morphologische Veränderungen der Lymphozyten bei Proliferation und Differenzierung nach Bindung von Allergenen. Da auch physiologischerweise durch Kontakt zu Fremdmaterialien eine Immunreaktion ausgelöst wird, muss diese in der Interpretation der Testergebnisse berücksichtigt werden [4].

1.3.6. Prick-Test

Der Prick-Test ist ein in der klinischen Praxis häufig angewandtes Testverfahren, um IgE-vermittelte Sensibilisierungen nachzuweisen. Jedoch hat eine Sensibilisierung ohne die entsprechende allergische Symptomatik keine weitere klinische Bedeutung. Bei den getesteten Allergenen handelt es sich zumeist um Inhalationsallergene, Insektengifte, Latex, Nahrungsmittel und Arzneimittel, die nach erfolgter Anamnese als potentielle Auslöser allergischer Typ-I Reaktionen in Betracht gezogen werden [4]. Mit Lanzetten werden

äußerst geringe Allergenmengen in obere Bereiche der Dermis eingebracht. Nach 15 – 20 Minuten werden jene Teststellen als positiv befundet, die ein Erythem an Einstichstelle und in deren Umgebung sowie eine Quaddelbildung von über drei Millimetern aufweisen (Lewis Trias) [4, 10].

Die Pricktestung von Arzneimitteln ist nur mit Präparaten möglich, die parenteral verabreichbar oder entsprechend auflösbar sind. Der Scratch-Test, bei dem gemörserte Medikamente auf die Haut aufgebracht werden, weist ein hohes irritatives Potential auf und wird nur selten verwendet [5].

Bei zu geringer Meng der in die obere Dermis eingebrachten Allergenlösung, wird die Sensitivität herabgesetzt, wodurch falsch-negative Testergebnisse erzeugt werden können. Vorteil der geringen Allergenmengen ist jedoch das niedrige Risiko für systemische anaphylaktische Reaktionen. Weitere falsch-negative Ergebnisse können bei zeitgleicher Einnahme von bestimmten Medikamenten auftreten und erfordern ein frühzeitiges Pausieren. So müssen Antihistaminika (H1-Blocker) drei Tage vor der Testung, Mastzellstabilisatoren fünf Tage, trizyklische Antidepressiva zwei Wochen und lokal potente Steroide, die länger als vier Wochen aufgetragen wurden ein bis drei Wochen vorher abgesetzt werden [4, 8]. Falsch positive Ergebnisse können bei Patienten und Patientinnen mit einer Urtikaria facticia auftreten. Um falsch-positive oder falsch-negative Testergebnisse zu erkennen, werden Positiv- und Negativkontrollen mit Histamin bzw. 0,9% NaCl Lösung appliziert. Als Spätfolge können auch nach sechs Stunden Hautreaktionen bei Typ-3- oder Typ-4-Sensibilisierungen auftreten, weswegen bei Verdacht auf eine Spättypreaktion auch nach 24 und 48 Stunden eine Ablesung erfolgen sollte [6, 10]. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind ausgeprägte Testreaktionen, Urtikaria oder Asthmaexazerbationen [4].

1.3.7. Intrakutantest (ICT)

Bei Insektengiften und Arzneimitteln, die intravenös verabreicht werden können, kann durch den ICT eine höhere Sensitivität als beim Prick-Test erreicht werden. Wie beim Prick-Test wird die Allergenlösung in die Haut eingebracht. Beim ICT wird eine größere, doch exakt definierte Menge (20-50µl) des potenziellen Allergens intrakutan injiziert. Jedoch werden hier im Gegensatz zum Prick-Test Verdünnungen mit geringeren Allergenkonzentrationen angewandt [10].

Für den ICT finden sich folgende Indikationen: Nachweis von Typ-I-Sensibilisierungen bei Arzneimittel- und Insektengiftallergien. Typ-III- oder Typ-IV-Sensibilisierungen können mittels Spätablesungen diagnostiziert werden. Auch beim ICT erfolgt eine Sofortablesung nach 15 Minuten. Ein Erythem an Injektionsstelle und in deren Umgebung sowie eine Quaddelbildung von größer als fünf Millimetern ergeben ein positives Ergebnis [4].

1.3.8. Epikutan-Test (ECT)

Der ECT ist mit einer Sensitivität von etwa 70% und einer Spezifität von etwa 80% der wichtigste Hauttest bei Typ-IV-Sensibilisierungen. Hierbei werden potenzielle Kontaktallergene okklusiv mittels Patch auf die Haut aufgetragen und für zwei Tage darauf belassen [10]. Die Interpretation der Ergebnisse stellt jedoch eine Herausforderung dar. Die Indikation für einen ECT stellt sich generell bei Verdacht auf allergisches Kontaktekzem, bei Verschlechterung einer Dermatose mit möglicherweise kontakt-allergischer Komponente aber auch bei unklaren Ekzemerkrankungen und zur Abklärung von Arzneimittelexanthemen (Typ-IV-Reaktionen). Die Auswahl der zu testenden Allergene beruht auf der individuellen Anamnese und benötigt Kenntnisse bezüglich Allergenvorkommen und Kreuzreaktivitäten. Auf Grund des Risikos der iatrogenen Sensibilisierung sollen repetitive ECTs mit denselben Allergenen möglichst vermieden werden. Die Durchführung eines ECTs ist bei noch floriden Ekzemen, vorbehandelter Rückenhaut mit topischen Steroiden, verstärkt UV-exponierter Rückenhaut oder bei irritativ-toxisch wirkenden Testsubstanzen kontraindiziert. Aus forensischen Gründen ist auch eine Schwangerschaft eine Kontraindikation für die Durchführung [4].

Die erste Ablesung erfolgt nach 48 Stunden, bei Patienten mit schwerwiegenderem Ursprungsekzem kann die Erstablesung auch schon nach 30 Minuten bis 24 Stunden indiziert sein. Weitere Ablesungen werden nach 72 und gegebenenfalls 144 Stunden vorgenommen. Für einen allergischen Reaktionstyp sprechen helles Erythem, Papel, Vesikel und Infiltration mit eher unscharfer Begrenzung, langsamer Entwicklung und längerer Persistenz in Unterscheidung zu irritativ-toxischen Ekzemen. Letztere weisen oft lokalisierte, scharf begrenzte Läsionen mit Seifeneffekten, Blasen oder Nekrosen auf. Die Symptomatik ist jedoch schneller rückläufig als bei allergischen Kontaktekzemen [4].

1.3.9. Provokationstestung

Provokationstests gelten bei unklaren Vorbefunden als Goldstandard in der Abklärung von allergischen Arzneimittelreaktionen [5]. Das Prinzip der Testung beruht auf der

Verabreichung der Substanz auf dieselbe Weise, wie sie die Unverträglichkeit ausgelöst hat [6, 8]. Somit können Allergenprozessierung und Metabolisierung miteinbezogen werden, wie es bei Prick-Test oder ICT nicht in vollem Maße möglich ist [8].

Die Provokationstestung befindet sich jedoch in einem ethischen Graubereich, wobei der Erkenntnisgewinn das Risiko überwiegen soll und der Patient über die Risiken aufgeklärt werden muss [5, 6]. So findet der Provokationstest vor allem Anwendung bei essenziellen Medikamentengruppen, deren Gebrauch nicht vermieden werden kann [6]. Bei Antibiotikaallergien beispielsweise gilt allein die Möglichkeit einer erneuten Indikation zur Antibiotikaeinnahme in der Zukunft als Argument für die Durchführung eines Provokationstests [4]. Auch irrtümlich als allergisch verkannte vasovagale Reaktionen auf Lokalanästhetika oder generell nicht vorhandene oder ausreichend validierte Testmodalitäten zum Beispiel bei Unverträglichkeit auf Acetylsalicylsäure stellen die Indikation zur Provokationstestung, wenn der Nutzen das Risiko übersteigt. Als letztes stellt sich die Indikation auch für den Nachweis eines verträglichen Ausweichpräparates [8]. Als Kontraindikation zur Provokationstestung gelten Schwangerschaft, schwer kontrollierbare stattgehabte Arzneimittelreaktionen wie die toxische epidermale Nekrolyse, Patienten mit schweren Leber- oder Nierenfunktionseinschränkungen und die Testung von „Lifestyle-Präparaten“, die keine wesentliche therapeutische Rolle spielen [6, 8]. Als Voraussetzung gelten (wenn vorhanden) negative Labor- und Hauttests, abgeheilte Exantheme und ausreichend vorhandene Notfallausrüstung mit geschultem Personal. Wie auch beim Prick-Test gilt hier das zeitige Pausieren von H1-Blockern, Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva [8]. Die Dosierung wird durch die Anamnese bestimmt und erfolgt schrittweise bis zum Erreichen der jeweiligen Tagesdosis [4, 5]. Bei bestehender Möglichkeit für eine stattgehabte psycho-vegetative Reaktion wird eine Placebo-kontrollierte Testung empfohlen. Auch der Provokationstest weist seine Einschränkungen auf. So entstehen bestimmte Arzneimittelreaktionen nur Infekt-getriggert oder durch Interaktionen mit anderen Medikamenten [8]. Ein unauffälliger Provokationstest kann somit nicht endgültig eine stattgehabte allergische Reaktion ausschließen, der negative prädiktive Wert liegt jedoch bei >95% [6].

1.4. Therapiemöglichkeiten

Generell gilt für die Therapie von Allergien immer ein individuelles Herangehen, orientiert an der Symptomatik. Wichtige Standpfeiler der Therapie bilden Antihistaminika (H1-Blocker, H2-Blocker) und Glukokortikoide. Bei der Notfalltherapie von Anaphylaxien ist die Anwendung von Adrenalin von essenzieller Bedeutung. Als einzig kausale Therapieoption gilt die Immuntherapie, die sowohl sublingual als auch subkutan erfolgen kann. Diese steht bei Bienen- und Wespengiftallergien als auch bei allergischer Rhinitis mit Asthma zur Verfügung. Bei allen anderen Allergieformen gilt die konsequente Vermeidung des Allergenkontaktes. Des Weiteren sollte ein Allergiepass ausgestellt und, wenn indiziert, ein Notfallset verschrieben werden [4, 5].

