

The word 'Info!' is written in a bold, sans-serif font. The letters are white with a blue outline. The 'I' is a simple vertical bar. The 'n' is a simple vertical bar with a small curve at the top. The 'f' is a simple vertical bar with a small curve at the top. The 'o' is a simple vertical bar with a small curve at the top. The exclamation point is a simple vertical bar with a small curve at the top. The letters are slightly overlapping and have a slight 3D effect.

Die im Vortrag gezeigten Laborbefunde dienen der  
Verdeutlichung der fachlichen Inhalte.

Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass entsprechende  
Laboranalysen auch von anderen Labors durchgeführt  
werden und dass die Indikationsstellung für Labordiagnostik  
ausschließlich durch den Behandler  
oder das Krankenhaus erfolgt.

# Medikamentenallergie

–

## wann ist welche Labordiagnostik sinnvoll?

Dr. rer. nat. Anne Schönbrunn

IMD Berlin MVZ

# Medikamentenunverträglichkeit

## UAW (unerwünschte Arzneimittelwirkung)

jede schädliche  
oder unbeabsichtigte Reaktion auf ein Medikament

15 and 25% der Patienten

75-80%

### vorhersehbar

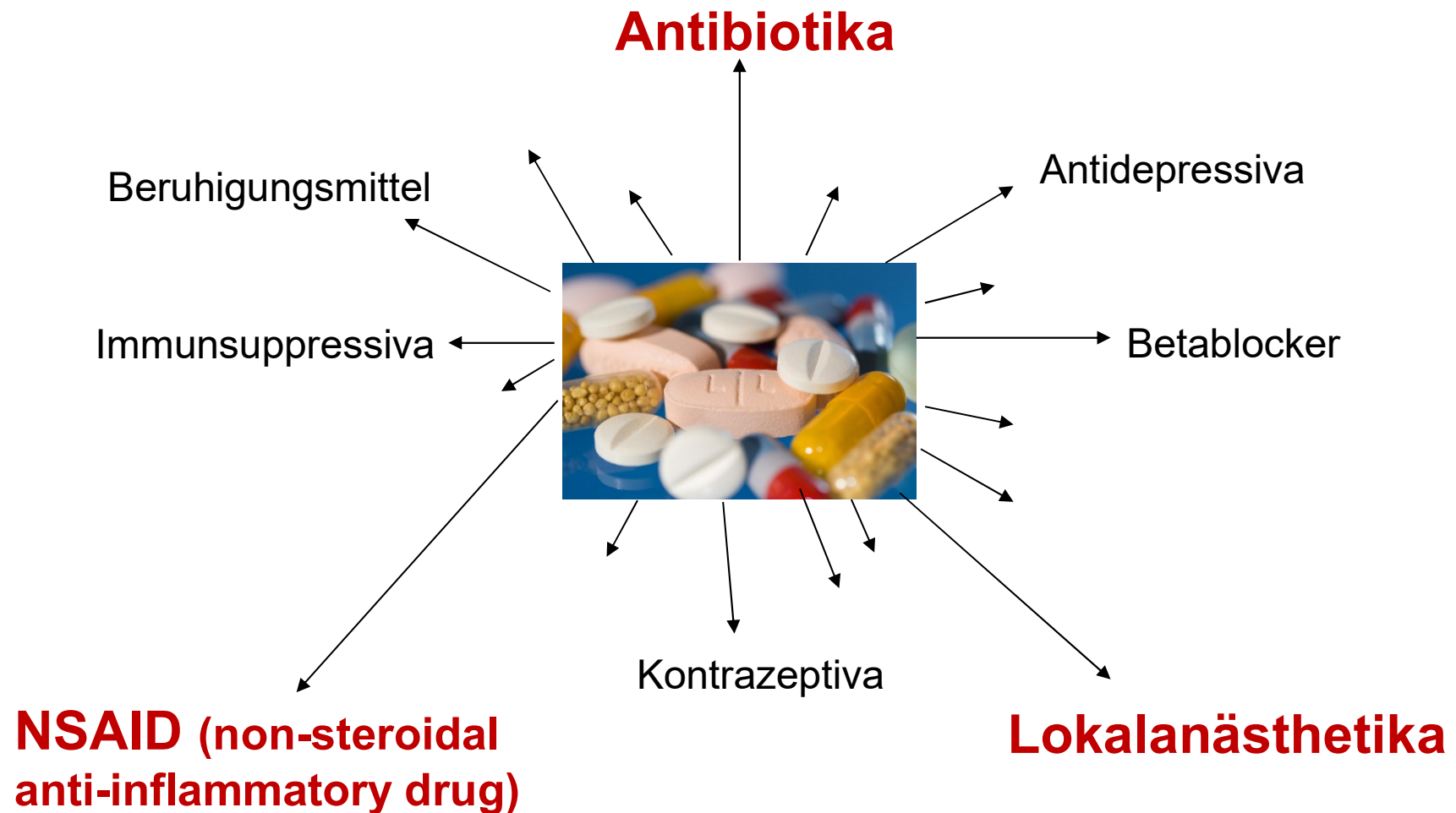
- dosisabhängig
- bekannte Wirkungen des Arzneimittels:
  - Nebenwirkungen
  - Überdosierung
  - Wechselwirkungen