1.4.1. Antihistaminika

Orale H1-Antihistaminika werden bei IgE-induzierten Allergien eingesetzt und wirken als inverse Agonisten am H1-Rezeptor. Das bedeutet, dass sie entgegengesetzt zur Histaminwirkung die Balance zwischen aktiver und inaktiver Rezeptorkonfiguration zugunsten der inaktiven Konfiguration verschieben. Orale H1-Antihistaminika der ersten Generation wirken zusätzlich anticholinerg und haben sedierende Eigenschaften, da sie auf Grund ihrer partiellen Lipophilie über die Blut-Hirn-Schranke gelangen können. Zu wichtigen Vertretern zählen zum Beispiel Dimetinden oder Diphenhydramin. H1-Antihistaminika der zweiten Generation wirken nicht oder nur gering sedierend auf Grund der relativen Lipophobie. Zu wichtigen Vertretern zählen u.a. Cetirizin, Levocetirizin, Loratadin, Desloratadin, Azelastin und Fexofenadin. Der Wirkeintritt ist etwa 30 Minuten bis zwei Stunden nach oraler Gabe festzustellen, die Wirkdauer liegt in etwa bei 24 Stunden. Sie führen zur Hemmung bestimmter Histaminwirkungen wie Pruritus, Vasodilatation und Ödembildung und sind im Vergleich zur 1. Generation nebenwirkungsarm. Lediglich die Wechselwirkung bestimmter CYP3A4-Inhibitoren kann die Wirkungsspiegel bestimmter Antihistaminika kritisch erhöhen [4].

1.4.2. Glukokortikoide

Glukokortikoide können topisch, nasal, oral und intravenös verabreicht werden und spielen bei sämtlichen allergischen Erkrankungen eine wesentliche Rolle. Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Triamcinolon, Betamethason und Dexamethason zählen zu den synthetischen Glukokortikoiden und unterscheiden sich anhand ihrer Wirkstärke. Glukokortikoide weisen vielseitige Wirkmechanismen auf, die bei Entzündungszellen,

Endothelzellen, Epithelzellen und Bindegewebszellen eine antiphlogistische Wirkung erzielen. Es folgt eine Reduktion des Entzündungsprozesses, eine verminderte Gefäßpermeabilität und eine verringerte Zellproliferation. Von hämatologischer Seite kann bei systemischer Wirkung die Reduktion der Lymphozytenzahl und eine verminderte T- und B-Zell-Aktivität beobachtet werden. Im Labor ist eine Erhöhung der Leukozyten, Thrombozyten und Erythrozyten typisch. Des Weiteren weisen Glukokortikoide metabolische Wirkungen auf, die zur Glukoneogenese, Hyperlipidämie und Fettumverteilung führen. Auch ein mineralokortikoider Effekt in der Niere wird beobachtet. Diese pleiotropen Wirkmechanismen bringen jedoch auch eine Vielzahl an Nebenwirkungen mit sich. So führen sie bei langer Anwendung hoher Dosierungen zur Suppression der Nebennierenrinde, einem iatrogenem Cushing-Syndrom, Wachstumsstörungen und Diabetes mellitus. Weiters fördern Glukokortikoide die Entstehung von Osteoporose und führen zur Muskelatrophie. Sie vermitteln aber auch unerwünschte immunologische Effekte, wie eine verminderte IgG-Produktion, welche mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen einhergeht. Als weitere Nebenwirkungen gelten Glaukom, Katarakt, arterielle Hypertonie, gastrointestinale Ulzera vor allem in Kombination mit NSAR, endokrines Psychosyndrom und Striae distensae. Bei längerer topischer Anwendung finden sich typischerweise Hautatrophie und Teleangiektasien. Je nach Dosis und Dauer der Verabreichung müssen Glukokortikoide ausgeschlichen werden, um einer akuten Nebenniereninsuffizienz vorzubeugen [4].

1.4.3. Adrenalin

Adrenalin spielt in der Notfalltherapie anaphylaktischer Reaktionen eine wesentliche Rolle. Durch die sympathomimetische Wirkung mit peripherer Vasokonstriktion, Bronchodilatation, und Inotropie wirkt Adrenalin dem anaphylaktischen Schock entgegen. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 2,5 Stunden bei intravenöser Verabreichung. In der Notfalltherapie wird Adrenalin zumeist intramuskulär verabreicht, bei Bronchospasmen zeigt die Inhalation entsprechende Wirksamkeit. Nebenwirkungen von Adrenalin sind Tremor, Unruhe und Angst. Bei zu schneller intravenöser Injektion kann es zu ventrikulärer Arrhythmie, Myokardischämie und intrakranieller Hämorrhagie kommen [4].

Weitere bei allergischen Krankheiten verwendete Medikamente stellen unter anderen β -Rezeptoragonisten, Parasympatholytika und Leukotrienantagonisten (Montelukast) dar. Auch die zielgerichtete Therapie hat an Stellenwert deutlich zugenommen, wie zum Beispiel

die Therapie mit monoklonalen Antikörpern beim Asthma bronchiale (Omalizumab, Mepolizumab) oder der atopischen Dermatitis (Dupilumab).

1.5. Allergische Reaktionen auf Heparine

1.5.1. Vorbemerkungen

Heparine sind direkt wirkende Antikoagulanzen, die im klinischen Alltag sowohl zur prophylaktischen als auch therapeutischen Antikoagulation sehr häufig eingesetzt werden.

Zu Heparinen werden neben dem körpereigenen Heparin unfractionierte Heparine (UFH) und niedermolekulare Heparine (NMH) gezählt. UFH sind polyanionische Polysaccharide, gehören zu den Mucopolysacchariden und weisen ein Molekulargewicht von 12 kDa im Median auf. NMH entstehen bei partieller Depolymerisation von UFH, und weisen ein deutlich geringeres Molekulargewicht auf (~4,5 kDa) [11]. Zu den NMH zählen Wirkstoffe wie Enoxaparin, Dalteparin, Nadroparin, Reviparin, Bemiparin und Certoparin [11, 12]. Indiziert sind Heparine zur Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Ereignisse, bei Myokardinfarkt und wegen des frühen Wirkeintritts zum „Bridging“ bei langfristiger Antikoagulation. Die Wirkung von UFH muss mittels Messung von aPTT überprüft werden, wohingegen die Wirkung von NMH nur bei eingeschränkter Nierenfunktion mittels Anti-Xa-Aktivität überprüft werden soll, um Blutungen zu vermeiden [12].

Die gerinnungshemmende Wirkung entsteht durch die Bindung an Antithrombin, wodurch dieses eine Konformationsänderung erfährt und dadurch die Hemmung von Thrombin (Faktor IIa) und Faktor Xa (Stuart-Prower-Faktor) um mehr als das Tausendfache beschleunigt wird. Die Blutgerinnung wird somit unterbunden [12]. Entscheidend für die Wirksamkeit der Heparine ist die negative Ladung, die durch zahlreiche Schwefelsäure-Gruppen erzeugt wird. Diese werden durch die Zugabe von Protaminhydrochlorid neutralisiert, wodurch Heparin die gerinnungshemmende Eigenschaft verliert. Protamine sind stark basische Peptide, gewonnen aus Lachssperma [13]. Die vielen Sulfat-Gruppen der Heparine verhindern des Weiteren die Resorption bei oraler oder transdermaler Verabreichung und machen die subkutane oder intravenöse Applikation notwendig [12].

UFH und NMH unterscheiden sich nicht nur anhand ihres Molekulargewichtes. UFH beispielsweise hemmt Thrombin und Faktor Xa zu gleichen Teilen, wohingegen NMH Faktor Xa mit dem Verhältnis 8:1 deutlich häufiger hemmt als Thrombin [4].

Auch die Bioverfügbarkeit beider Heparin-Gruppen bei subkutaner Injektion ist unterschiedlich. UFH weist hier eine Bioverfügbarkeit von 30% auf, mit einer Halbwertszeit (HWZ) von ein bis zwei Stunden. NMH weisen bei subkutaner Injektion eine Bioverfügbarkeit von über 90 % mit einer HWZ von 4 Stunden auf. Die Elimination beider Stoffe erfolgt metabolisch, wobei NMH vermehrt renal ausgeschieden werden und somit eine Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörungen indiziert ist [12].

1.5.2. Reaktionstypen bei Heparinallergie

Im Gegensatz zur Häufigkeit der Anwendung sind Heparinallergien selten und äußern sich zumeist in ekzematösen Lokalreaktionen, wohingegen Soforttypreaktionen und Anaphylaxien als äußerst selten beschrieben werden [4, 14]. Aber auch das simultane Auftreten von Typ-I- und Typ-IV-Reaktionen bei ein und derselben Person ist nicht ausgeschlossen. Die wohl bekannteste Unverträglichkeitsreaktion auf Heparine im Sinne einer Typ II-Allergie stellt die heparininduzierte Thrombozytopenie dar, die jedoch seit Einführung niedermolekularer Heparine deutlich an Häufigkeit verloren hat [4, 11].

Der genaue Pathomechanismus wie auch das auslösende Allergen bei Heparinallergien sind noch nicht nachgewiesen. Die stark negative Ladung der Heparine dürfte jedoch eine wesentliche Rolle bei der Bindung an humane Proteine spielen [13].

1.5.2.1. Heparin induzierte Thrombozytopenien (HIT)

Heparin induzierte Thrombozytopenien wurden früher in Typ I- (leichte Form, unspezifische Thrombozytenaggregation) und Typ II-Reaktionen (schwere Form, Typ-II-Allergie) unterteilt. Aufgrund der unterschiedlichen Pathogenese ist die Bezeichnung mittels Typen irreführend und tritt zunehmend in den Hintergrund. Die Typ I-Reaktion wird heutzutage als heparinassoziierte Thrombozytopenie bezeichnet und tritt in der Regel in den ersten fünf Tagen der Therapie mit UFH auf. Es handelt sich um eine unspezifische Thrombozytenaggregation mit einem Thrombozytenabfall von bis zu 30% (meist noch $>100\,000/\mu\text{l}$) mit nachfolgender Besserung, die auch trotz Fortsetzens der Therapie eintritt. Typ II-Reaktionen, oder auch „immunologisch bedingte heparininduzierte Thrombozytopenien“ entstehen durch eine Komplexbildung von Heparin und Plättchenfaktor 4 (PF4). Gegen diesen Komplex sind IgG-Antikörper gerichtet, welche wiederum an Thrombozyten binden und diese zur Aggregation und Aktivierung anregen. Dies kann bis zur Verbrauchskoagulopathie mit lebensbedrohlichen thromboembolischen

Ereignissen führen. Die Thrombozytopenie entwickelt sich bei Erstexposition nach sechs bis zehn Tagen und führt zu einem Thrombozytenabfall auf unter 50% [13]. Die HIT Typ II tritt mit einer Häufigkeit von 2,6% bei UFH und mit 0,2% bei NMH auf [12]. Symptomatisch äußert sich die HIT mittels thromboembolischer Komplikationen trotz Heparintherapie und Heparin-Hautnekrosen. Letztere sind 5-10 cm große, rundliche hämorrhagische Infarzierungen der Dermis, die häufig an den Einstichstellen lokalisiert sind, aber auch unabhängig davon vorkommen können. Selten werden Allgemeinsymptome wie Fieber, Tachykardie oder Dyspnoe schon wenige Minuten nach einer intravenösen Heparintherapie beobachtet [4].

Die Diagnostik von HIT erfolgt mittels Laborkontrollen der Thrombozytenzahlen und IgG-Heparin-PF4 ELISA. Die Durchführung von Hauttests ist kontraindiziert. Als Therapiemaßnahme gilt das sofortige Absetzen der Heparintherapie und die Umstellung der Antikoagulation auf Lepirudin, Argatroban oder Bivalirudin [4]. Das synthetische Pentasaccharid Fondaparinux wird ebenfalls für die weitere Antikoagulation bei eingetretener HIT empfohlen, da es keine Interaktion mit PF4 aufweist [11].

1.5.2.2. Spättypreaktionen (Typ IV)

Allergische Ekzemplaques entstehen T-Zell-vermittelt durch subkutane Injektion im Rahmen einer allergischen Typ-IV-Reaktion. Zumeist entstehen an der Einstichstelle Pruritus, Erythem und Ekzem. Bei Erstexposition tritt frühestens am siebten Behandlungstag die Lokalreaktion auf, bei Zweitexposition ist sie ab wenigen Stunden bis maximal zwei Tagen zu beobachten [4, 13]. In bestimmten Fällen kann das Ekzem streuen und in generalisierter Form auftreten, wobei die primäre Lokalisation an der Einstichstelle nicht immer erkennbar sein muss. Zwischen UFH und NMH besteht auf Grund der molekularen Ähnlichkeit eine enorme Kreuzreaktivität (~100%), die das Ausweichen auf andere Heparine nicht ermöglicht. Auch Heparinoide weisen eine Kreuzreaktivität von 20% auf [4, 13]. Neue orale Antikoagulanzen haben mit kleinmolekularen Verbindungen oder Peptidstrukturen einen völlig unterschiedlichen Aufbau. Hier wurden bisweilen keine Kreuzreaktionen beobachtet. Heparinekzemplaques sollten differenzialdiagnostisch von Heparinhautnekrosen, Hämatomen und Kontaktekzemen auf verwendete Desinfektionsmittel abgegrenzt werden [4]. Als Risikofaktoren gelten weibliches Geschlecht, Adipositas und eine längerfristige Heparin-Anwendung. Hormonelle Faktoren, längerer Verbleib in subkutanem Fettgewebe und ein Zusammenhang mit der Freisetzung

der Lipopolysaccharid-Lipase durch Heparine werden als Erklärung für den Geschlechterunterschied genannt [15].

1.5.2.3. Allergische Soforttypreaktionen/Anaphylaxien (Typ I)

Allergische Soforttypreaktionen auf Heparine haben in ihrer Häufigkeit stark abgenommen, da früher verabreichte Präparate mit tierischen Proteinen verunreinigt waren [13]. Weiters wurden im Jahr 2008 einige Studien veröffentlicht, die vermehrte anaphylaktoide Reaktionen auf Heparine in den USA und Deutschland feststellten, die auf übersulfatiertes Chondroitinsulfat (OSCS) im Heparin zurückzuführen waren [16, 17]. OSCS aktivieren einerseits das Kinin-Kallikrein-System, was die Bildung von Bradykinin (Vasodilatation) zur Folge hat, und andererseits werden zusätzlich die Komplementfaktoren C3a und C5a aktiviert, die als Anaphylatoxine zur Histaminfreisetzung führen [17, 18].

Die Qualität der Präparate hat in den letzten Jahren jedoch stark zugenommen. Trotzdem werden noch in seltenen Fällen allergische Soforttypreaktionen beschrieben. Diese treten bei subkutanen Injektionen innerhalb weniger Minuten bis Stunden auf. Meist beginnen sie mit lokalen Erythemen und Urticae mit potenzieller Ausweitung auf das Symptomspektrum anaphylaktischer Reaktionen. Bei intravenöser Heparinverabreichung können innerhalb weniger Minuten eine generalisierte Urtikaria, Angioödeme oder systemische Anaphylaxiesymptome auftreten [4]. Wie auch bei Typ-IV-Reaktionen ist hier von einer Kreuzreaktivität zu anderen NMH auszugehen.

1.5.2.4. Diagnostische Methoden bei Heparinallergien

Generell wird bei Arzneimittelreaktionen eine diagnostische Abklärung innerhalb von vier Wochen bis zu sechs Monaten nach Abklingen der Symptomatik empfohlen [6]. Bei Heparinallergien vom Typ-I oder -IV spielen Labortests praktisch keine Rolle. Spezifische IgE-Untersuchungen stehen nicht zur Verfügung, und weder BAT noch LTT sind für klinische Fragestellungen ausreichend valide, da sowohl Sensitivität als auch Spezifität bisher unklar sind. Dem gegenüber haben Hauttests wie Prick- und Intrakutantest bei allergischen Ekzemreaktionen einen wichtigen diagnostischen Stellenwert. Hier liegen sowohl Spezifität als auch Sensitivität bei >95%. Da es sich bei Ekzemreaktionen um Spättypreaktionen handelt, ist beispielsweise beim ICT eine Ablesung an den Tagen zwei bis vier indiziert [4, 10]. Die Hauttests sollten innerhalb eines Jahres nach der letzten Allergenexposition mit klinischer Symptomatik erfolgen, da Sensibilisierung und Reagibilität mit der Zeit abnehmen [4]. Beim Prick-Test kann die unverdünnte (1:1)

Heparin-Lösung angewandt werden. Jedoch zeigt eine Studie von Anders et al. auch positive Testergebnisse im Prick-Test mit Verdünnungsreihen von Enoxaparin von bis zu 1:10.000 [1]. Beim ICT ist die 1:10 Verdünnung indiziert, um irritative Reaktionen zu vermeiden [6]. Bei Verwendung unverdünnter Lösungen können im ICT aufgrund einer unspezifischen Histaminliberation Rötung und Quaddelbildung auftreten [13]. Wegen häufig irritativer Reaktionen ist die Spezifität von Prick und ICT bei der Diagnostik IgE-vermittelter Soforttypreaktionen wesentlich geringer und liegt bei unter 50%. [4].

Bei negativen Prick- oder Intrakutantestungen erfolgt in weiterer Folge eine Provokationstestung mittels subkutan injizierter Heparine. Hierbei werden Heparine in therapeutischer Dosis in die Bauchhaut injiziert. Die Patientin/der Patient wird daraufhin mindestens eine Stunde lang nachbeobachtet und anschließend aufgefordert, bei einer auftretenden Hautveränderung erneut vorstellig zu werden. Es gilt jedoch zu beachten, dass Nebenwirkungen und Anwendungsbeschränkungen bei jeder Art von Provokationstestung einen limitierenden Faktor darstellen. Wird die Diagnose einer allergischen Ekzemreaktion nach subkutaner Injektion niedermolekularer Heparine gestellt, besteht in der Regel keine Gefahr für das Auftreten allergischer Reaktionen nach intravenöser Verabreichung von unfraktioniertem Heparin. Dieses Phänomen wurzelt auf dem Boden einer unterschiedlichen Metabolisierung und Antigenprozessierung und wird als Kompartmentallergie bezeichnet. Deswegen kann im Rahmen der Provokationstestung auch die intravenöse Heparinverträglichkeit überprüft werden, wobei jedoch im Fall eines zu geringen zeitlichen Abstands zur ursprünglichen Reaktion oder Hauttestung ein Wiederaufflammen alter Läsionen möglich ist [4].

Wird nun eine Heparinallergie diagnostiziert, ist auch darauf hinzuweisen, dass von einer Kreuzreaktivität mit anderen Heparinen und Heparinoiden wie Danaparoid auszugehen ist [4]. Die Guidelines der „European Society of Contact Dermatitis“ empfehlen deswegen immer auch die Testung von pharmakologisch und chemisch verwandten Arzneimitteln mittels ECT, Prick-Test oder ICT, um auf mögliche Kreuzreaktionen zu schließen beziehungsweise um Ausweichpräparate zu finden [10]. Das Heparinoid Fondaparinux, ein selektiver Faktor Xa-Inhibitor, zeigt in vielen Fällen eine gute Verträglichkeit [2, 19].

1.5.3. Heparinoide

Als Heparin-ähnliche Substanzen gelten Danaparoid und Fondaparinux. Beide entfalten die Wirkung anhand der Antithrombin-vermittelten Hemmung des Faktors Xa. Danaparoid ist ein Gemisch sulfatierter Glykosaminoglykane und Fondaparinux ein synthetisch

hergestelltes Pentasaccharid. Die Verabreichungsform ist parenteral [12] Fondaparinux wird bei HIT als Ausweichpräparat empfohlen, jedoch wurden auch hier seltene Fälle von Fondaparinux induzierter HIT beschrieben [20].

1.5.4. Hirudin-Analoga

Hirudin findet sich im Speichel des Blutegels und hemmt die Blutgerinnung. Seine synthetisch hergestellten Analoga sind direkte Thrombininhibitoren, die kompetitiv an das katalytische Zentrum und die Substraterkennungsdomäne der Protease binden. Wirkstoffe sind Dabigatran (NOAK), Argatroban und Hirudinpeptide wie Lepirudin und Bivalirudin [12]. Hirudinpeptide können in seltenen Fällen anaphylaktische Reaktionen auslösen [4, 13].

2. Material und Methoden

Die Zielsetzung dieser Diplomarbeit ist die Erstellung eines wissenschaftlichen Updates zur Soforttypallergie auf niedermolekulare Heparine. Um dies zu erreichen, wurden neben einer umfassenden Einleitung in die Thematik vier prototypische Fälle aus dem klinischen Bereich beschrieben sowie eine umfassende Literaturrecherche weiterer publizierter Fälle allergischer Soforttypreaktionen auf NMH durchgeführt.