20-25%

### nicht-vorhersehbar

- unabhängig von  
pharmakologischen Wirkungen  
(individuell):
  - Allergie
  - Pseudoallergie
  - Idiosynkrasie
  - .....

# Medikamentenunverträglichkeit



**Abklärung in jedem Fall!**

# Medikamentenunverträglichkeit

## UAW (unerwünschte Arzneimittelwirkung)

jede schädliche  
oder unbeabsichtigte Reaktion auf ein Medikament

15 and 25% der Patienten

75-80%

### vorhersehbar

- dosisabhängig
- bekannte Wirkungen des Arzneimittels:
  - Nebenwirkungen
  - Überdosierung
  - Wechselwirkungen

20-25%

### nicht-vorhersehbar

- unabhängig von  
pharmakologischen Wirkungen  
(individuell):
  - **Allergie**
  - **Pseudoallergie**
  - Idiosynkrasie
  - .....

**Es gibt 4 verschiedene Allergietypen  
(Hyperempfindlichkeitsreaktionen)**

# Typen der Hyperempfindlichkeitsreaktionen

Typ I - Sofort-Reaktion (atopisch / anaphylaktisch) -> **IgE** vermittelt

Typ II - Antikörper-abhängig (IgG)

Typ III - Immunkomplexe

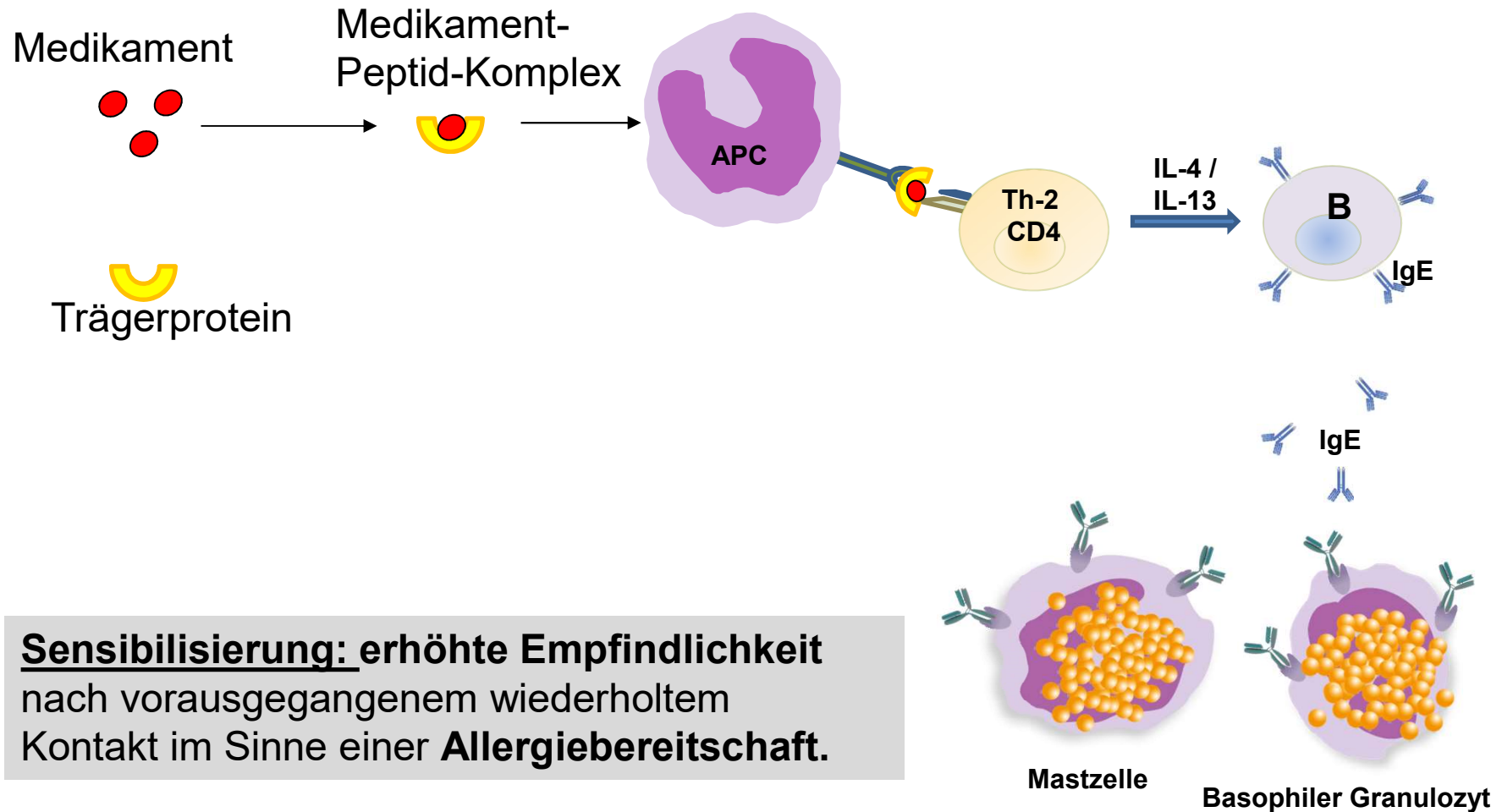
Typ IV - Spättyp -> **T-Zell**-vermittelt

Verzögerte Reaktionen

# Typ I - Sofort-Reaktion (atopisch / anaphylaktisch)

Arzneistoffe sind zumeist Haptene (inkomplettes Allergen)

## 1. Sensibilisierungsphase

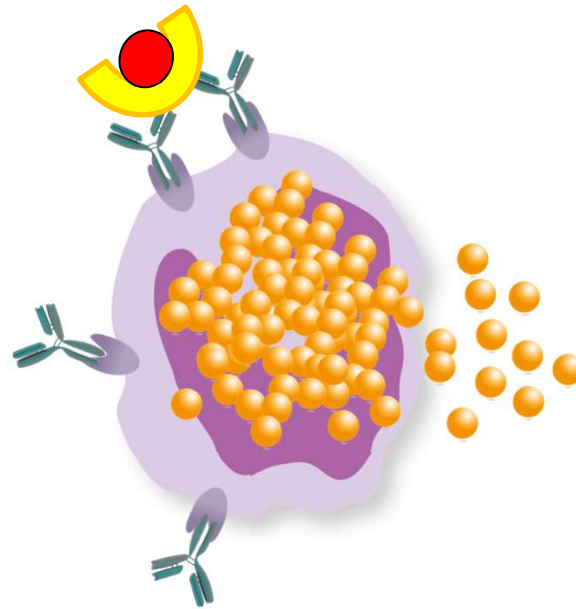


**Sensibilisierung: erhöhte Empfindlichkeit** nach vorausgegangenem wiederholtem Kontakt im Sinne einer **Allergiebereitschaft**.

# Typ I - Sofort-Reaktion (atopisch / anaphylaktisch)

Die Typ I-Allergie wird durch spezifische IgE-Antikörper vermittelt!