Die Fälle wurden aus den Befunden der Allergieambulanz und der allergologischen Teststation der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie in Graz ermittelt. Sie stammen aus dem Zeitraum 01.01.2004 bis 01.04.2020 und wurden retrospektiv aufgearbeitet. Als Einschlusskriterium galt die stattgehabte allergische Soforttypreaktion auf NMH. Mittels deskriptiver Statistik wurden die aus Befunden erhobenen Daten wie Alter, Geschlecht, Grad der Anaphylaxie, suspiziertes Arzneimittel, Symptome und Testergebnisse gesammelt und verglichen. Des Weiteren wurde das individuelle Procedere und die vergangene Krankengeschichte aus den allergologischen Befunden zur Erstellung der Fallberichte genutzt.

Die Literaturrecherche, die den Zeitraum 1995 bis 2020 abdeckt, erfolgte vorwiegend innerhalb der Datenbanken PubMed, Ovid und Embase.

Es wurde eine MeSH-Term Suche mit den Begriffen "Hypersensitivity, Immediate"[Mesh] AND "Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh] AND "Case" und "Anaphylaxis"[Mesh] AND "Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh]) AND "Case Reports" [Publication Type] durchgeführt. Weiters erfolgte eine Freitextsuche mit Begriffen wie „immediate type hypersensitivity“, „heparins“, „case report“.

Auch wurden die Referenzlisten der passenden Publikationen in die Literaturrecherche miteinbezogen. Die meisten Volltexte waren frei zugänglich oder über die Universitätsbibliothek der Medizinischen Universität Graz erhältlich. Relevante Publikationen aus dem englischsprachigen, teilweise auch deutschen Bereich wurden für diese Arbeit ausgewählt - mit Bevorzugung jener Artikel, die in namhaften medizinischen Journalen publiziert wurden.

Im Anschluss wurden die aufgearbeiteten klinischen und die bereits publizierten Fälle hinsichtlich Klinik, Testmodalitäten und Ergebnissen verglichen.

3. Ergebnisse

3.1. Fall 1

Beim ersten Fall handelt es sich um eine 49-jährige Patientin, die im Jahr 2010 zur tagesklinischen Testung auf Unverträglichkeit von Lovenox® (Enoxaparin) vorstellig wird. Die Patientin hatte sich etwa fünf Monate zuvor vor einem Langstreckenflug Lovenox® 40mg subkutan injiziert, woraufhin nach 15 Minuten Unterlidödeme, Konjunktivitis, Übelkeit, Harn- und Stuhldrang und ein präkollaptisches Beschwerdebild auftraten. Anamnestisch geht hervor, dass der Patientin bereits einmal im Jahr 1991 im Rahmen einer Sectio für die Dauer von zehn Tagen Lovenox® verabreicht worden war.

Bei der Erstvorstellung erfolgte ein Prick-Test mit Lovenox® 40 mg 1:1, welcher sich als negativ erwies. Im Anschluss folgte ein subkutaner Provokationstest mit einer Kumulativdosis von 15 mg und einer Maximaldosis von 10 mg. Dreißig Minuten nach Verabreichung von 10 mg Lovenox® s.c. zeigten sich beidseitige Lidödeme mit Juckreiz. Die Konjunktiven waren unauffällig und die Patientin war kreislaufstabil. Weitere zwei Stunden später entwickelte die Patientin eine heisere, belegte Stimme ohne Dyspnoe. Durch die Provokationstestung bestätigte sich somit eine anaphylaktische Reaktion zweiten Grades im Sinne einer Soforttypallergie auf Lovenox®. Nach einer dreistündigen Nachbeobachtungszeit konnte die Patientin anschließend nach Hause entlassen werden.

Die Patientin wurde einen Monat später zur Testung von Ausweichsubstanzen tagesklinisch einbestellt. Es wurden Prick-Tests und Intrakutantests mit UFH, NMH und Heparinoiden durchgeführt, die allesamt negativ ausfielen (vgl. Tabelle 2). Subkutane Provokationstestungen mit den Heparinoiden Orgaran® (Danaparoid) und Arixtra® (Fondaparinux) verliefen negativ, weshalb jene Präparate als Ausweichsubstanzen freigegeben wurden.

Im Rahmen einer weiteren Vorstellung wurde die Verträglichkeit von UFH mittels intravenöser Provokation getestet. Nach Kontrolle von Blutbild und Gerinnungsparametern konnte die intravenöse Provokation mit Heparin immuno® (Natrium-Heparin) ohne Komplikationen durchgeführt und die Verträglichkeit von intravenös applizierten unfraktionierten Heparinen bestätigt werden.

Präparat	Prick-Test 1:1	Intrakutantest 1:1	Provokation s.c.	Provokation i.v.
Lovenox® (Enoxaparin) 40 mg	negativ	negativ	positiv (15 mg)	n.d.
Heparin immuno® (Na-Heparin) 5000 IE	negativ	negativ	n.d.	negativ
Fragmin® (Dalteparin) 5000 IE	negativ	negativ	n.d.	n.d.
Ivor® (Bemiparin) 2500 IE	negativ	negativ	n.d.	n.d.
Orgaran® (Danaparoid) 750 IE/0,6 ml	negativ	negativ	negativ (2x0,3 ml)	n.d.
Arixtra® (Fondaparinux) 2,5 mg	negativ	negativ	negativ (1x0,25 ml)	n.d.

Tabelle 2 - Testergebnisse Fall 1

3.2. Fall 2

Im Jahr 2012 wurde die damals 37-jährige Patientin zur stationären Testung auf Verträglichkeit von nichtsteroidalen Antirheumatika und niedermolekularen Heparinen vorgestellt. Anamnestisch bestanden multiple Medikamentenunverträglichkeiten. So berichtete sie beispielsweise von einem Arzneimittelexanthem nach der Einnahme von Ciprofloxacin® (Ciprofloxacin). Eine ausgeprägte Angioödemsymptomatik mit Lippen- und Zungenschwellung gefolgt von laryngealer Dyspnoe sei nach einer oralen Einnahme von Aspirin® (Acetylsalicylsäure) aufgetreten. Bei der Einnahme von Clarithromycin® (Clarithromycin) sei ebenfalls ein generalisiertes makulöses Exanthem aufgetreten.

Weiters trat im Jahr 2010 etwa acht Stunden nach der Verabreichung von Fragmin® (Dalteparin) eine Angioödemsymptomatik im Gesicht auf. Daraufhin wurde auf Lovenox® (Enoxaparin) und in der Folge Orgaran® (Danaparoid) umgestellt und beide Präparate wären gut vertragen worden. Jedoch erhielt die Patientin im Folgejahr postoperativ nach der Gabe von Lovenox® s.c., Cefuroxim® (Cefuroxim) i.v. und Neodolpasse® (Diclofenac, Orphenadrin) i.v. eine Rötung am ganzen Körper mit zusätzlich auftretendem Fieber. Nichtsteroidale Antirheumatika wie Xefo® (Lornoxicam) und Mexalen® (Paracetamol) wurden danach eingenommen und gut vertragen.

Bei einem Gesamt-IgE von 205 kU/l war das spezifische IgE auf Phenazon, wie auch das spezifische IgE auf Penicillin G und Penicillin V, Ampicillin, Amoxicillin, Cefaclor und Penicillin MDM negativ. Der in den Vorbefunden erhobene Tryptasewert (zum Ausschluss einer Mastozytose) ergab 3,4 µg/l und lag somit im Normbereich.

Am ersten Tag des stationären Aufenthalts erfolgte eine orale Provokationstestung mit Movalis® (Meloxicam). Diese erwies sich als unauffällig.

Am Folgetag wurde, nach einer negativen Sofortablesung des Prick-Tests mit Fragmin®, eine subkutane placebokontrollierte Provokationstestung mit einer Gesamtdosis von 6250 IE Fragmin® und einer Höchstdosis von 5000 IE durchgeführt. Ungefähr drei Stunden nach Verabreichung der Höchstdosis trat ein überwiegend an Rumpf und Hals befindliches generalisiertes urtikarielles Exanthem auf. Zusätzlich entwickelte sich eine Angioödemsymptomatik mit vorwiegender Lippenschwellung. Etwa neun Stunden nach der Testung traten zusätzlich Atemnot, Übelkeit und Schwindel sowie ein Blutdruckabfall auf. Die Symptomatik zeigte jeweils eine Besserung nach Verabreichung von Fenistil® (Dimetinden) i.v. beziehungsweise, im Fall der anaphylaktischen Reaktion zweiten Grades, Solu-Dacortin® (Prednisolon) 250 mg i.v. und einer weiteren Ampulle Fenistil® 4mg i.v.

Aufgrund der antiallergischen Therapie konnten weitere Testungen erst drei Tage später erfolgen. Hier wurden sämtliche niedermolekulare Heparine 1:1 sowohl mittels Prick- als auch Intrakutantestung getestet (vgl. Tabelle 3). Die Positivkontrolle mit Histamin im Prick-Test entfiel positiv.

Präparat	Prick-Test 1:1	Intrakutantest 1:1	Provokation s.c.
Lovenox® (Enoxaparin)	negativ	negativ	n.d.
Sandoparin® (Certoparin)	negativ	negativ	n.d.
Fragmin® (Dalteparin)	negativ	irritativ	positiv (5000 IE)
Ivor® (Bemiparin)	negativ	irritativ	n.d.
Orgaran®(Danaparoid)	negativ	negativ	n.d.
Arixtra®(Fondaparinux)	negativ	negativ	n.d.
Fraxiparin® (Nadroparin)	negativ	irritativ	n.d.

Tabelle 3 - Testergebnisse Fall 2

Die Pricktestungen erwiesen sich allesamt als negativ. Beim ICT zeigten sich lediglich irritative Reaktionen nach Fraxiparin® (Nadroparin) und Ivor® (Bemiparin), und auch an der Injektionsstelle von Fragmin® zeigte sich nur ein leichtes Erythem ohne Juckreiz und Quaddelbildung.

Weitere subkutane Provokationstestungen auf Verträglichkeit von Ausweichsubstanzen unter den NMH oder Heparinoiden, neben dem anamnestic verträglichen Orgaran®, wurden von der Patientin vorerst abgelehnt.

Die Patientin wies zum damaligen Zeitpunkt eine Körpergröße von 178 cm und ein Gewicht von 73 Kilogramm auf.

3.3. Fall 3

Der dritte Fall handelt von einer 46-jährigen Patientin, welche tagesstationär zur Testung auf Verträglichkeit von NMH aufgenommen wurde. In der Vorgeschichte zeigten sich mehrere allergische Reaktionen, zumeist in Form eines Angioödems. So sei bei der Patientin eine Stunde nach der Einnahme von Aspro® (Acetylsalicylsäure) im Rahmen eines Infekts eine deutliche Gesichtsschwellung aufgetreten. Nach einer Einnahme von Ciproxin® (Ciprofloxacin) im Rahmen eines Harnwegsinfektes sei eine Schwellung des Zungengrundes mit laryngealer Dyspnoe, oralem und nasalem Juckreiz sowie geschwollenen Augenlidern aufgetreten. Dieselbe Symptomatik sei kurz nach der Einnahme einer Tantum Verde® (Benzydaminhydrochlorid) Lutschtablette aufgetreten.