## 2. Reaktionsphase (wiederholter Kontakt)



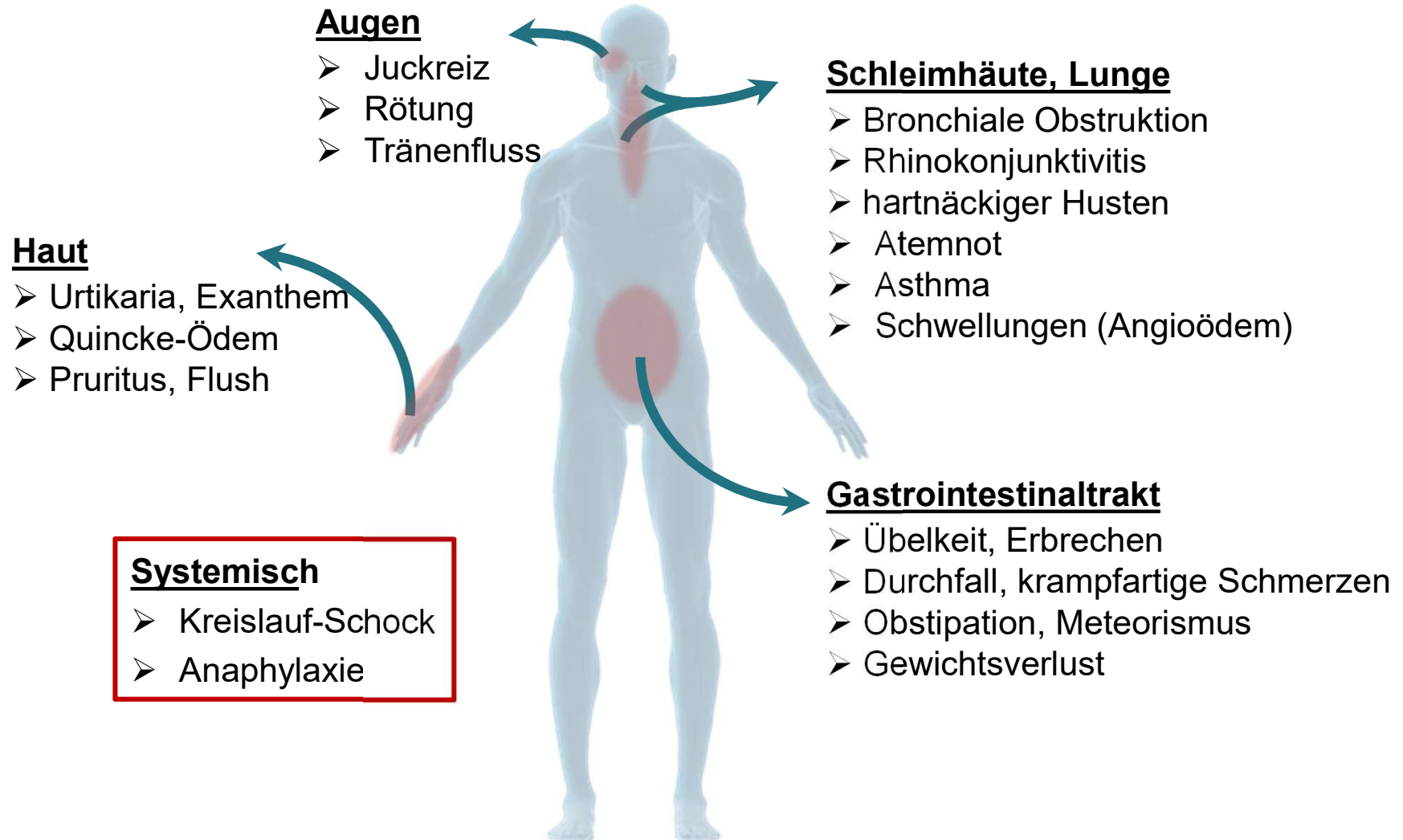
Mastzelle / Basophiler Granulozyt

Ausschüttung von:

- **Histamin**
- **Leukotrienen**
- Tryptase
- Entzündungsmediatoren...

# Typ I – Allergie - Symptome

**Klinische Symptome: innerhalb von Sekunden bis Minuten!**



# Typ I – Allergie - Diagnostik

## Ausführliche Anamnese

- welches Medikament, klinisches Reaktionsmuster; Grunderkrankung...
- Akute Reaktionen < 24h.