Im Jahr 2017 erhielt die Patientin Lovenox® (Enoxaparin) subkutan, wobei sich am dritten Therapietag etwa 1½ Stunden nach Verabreichung Gesichtsschwellung, Zungenschwellung und laryngeale Dyspnoe entwickelten. Nach Verabreichung von L-Adrenalin, Fenistil® (Dimetinden), Ulsal® (Ranitidin) und Solu-Dacortin® (Prednisolon) besserte sich die Symptomatik kurzzeitig, um nach 1 ½ Stunden erneut aufzutreten. Nach Einweisung in ein peripheres Krankenhaus und erneuter Therapie besserte sich die Symptomatik rasch. Eine Woche danach wurde eine Kreuzbandoperation durchgeführt, und es wurden am selben Tag Xarelto® (Rivaroxaban) und Ulsal® (Ranitidin) eingenommen. Zehn Minuten nach der Einnahme letzterer Präparate erfolgte eine rhinokonjunktivale Symptomatik, wiederum begleitet von Zungenschwellung.

In einer externen Allergieambulanz wurden einen Monat später Prick-Tests mit NSAR, Penicillinen und Lovenox®, Ciprofloxacin und Ranitidin durchgeführt, die sich im Testareal allesamt als negativ erwiesen. Jedoch entwickelte sich zwei Stunden nach der Testung eine erneute Angioödem-Symptomatik mit Schwellung der Mund- und Nasenschleimhaut. Die dort abgenommenen Laborbefunde ergaben einen Tryptasewert von 4,9 µg/L und ein Gesamt-IgE von 103 kU/L.

Im Rahmen der Erstvorstellung Anfang 2020 an der allergologischen Abteilung der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie in Graz wurde nach vorhergehendem Prick-Test und ICT mit Lovenox® nach negativer Sofortablesung eine placebokontrollierte subkutane Provokationstestung mit Lovenox® durchgeführt, wobei die Patientin jeweils etwa 30 Minuten nach Einzeldosen (0,1ml und 0,3ml) mit verstopfter Nase, Halsenge und Parästhesien im Bereich der Ohren und Schläfen reagierte. Die Patientin wurde initial mittels Monitorings überwacht und konnte nach einer 3-stündigen Nachbeobachtungszeit in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden.

Im Zuge eines erneuten Aufenthalts zur Austestung eines Ausweichpräparates wurden Prick- und Intrakutantestungen (beide in 1:1 Verdünnung) mit Lovenox®, Fragmin® (Dalteparin) und Arixtra® (Fondaparinux) durchgeführt. Sämtliche Pricktestungen verliefen negativ. Im Rahmen der Intrakutantestung erwies sich Dalteparin als deutlich positiv und Enoxaparin als fraglich positiv. Fondaparinux verblieb negativ. Es wurde deshalb im Anschluss eine placebokontrollierte subkutane Provokationstestung mit Arixtra® mit einer Gesamtdosis von 0,5 ml und einer Höchstdosis von 0,4ml durchgeführt. Diese verlief negativ und die Patientin konnte nach einer 2 ½ stündigen Nachbeobachtungsphase nach Hause entlassen werden. Die relevanten Befunde stehen in Tabelle Nummer 4 zusammengefasst.

Präparat	Prick-Test 1:1	Intrakutantest 1:1	Provokation s.c.
Lovenox® (Enoxaparin)	negativ	frgl. positiv	positiv vom 18.2.2020
Fragmin® (Dalteparin)	negativ	positiv	n.d.
Arixtra®(Fondaparinux)	negativ	negativ	negativ

Tabelle 4 - Testergebnisse Fall 3

Arixtra® wurde somit als Ausweichpräparat im Bereich der NMH bestätigt und entsprechend in den Allergiepass eingetragen werden.

Die Patientin wies zu jenem Zeitpunkt ein Körpergewicht von 98 Kilogramm und eine Körpergröße von 165 cm auf.

3.4. Fall 4

Der vierte Fall handelt von einer 40-jährigen Patientin mit Asthma bronchiale, die aufgrund einiger medikamentenassoziierter urtikarieller Hautveränderungen zur Medikamententestung aufgenommen wurde. Zu den suspekt auslösenden Präparaten zählten Parkemed® (Mefenaminsäure), Neodolpasse® (Diclofenac, Orphenadrin), Celestan Biphase® (Betamethason) und Xyloneural® (Lidocain).

Zudem berichtete die Patientin, dass im November 2003 unmittelbar nach subkutaner Lovenox® (Enoxaparin)-Verabreichung Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle aufgetreten seien. Daraufhin wurde auf Sandoparin® (Certoparin) umgestellt, welches gut vertragen wurde.

Im August 2004 erfolgte an der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie in Graz eine Hauttestung mit Lovenox®, Fragmin® (Dalteparin), und Clivarin® (Reviparin). Der Prick-Test (1:1) erwies sich bei allen getesteten Präparaten als negativ.

Im ICT (1:1 und 1:10) erschien eine 1,5cm im Durchmesser haltende Quaddel nach der Applikation von Lovenox®, wie man in den Abbildungen 4 und 5 sehen kann. Fragmin® ergab ebenfalls eine 1,5 cm haltende Quaddel, wohingegen Clivarin® keine Reaktion im ICT zeigte.



Abbildung 4 - Fall 4, Teilansicht 1 (Unterarm proximal): Hauttestung mit Lovenox® (Prick-Test 1:1, Intrakutantest 1:10, inkl. Positivkontrolle Histamin (Fotoarchiv Allergologie Graz)



Abbildung 5 - Fall 4, Teilansicht 2 /Unterarm Mitte): Hauttestung mit Lovenox® (Prick-Test 1:1, Intrakutantest 1:1 und 1:10) mit prominentester Reaktion an der Teststelle ICT 1:1 (Fotoarchiv Allergologie Graz)

Alle drei Präparate wurden daraufhin einer subkutanen Provokationstestung unterzogen, die bei einer Applikationsdosis von 0,1 ml in allen drei Fällen negativ verlief. Etwa 40 Minuten nach der Verabreichung von 0,4 ml Lovenox® subkutan zeigte sich ein 12 cm haltendes Erythem mit begleitendem Beinschmerz.

Am Tag darauf erfolgte ein ICT (1:1) mit Orgaran® (Danaparoid), Sandoparin® (Certoparin), Fraxiparin® (Nadroparin) und Polyanion® (Pentosanpolysulphat-Natrium). Nach der Applikation von Orgaran® und Fraxiparin® zeigte sich jeweils eine 1 cm große

Quaddel. Zwei Stunden später zeigte sich an der Teststelle von Polyanion® eine 4cm durchmessende Rötung mit zentraler Abblassung. Die gesammelten Ergebnisse sind der Tabelle 5 zu entnehmen. In den Laborbefunden fand sich ein erhöhtes Gesamt-IgE von 299 kU/l.

Präparat	Prick-Test 1:1	Intrakutantest 1:1	Provokation s.c.
Lovenox® (Enoxaparin)	negativ	positiv	0,1 ml negativ, 0,4 ml frgl. positiv (12 cm Erythem, Beinschmerzen)
Fragmin® (Dalteparin)	negativ	positiv	0,1 ml negativ
Clivarin® (Reviparin)	negativ	negativ	0,1 ml negativ
Orgaran®(Danaparoid)	negativ	positiv	n.d.
Sandoparin® (Certoparin)	negativ	negativ	n.d.
Fraxiparin® (Nadroparin)	negativ	positiv	n.d.
Polyanion® (Pentosanpolysulphat-Natrium)	negativ	frgl. positiv (4 cm Erythem)	n.d.

Tabelle 5 - Testergebnisse Fall 4

Der Patientin wurde daher, trotz der schwach ausgeprägten Unverträglichkeitsreaktion im Rahmen der Provokationstestung, empfohlen, die Verabreichung von Lovenox® und Polyanion® sowie aus der ersten Intrakutantestung hervorgehend Fragmin® zu vermeiden und als Ausweichpräparat das anamnestisch gut vertragene Sandoparin® zu verwenden. Orgaran® und Fraxiparin® sollten ebenfalls in Zukunft gemieden werden.

Eine Testung auf weitere mögliche Ausweichpräparate wurde der Patientin angeboten, aber von dieser zum damaligen Zeitpunkt abgelehnt.

In weiteren Haut- und Provokationstests haben sich Unverträglichkeiten auf Parkemed® (Mefenaminsäure), Celestan Biphase® (Betamethason) und Xyloneural® (Lidocain) nicht bestätigt.

Die Patientin wies zu jenem Zeitpunkt ein Körpergewicht von 75 Kilogramm und eine Körpergröße von 152 cm auf.

3.5. Literaturrecherche

Die Literaturrecherche mittels oben angeführter Methodik ergab 15 Fälle, die dem Einschlusskriterium „Allergische Typ-I-Reaktion auf niedermolekulare Heparine“

entsprachen und entsprechend nachvollziehbar dargestellt wurden. Diese werden im folgenden Teil diskutiert.

4. Diskussion

In einem Zeitraum von 01.01.2000 bis 01.04.2020 haben sich lediglich vier Patientinnen mit einer allergischen Soforttypreaktion auf niedermolekulare Heparine in der Ambulanz für Allergologie der Universitätsklinik für Dermatologie in Graz präsentiert. Mit Blick auf die in diesem Zeitraum insgesamt betreute Patientenzahl von ca. 16.000 kann die aktuelle Lehrmeinung, allergische Soforttypreaktionen auf NMH seien selten, auch von unserer Seite her unterstützt werden. Im Rahmen der Aufarbeitung der hier vorgestellten klinischen wie auch der bereits publizierten Fälle finden sich sowohl Ähnlichkeiten, wie zum Beispiel in der Altersverteilung oder beim betroffenen Geschlecht, als auch Unterschiede wie beispielsweise bei der Sensitivität von Hauttestungen (vgl. Tabellen 6 und 7).