## spez. IgE-Diagnostik

Nachweis von freien IgE –AK



- nur für wenige Medikamente verfügbar
- keine unbekannten Allergene testbar
- Sensitivität niedrig für Medikamente
- keine Pseudoallergien erfassbar

## Hauttests

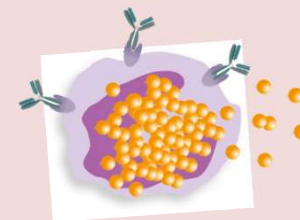
Prick- /intradermal



- Interferenz mit Arzneistoffen
- in vivo Provokation
- keine Pseudoallergien erfassbar

## BDT

Nachweis von Leukotrien-Ausschüttung



- Wenig Interferenz mit Arzneistoffen
- in vitro Provokation
- Pseudoallergien erfassbar !

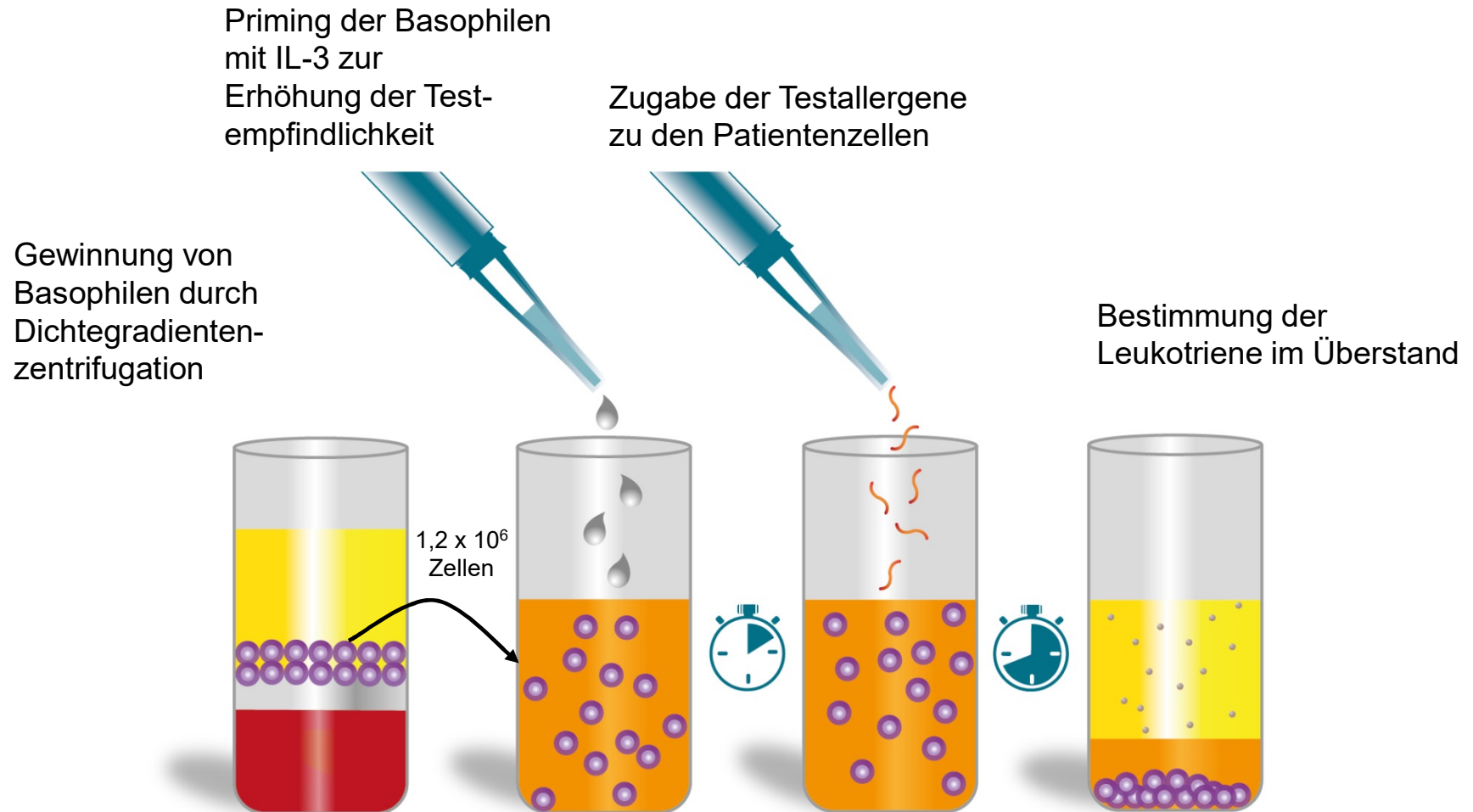
->Tryptase, Histamin: zusätzliche, hilfreiche Labormarker