Fall Nr.	Geschlecht	Alter	Auslösender Wirkstoff	Symptomatik	Prick	ICT	Provokation s.c.
1	f	49	Enoxaparin (Lovenox®)	15 min nach Applikation: Unterlidödeme, Konjunktivitis, Übelkeit, Harn-, Stuhldrang, präkollaptisches Beschwerdebild	neg	neg	pos
2	f	37	Dalteparin (Fragmin®)	8 h nach Applikation: orales Angioödem	neg	irritativ	pos
3	f	46	Enoxaparin (Lovenox®)	1,5 h nach Applikation: Gesichtsschwellung, Zungenschwellung, laryngeale Dyspnoe	neg	frgl. pos	n.d.
4	f	40	Enoxaparin (Lovenox®)	unmittelbar nach Applikation: lokale Rötung und Schwellung	neg	pos	fragl. (Erythem, schmerzhafter Oberschenkel)

Tabelle 6 - Klinische Fälle

Fall Nr.	Geschlecht	Alter	Wirkstoff	Symptomatik	Prick	ICT	Provokation s.c.	Ref.
1	f	30	Dalteparin	15 min nach Applikation: Urtikaria, Juckreiz, Nausea, milde Dyspnoe, geschwollene Hände	pos	pos	n.d.	[21]
2	f	59	Dalteparin	Unmittelbar bei Verabreichung Brustenge, Dyspnoe, RR-Abfall, Arrhythmien	neg	n.d.	pos	[22]

Fall Nr.	Geschlecht	Alter	Wirkstoff	Symptomatik	Prick	ICT	Provokation s.c.	Ref.	
3	m	26	Enoxaparin	30 min nach Applikation: palmoplantarer Juckreiz gefolgt von generalisierter Urtikaria, Angioödem und Dyspnoe	neg	pos	n.d.	[23]	
4	f	72	Nadroparin	(Zeitpunkt angegeben): Bronchospasmus, Angioödem und MCI	nicht	n.d.	n.d.	[24]	
5	f	47	Tinzaparin	30 min nach Applikation: Schwindel, Übelkeit, Kopfweg	3.	pos	n.d.	[25]	
6	m	78	Enoxaparin	30 min nach Applikation: Angioödem, Bradykardie und art. Hypotension	nach	n.d.	n.d.	[26]	
7	m	40	Enoxaparin	2 min nach Applikation: abdomineller Juckreiz, danach Dyspnoe, Urtikaria	nach	n.d.	n.d.	[27]	
8	m	51	Enoxaparin i.v.	5 min nach 5. Dialyse Sitzung: Gesichtsrötung, Dyspnoe, Brustenge, Tachykardie, art. Hypotension	nach	neg	neg	n.d.	[28]
9	f	42	Dalteparin	1 h nach Applikation: Urtikaria an Einstichstelle und Urtikaria an Injektionsstelle von Dalteparin vor 1 Jahr (recall Urticaria)	nach	neg	neg	n.d.	[29]
10	f	52	Reviparin	(Zeitpunkt angegeben) Dyspnoe und bullöse Hautveränderungen an unteren Extremitäten	nach	n.d.	n.d.	[30]	
11	f	42	Nadroparin	wenige Minuten nach Applikation: generalisierte Urtikaria, Angioödem und Kollaps	nach	pos	n.d.	n.d.	[31]
12	m	43	Enoxaparin	5 bis 10 min nach Applikation: Übelkeit, Erbrechen, generalisierter Pruritus, Erythem und art. Hypotension	nach	pos	n.d.	n.d.	[1]

Fall Nr.	Geschlecht	Alter	Wirkstoff	Symptomatik	Prick	ICT	Provokation s.c.	Ref.
13	f	50	Dalteparin	wenige Minuten nach Applikation: Urtikaria, Angioödem, Dyspnoe und Kollaps	pos	pos	n.d.	[2]
14	f	73	Dalteparin	(Zeitpunkt angegeben) nicht Juckreiz und Schwellung der Hände	neg	neg	n.d.	[2]
15	f	72	Enoxaparin	(Zeitpunkt angegeben) Urtikaria an Einstichstelle und Juckreiz	neg	pos	n.d.	[32]

Tabelle 7 - Publierte Fälle

4.1. Risikofaktoren Alter, Geschlecht und Adipositas

Es handelt sich bei unseren vier klinischen Fällen ausschließlich um Frauen zwischen 37 und 49 Jahren mit einem Altersdurchschnitt von 43 Jahren. Im Rahmen der Literaturrecherche fanden sich unter den 15 beschriebenen Fällen mit allergischen Soforttypreaktionen auf NMH zehn Frauen zwischen 30 und 73 Jahren mit einem Altersdurchschnitt von 53,9 Jahren und fünf Männer zwischen 26 und 78 Jahren mit einem Altersdurchschnitt von 47,6 Jahren. Mit der in dieser Arbeit analysierten Gesamtanzahl von 19 Patienten und Patientinnen innerhalb dieser Arbeit liegt das Geschlechterverhältnis bei 1:2,8 zugunsten der Frauen.

Wie schon erwähnt stellt Übergewicht einen Risikofaktor bei Typ-IV-Reaktionen auf Heparine dar. Bei drei der vier klinischen Fälle mit Typ-I-Reaktion wurden Größe und Gewicht dokumentiert und ermöglichen somit die Berechnung des BMI (Body Mass Index) wie Tabelle 8 zu entnehmen. Da es sich hierbei jedoch um einen nicht repräsentativen Datensatz handelt, können daraus zurzeit noch keine kausalen Rückschlüsse gezogen werden. Es zeigen sich hierbei zwei Fälle mit einem BMI über 30 kg/m² und damit laut WHO-Definition bestehender Adipositas.

	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
Fall 1	n.d.	n.d.	n.d.
Fall 2	1,78	73	23,04
Fall 3	1,65	98	36,00
Fall 4	1,52	75	32,46

Tabelle 8 - Klinische Fälle – BMI

4.2. Diagnostische Aufarbeitung

15 der 19 beschriebenen Fälle erfuhren eine allergologische Diagnostik mittels Haut- und Provokationstestung, um die Allergie zu bestätigen. In vier Fällen wurde lediglich die klinische Präsentation unter dem Ausschluss klinischer Differentialdiagnosen gewertet [24, 26, 27, 30]. Mit 9 von 19 Fällen wird Enoxaparin am häufigsten als Allergie-auslösendes Agens beschrieben. In erster Linie wird dies auf die Häufigkeit der Anwendung zurückzuführen sein. An zweiter Stelle steht Dalteparin mit 6 von 19 Fällen vermutlich aus eben diesem Grund. Die Symptomatik trat unabhängig vom auslösenden Wirkstoff zumeist innerhalb der ersten 30 Minuten nach subkutaner Applikation auf. Lediglich in drei Fällen trat die allergische Reaktion nach 30 Minuten auf, wobei der längste Abstand acht Stunden betrug. Die Symptomatik der beschriebenen Fälle reicht allergietypisch von Pruritus, Urtikaria, Angioödem, Übelkeit bis zu Dyspnoe und weiterer Symptomatik innerhalb des Anaphylaxiespektrums. Patienten und Patientinnen, welche im Rahmen einer Hämodialyse ein intravenöses NMH erhielten, zeigten zudem häufig kardio-respiratorische Symptomatik mit Herzrhythmusstörungen und Brustenge [22, 28].

Um die Aussagekraft des Prick-Tests bei Heparinallergien zu überprüfen, wurde an der Universität von Perugia in Italien eine Fallserie beschrieben, bei der bei keinem der fünf Patienten mit Soforttypreaktionen auf NMH ein positiver Prick-Test nachgewiesen werden konnte [19]. Jedoch weist der Prick-Test, gerade in Zusammenschau mit dem ICT, weit mehr Aussagekraft auf als eine IgE-Bestimmung oder zelluläre Allergietests wie LTT und BAT. Die Durchführung beider Hauttests konnte laut Cesana et al. in 83,3% das Allergie-auslösende NMH erfassen [2].

Auch in unseren vier Fällen zeigt sich keiner der durchgeführten Prick-Tests auf das Allergie-auslösende NMH positiv, wohingegen einige kreuzreaktive NMH positive Resultate im Prick-Test ergaben (vgl. Tabelle 9 im nächsten Abschnitt). Zusammengefasst mit den publizierten Daten erfolgte in 15 Fällen ein Prick-Test und ergab 5 positive Resultate. Der Intrakutantest wurde in 11 Fällen durchgeführt und ergab in 5 Testungen ein positives Resultat, wobei ein weiteres Ergebnis fraglich positiv verlief und ein zweites als irritativ gewertet wurde. In 8 von 13 Fällen konnte entweder bereits im Prick-Test oder nachfolgend im ICT ein positives Ergebnis nachgewiesen werden. In 61,5% der aufgearbeiteten Fälle konnte somit mittels Hauttestungen das Allergie-auslösende NMH erfasst werden.

Bei den vier durchgeführten subkutanen Provokationstestungen fielen 3 Fälle eindeutig positiv aus und führten zu einer allergischen Reaktion. Im vierten Fall ergab die subkutane Provokationstestung ein fraglich positives Ergebnis aufgrund einer untypischen Symptomatik mit Erythem und Beinschmerzen. Innerhalb der 15 publizierten Fälle erfolgte keine subkutane Provokationstestung mit dem ursprünglich Allergie-auslösenden Präparat, da entweder eine allergologische Abklärung ausblieb oder bereits die Hauttestungen die Allergie bestätigten.

4.3. Kreuzreaktivität zu anderen Heparinen

Bei einer Betrachtung der kreuzreaktiven Wirkstoffe ließ sich in fast allen Fällen zumindest ein Wirkstoff innerhalb der NMH als kreuzreaktiv werten (siehe Tabelle 9 und 10).

Fall Nr.	auslösender Wirkstoff	Kreuzreaktive Wirkstoffe	Ausweichpräparate
1	Enoxaparin	keine (Prick, ICT)	Danaparoid (s.c. Provokation) Fondaparinux (s.c. Provokation) Natrium-Heparin (i.v. Provokation)
2	Dalteparin	irritativ: Bemiparin (ICT) irritativ: Nadroparin (ICT)	n.d.
3	Enoxaparin	Dalteparin (ICT)	n.d.
4	Enoxaparin	Dalteparin (ICT) Nadroparin (ICT) Danaparoid (ICT) Pentosanpolysulphat-Natrium (ICT)	Certoparin (anamnestisch) Reviparin (s.c. Provokation) Dalteparin (s.c. Provokation)

Tabelle 9 - Klinische Fälle - erweiterte Diagnostik

Fall Nr.	auslösender Wirkstoff	Kreuzreaktive Wirkstoffe	Ausweichpräparate	Ref
1	Dalteparin	Nadroparin (Prick, ICT) Enoxaparin (ICT) Danaparoid (ICT)	Natrium-Heparin (i.v. Provokation), Fondaparinux (s.c. Provokation), Lepirudin (PRICK, ICT)	[21]
2	Dalteparin	n.d.	Natrium-Heparin i.v. (Anamnese)	[22]

Fall Nr.	auslösender Wirkstoff	Kreuzreaktive Wirkstoffe	Ausweichpräparate	Ref
3	Enoxaparin	Natrium-Heparin (i.v. Provokation) Nadroparin (s.c. Provokation) Dalteparin (i.v. Provokation)	Fondaparinux (s.c. Provokation)	[23]
4	Nadroparin	n.d.	n.d.	[24]
5	Tinzaparin	Danaparoid (Prick)	Fondaparinux (Prick, s.c. Provokation)	[25]
6	Enoxaparin	n.d.	n.d.	[26]
7	Enoxaparin	n.d.	n.d.	[27]
8	Enoxaparin	keine (Prick, ICT)	Fondaparinux (s.c. und i.v. Provokation)	[28]
9	Dalteparin	keine (Prick, ICT, Provokation)	Lepirudin (s.c. Provokation), Danaparoid (s.c. Provokation), Fondaparinux (s.c. Provokation), Nadroparin (s.c. Provokation)	[29]
10	Reviparin	n.d.	n.d.	[30]
11	Nadroparin	Dalteparin (Prick) Enoxaparin (s.c. Provokation)	Danaparoid (s.c. Provokation)	[31]
12	Enoxaparin	Natrium-Heparin (Prick) Nadroparin (Prick) Danaparoid (Prick) Fondaparinux (Prick)	n.d.	[1]
13	Dalteparin	Nadroparin (ICT) Enoxaparin (ICT)	Natrium-Heparin (i.v. Provokation) Fondaparinux (s.c. Provokation)	[2]
14	Dalteparin	Nadroparin (ICT)	Fondaparinux (s.c. Provokation)	[2]
15	Enoxaparin	Natrium-Heparin (ICT) Tinzaparin (ICT) Dalteparin (ICT)	n.d.	[32]

Tabelle 10 - Publierte Fälle - erweiterte Diagnostik

Im klinischen Fall Nr. 1 verliefen die Hauttestungen aller getesteter NMH und Heparinoide negativ und ergaben keinen Hinweis auf eine mögliche Kreuzreaktion. Jedoch wurde eine Kreuzreaktivität der übrigen NMH aufgrund der fehlenden Provokationstestung nicht sicher ausgeschlossen. Das selbige trifft auch auf den Fall 8 der publizierten Fälle zu [28]. Jener ist insofern gesondert zu betrachten, da es sich hierbei um eine allergische Reaktion auf

intravenös verabreichtes Enoxaparin handelt und somit unklar bleibt, inwieweit dieser Fall mit den anderen subkutan applizierten vergleichbar ist. Auch im Fall 9 gibt es keine eindeutigen Hinweise auf eine Kreuzreaktion innerhalb der Hauttestung und der Provokationstestung. Weber et al. beobachteten hier jedoch sowohl unter dem ursprünglich allergieauslösenden Wirkstoff Dalteparin als auch bei der intrakutanen Testung von Certoparin das Auftreten von Quaddeln an früheren abdominellen Dalteparin-Injektionsstellen 20 Minuten nach der Applikation am Unterarm. An jener Teststelle am Unterarm zeigte sich jedoch keine Reaktion auf Certoparin.

In 9 Fällen wurde Fondaparinux mittels Haut- beziehungsweise subkutaner Provokationstestung getestet und erwies sich in 8 Fällen als verträglich. Danaparoid wurde 7-mal zur Testung einer möglichen Ausweichsubstanz herangezogen. Hier zeigte es sich jedoch nur in 3 Fällen als verträglich. Aufgrund der Kompartment-Allergie kann bei Typ IV-Reaktionen zumeist von einer Verträglichkeit von UFH bei intravenöser Applikation ausgegangen werden [4]. Ob dies auf die Typ I-Reaktionen ebenfalls zutrifft bleibt bis dato noch offen. In 3 von 4 Fällen mit Soforttypreaktion auf NMH, welche eine i.v. Provokationstestung bzw. i.v. Verabreichung laut Anamnese mit Natrium-Heparin (UFH) erhielten, erwies es sich als verträglich. Weiters zeigte sich Natrium-Heparin im Zuge von Prick- als auch Intrakutantestungen zwei Mal als kreuzreaktiv [1, 32].

4.4. Erweiterte Diagnostik und Hyposensibilisierung

Caballero et al. veröffentlichten im Jahr 2003 eine Fallstudie, die die Durchführung eines BAT bei Soforttypallergien auf Heparine empfahl [33]. Ein BAT wurde in einigen publizierten Fällen der Tabelle 9 durchgeführt und zeigte lediglich negative Ergebnisse [1, 2, 28].

Um eine allergische Soforttypreaktion zu bestätigen, bedienten sich Berkun et al. der Bestimmung des Tryptase-Werts im Verlauf und stellten einen Anstieg der Serum-Tryptase bei einer allergischen Reaktion auf UFH fest [34]. In einem anderen Fall, bei dem sich die Hauttestungen als negativ erwiesen, wurde gleichfalls die Tryptase-Level im Verlauf bestimmt. Hier konnte jedoch kein Anstieg festgestellt werden [28].

Neben der Suche nach Ausweichpräparaten verfolgten Kavut und Koca sowie Altıntaş et al. eine zusätzliche Strategie, um die weitere Antikoagulation sicher zu gestalten [23, 24]. So berichten erstere von einer erfolgreichen Rush-Hyposensibilisierung mit UFH unter

entsprechender antiallergischer Prämedikation. Diese ermöglichte zwar die Verabreichung von UFH ohne allergische Symptomatik als Überbrückung bis zum ausreichenden Wirkeintritt von Warfarin, nahm aber keinen sichtbaren Einfluss auf weitere allergische Reaktionen, die im Zuge von subkutanen Provokationstestungen mit NMH auftraten.

4.5. Kritische Selbstreflexion

Ohne die Empfehlung von Trautmann et al. und Bircher et al. dogmatisch zu nehmen, erfolgte die intrakutane Testung von NMH an unserer Abteilung zumeist unverdünnt [4, 13]. Es ist anzunehmen, dass die Durchführung mit verdünnten Substanzen nicht nur eine mögliche unspezifische Histamin-Liberation vermieden, sondern auch mehr Klarheit bezüglich irritativen beziehungsweise fraglich positiven Ergebnissen geschaffen hätte. Alle der hier aufgearbeiteten Fälle aus der Literatur verwendeten, soweit angegeben, entweder 1:10, 1:100 oder beide Verdünnungen für die Durchführung eines ICT.

4.6. Wegweiser für die Praxis

Fehlende allergologische Aufarbeitung und teilweise uneinheitliches Vorgehen bei der Diagnostik innerhalb unserer und einiger publizierter Fälle machen deutlich, dass noch weiterer Forschungsbedarf bei dieser seltenen Krankheitsentität besteht. Im Sinne dessen möchte ich zum Abschluss noch einmal mit Hilfe der Abbildung 6 das Vorgehen in der Diagnostik zusammenfassen, um die klinische Aufarbeitung zu vereinheitlichen und zu erleichtern [1, 4].

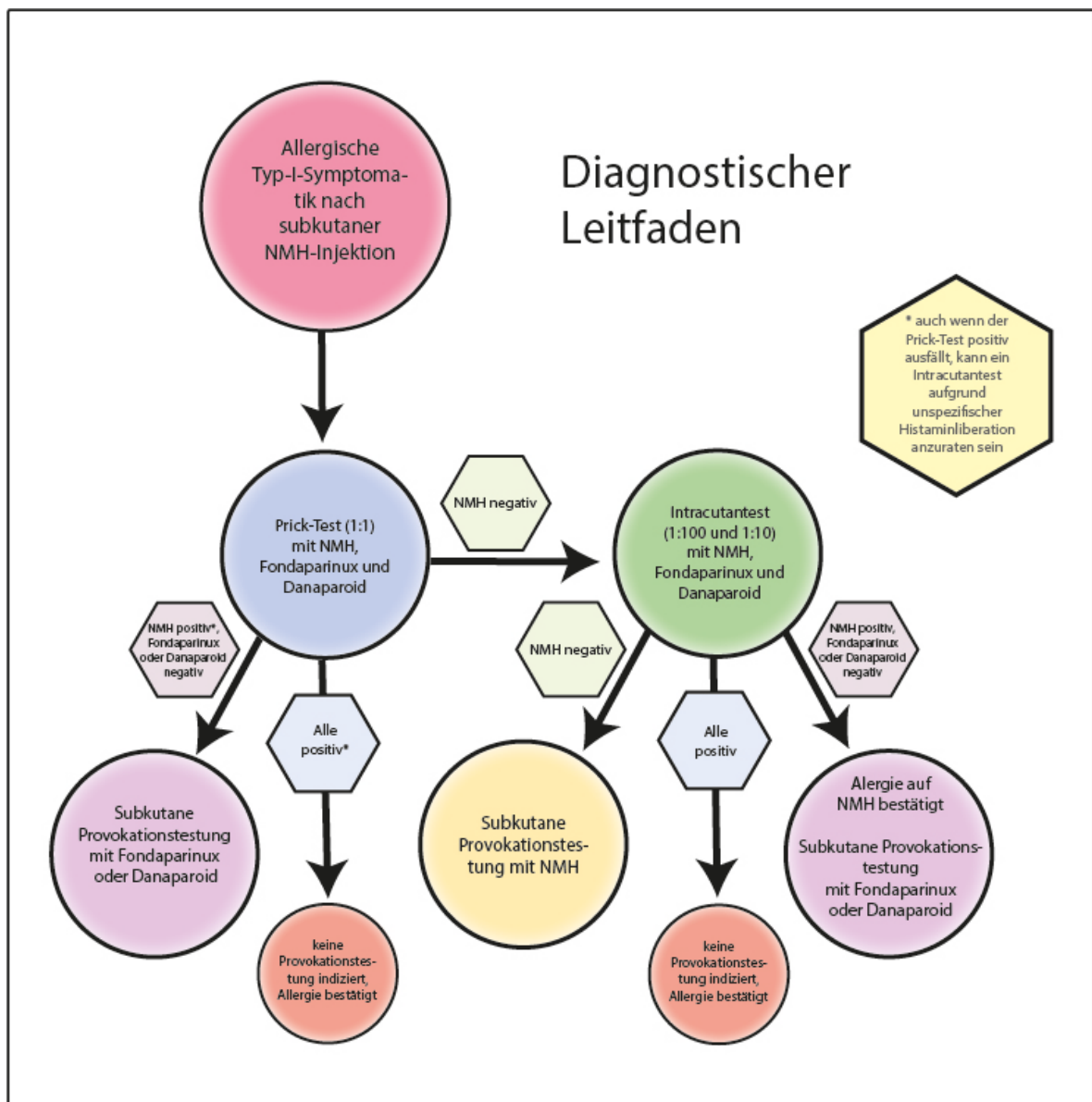


Abbildung 6 - Diagnostischer Leitfaden

Es präsentiert sich ein Patient, eine Patientin in der allergologischen Ambulanz, bei dem/der anamnestisch wenige Minuten bis Stunden nach einer subkutanen NMH Injektion eine