# Beispielbefund

## Ärztlicher Befundbericht

Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (ELISA)	<b>81.4</b>	ng/ml	< 65.5
Tryptase i.S. (FEIA)	<b>16.0</b>	µg/l	< 11.4

# BDT - Methodik



# Warum macht der BDT auf Medikamente Sinn?

- Für viele Medikamente keine Messung spez. IgE - AK möglich!
- Oft lösen Arzneistoffe eher eine „Pseudoallergie“ aus
- Kein Risiko für Patient

 ! nicht mit IgE-Diagnostik und auch nicht mit Hauttests erfassbar !



**zelluläre Allergiediagnostik (BDT)**

# Was sind Pseudoallergien ?

---

**Pseudoallergien sind IgE-Antikörper unabhängig,  
zeigen aber die gleiche Klinik!**

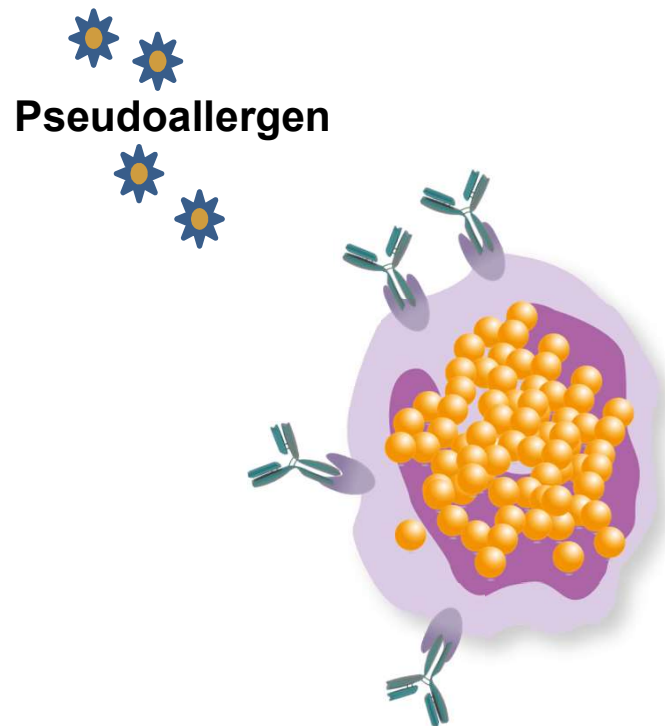
# Pseudoallergie

---

- A) Medikament kann direkt an Mastzellen (Basophilen Granulozyten) binden und zur Degranulation führen!

# Pseudoallergie

A) Medikament kann direkt an Mastzellen (Basophilen Granulozyten) binden und zur Degranulation führen!