allergietypische Symptomatik wie Urtikaria, Pruritus, Übelkeit, Angioödem, Dyspnoe oder Bewusstlosigkeit bis Herz-Kreislaufstillstand aufgetreten ist. Das Ereignis sollte nicht länger als ein Jahr zurück liegen [4]. Nach sorgfältiger Anamneseerhebung, welche andere ursächliche Medikamente oder Nahrungsmittel ausschließt und den suspizierten Wirkstoff ermittelt erfolgt ein Prick-Test mit dem verdächtigen NMH und eventuell weiteren Vertretern innerhalb der NMH sowie Fondaparinux und Danaparoid, jeweils in 1:1 Verdünnung. Nach einer Sofortablesung nach 20 Minuten werden positive und negative Ergebnisse dokumentiert.

Bei einem negativen Ergebnis im Prick-Test erfolgt ein Intrakutantest mit denselben Präparaten, jedoch in einer 1:100 Verdünnung, die bei Bedarf sogar noch weitere Verdünnungsschritte erfahren soll, maximal jedoch nicht konzentrierter als 1:10 sein sollte [4, 13]. Bei uneindeutigen Ergebnissen des Prick-Tests empfiehlt sich die Zusammenschau mit dem ICT, weiters können auch Prick-Verdünnungsreihen zur Anwendung kommen [1].

Fällt nun mindestens einer der beiden Tests positiv auf das suspizierte NMH aus, die Präparate Fondaparinux oder Danaparoid verbleiben jedoch negativ, so ist die Verträglichkeit eines der letzteren Präparate bei fehlenden Kontraindikationen und der Einwilligung des Patienten, der Patientin mittels subkutaner Provokationstestung zu überprüfen. Verbleibt die Sofortablesung beider Hauttestungen des suspizierten NMH negativ, so ist die Verträglichkeit dessen ebenfalls mittels subkutaner Provokationstestung zu überprüfen.

Als diagnostische Zusatzuntersuchungen können LTT, BAT und die Provokationstestung von intravenösem Heparin erfolgen. Sollte kein verträgliches Ausweichpräparat gefunden werden, so ist zumindest aufgrund der molekularen Unterschiedlichkeit von einer Verträglichkeit der direkten Thrombininhibitoren Argatroban und Dabigatran auszugehen [1].

4.7. Was bleibt offen?

Nach all der umfassenden Recherche tun sich doch weitere Fragen für die Zukunft auf. So ist noch ungeklärt ob Risikofaktoren, wie sie bei Typ-IV-Reaktionen beschrieben werden, auch auf Typ-I-Reaktionen zutreffen. Gilt das Phänomen der Kompartmentallergie nur für Typ-IV-Reaktionen oder auf für Typ-I-Reaktionen? Und wenn ja, was hat es mit der Prozessierung des Wirkstoffes im subkutanen Fettgewebe auf sich? Welchen Einfluss haben

die dort befindlichen Sexualhormone? Und was ist die konkrete pathophysiologische Grundlage für multiple Arzneimittelreaktionen?

Referenzen

1. Anders D, Trautmann A. Allergic anaphylaxis due to subcutaneously injected heparin. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9:1. doi:10.1186/1710-1492-9-1.
2. Cesana P, Scherer K, Bircher AJ. Immediate Type Hypersensitivity to Heparins: Two Case Reports and a Review of the Literature. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;171:285–9. doi:10.1159/000453525.
3. Gulbins E, Lang K. S. Immunsystem. In: Brandes R, Lang F, Schmidt RF, editors. *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie.* 32nd ed.; 2019. p. 312–323.
4. Trautmann A, Kleine-Tebbe J. *Allergologie in Klinik und Praxis: Allergene - Diagnostik - Therapie.* 3rd ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2018.
5. Wöhrl S. Arzneimittel-Unverträglichkeit. *Österreichische Ärztezeitung.* 2007;23/24:36–47.
6. Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H, et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). *Allergo J Int.* 2015;24:94–105. doi:10.1007/s40629-015-0052-6.
7. Kinaciyan T, et al. Kontaktdermatitis. *Österreichische Ärztezeitung.* 1995;2:19–23.
8. Kränke B, Aberer W, Egger C, Hawranek T, Reider N, Volc-Platzer B, Wöhrl S. Leitlinie der Arbeitsgruppe Allergologie der ÖGDV - Provokationstestungen zur Abklärung von unerwünschten Arzneireaktionen an Haut und Schleimhäuten. *Wien Klin Wochenschr.* 2011;123:585–91. doi:10.1007/s00508-011-0037-5.
9. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. *Br J Dermatol.* 2005;152:968–74. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06429.x.

10. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. 2001;45:321–8. doi:10.1034/j.1600-0536.2001.450601.x.
11. Gray E, Mulloy B, Barrowcliffe TW. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Thromb Haemost*. 2008;99:807–18. doi:10.1160/TH08-01-0032.
12. Graefe KH, Lutz W, Bönisch H. *Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2016.
13. Bircher AJ, Harr T, Hohenstein L, Tsakiris DA. Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnosis and management options. *Allergy*. 2006;61:1432–40. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01227.x.
14. Gonzalez-Delgado P, Fernandez J. Hypersensitivity reactions to heparins. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16:315–22. doi:10.1097/ACI.0000000000000281.
15. Hohenstein E, Tsakiris D, Bircher AJ. Delayed-type hypersensitivity to the ultra-low-molecular-weight heparin fondaparinux. *Contact Dermatitis*. 2004;51:149–51. doi:10.1111/j.0105-1873.2004.0426c.x.
16. Blossom DB, Kallen AJ, Patel PR, Elward A, Robinson L, Gao G, et al. Outbreak of adverse reactions associated with contaminated heparin. *N Engl J Med*. 2008;359:2674–84. doi:10.1056/NEJMoa0806450.
17. Kishimoto TK, Viswanathan K, Ganguly T, Elankumaran S, Smith S, Pelzer K, et al. Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. *N Engl J Med*. 2008;358:2457–67. doi:10.1056/NEJMoa0803200.
18. Mota I. The Mechanism of Action of Anaphylatoxin. Its Effect on Guinea Pig Mast Cells. *Immunology*. 1959;2:403–13.
19. Tramontana M, Hansel K, Bianchi L, Agostinelli D, Stingeni L. Skin tests in patients with delayed and immediate hypersensitivity to heparins: A case series. *Contact Dermatitis*. 2019;80:170–2. doi:10.1111/cod.13147.
20. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med*. 2007;356:2653–5; discussion 2653–5. doi:10.1056/NEJMc070346.
21. Harr T, Scherer K, Tsakiris DA, Bircher AJ. Immediate type hypersensitivity to low molecular weight heparins and tolerance of unfractionated heparin and fondaparinux. *Allergy*. 2006;61:787–8. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01063.x.

22. Ueda A, Nagase S, Morito N, Yotsumoto M, Ohba S, Hasegawa Y, et al. Anaphylactoid reaction induced by low-molecular-weight heparin in a hemodialysis patient. *Nephron*. 2001;87:93–4. doi:10.1159/000045892.
23. Kavut AB, Koca E. Successful desensitization with un-fractionated heparin in a patient with heparin allergy and tolerance to fondaparinux. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2012;30:162–6.
24. Altıntaş ND, Aybar Türkoğlu M, Bozkurt B, Topeli Iskit A, Karakaya G, Kalyoncu AF. Successful heparin desensitization after anaphylactic shock due to heparin. *Tuberk Toraks*. 2009;57:68–72.
25. Trog LM, Kahle B, Schindewolf M, Jappe U, Ludwig RJ. Tolerance of Fondaparinux in Immediate-type Hypersensitivity to Heparins. *Am J Med*. 2015;128:e21-2. doi:10.1016/j.amjmed.2015.06.024.
26. Smith L-A, Harkness M. A case of two adverse reactions. *Postgrad Med J*. 2004;80:484–6. doi:10.1136/pgmj.2003.017020.
27. MacLaughlin EJ, Fitzpatrick KT, Sbar E, Jewell C. Anaphylactoid reaction to enoxaparin in a patient with deep venous thrombosis. *Pharmacotherapy*. 2002;22:1511–5. doi:10.1592/phco.22.16.1511.33688.
28. Leguísamo S, Prados Castaño M, Piñero Saavedra M, Cimbollek S. Recurrent Anaphylaxis Due to Enoxaparin. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25:297–9.
29. Weber HO, Fischer J, Kneilling M, Caroli U, Rocken M, Biedermann T. Recall urticaria induced by skin tests with heparin. *Br J Dermatol*. 2009;161:187–9. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09150.x.
30. Basic-Jukic N, Kes P. Severe anaphylactic reaction in a haemodialysis patient after administration of reviparin. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:1021–2. doi:10.1093/ndt/gfh071.
31. Bekkenk MW, van Zuuren EJ. Immediate type hypersensitivity after injection of nadroparin (Fraxiparin). *Thromb Haemost*. 2005;94:673–4. doi:10.1160/TH05-03-0673.
32. Hallai N, Hughes TM, Stone N. Type I and Type IV allergy to unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin with no reaction to recombinant hirudin. *Contact Dermatitis*. 2004;51:153–4. doi:10.1111/j.0105-1873.2004.0426f.x.
33. Caballero MR, Fernández-Benítez M. Allergy to heparin: A new in vitro diagnostic technique. *Allergologia et Immunopathologia*. 2003;31:324–8. doi:10.1016/s0301-0546(03)79206-4.

34. Berkun Y, Haviv YS, Schwartz LB, Shalit M. Heparin-induced recurrent anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1916–8. doi:10.1111/j.1365-2222.2004.02129.x.