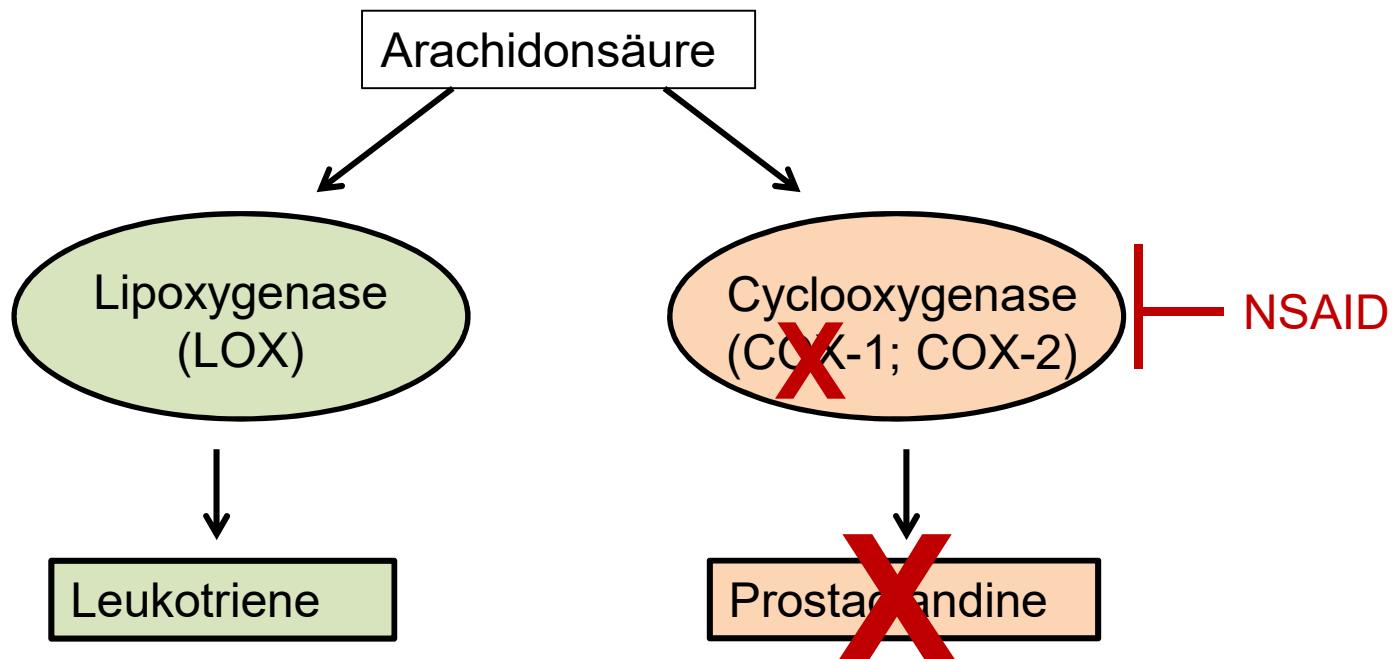
Ausschüttung von:

- **Histamin**
- **Leukotrienen**
- Tryptase
- Entzündungsmediatoren...

**Pseudoallergie: IgE-Antikörper unabhängig! -> gleiche Klinik**

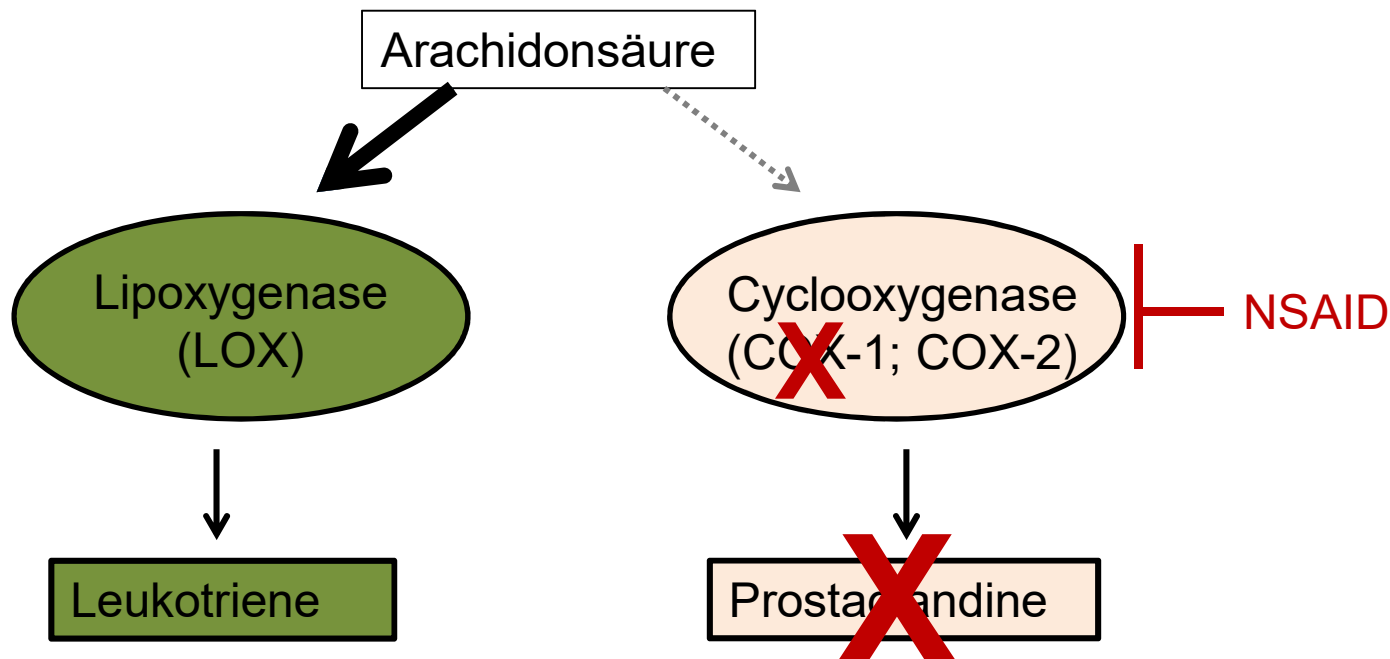
# Pseudoallergie

B) Vermehrte Leukotrien-Ausschüttung durch Veränderung des Arachidonsäure-metabolismus



# Pseudoallergie

B) Vermehrte Leukotrien-Ausschüttung durch Veränderung des Arachidonsäure-metabolismus

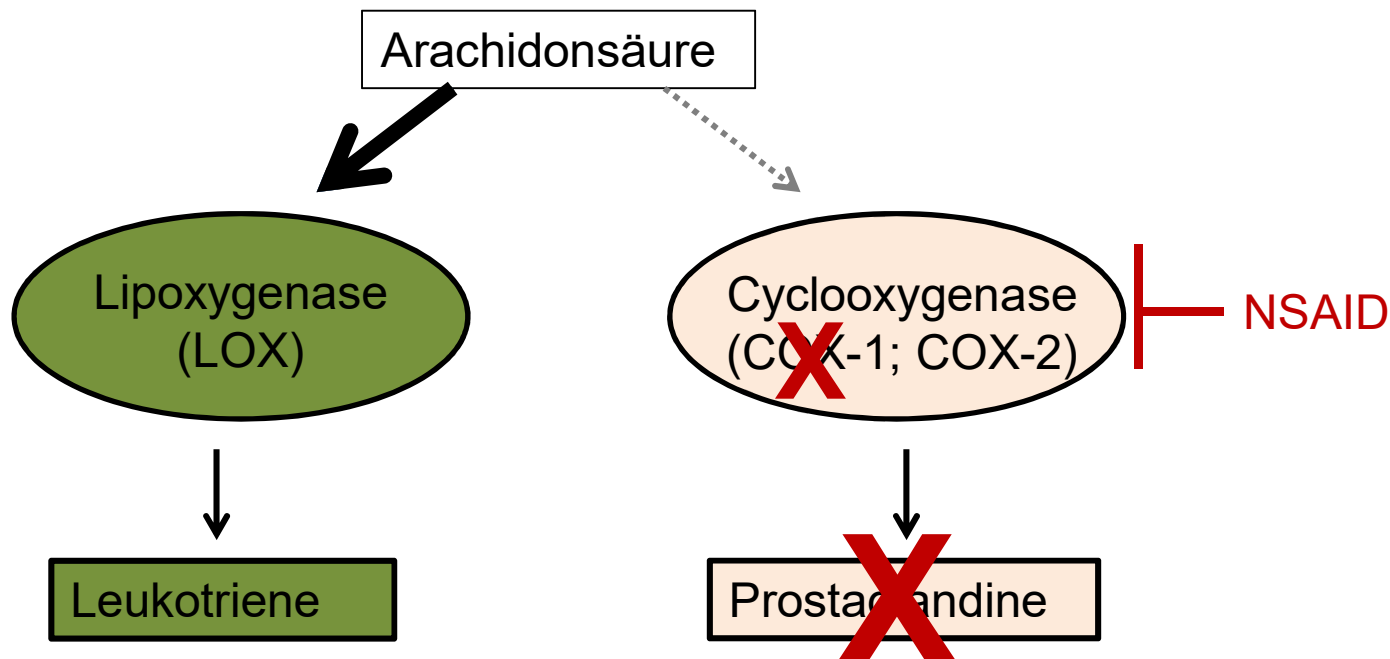


NSAID: Prostaglandinsynthese blockiert -> vermehrter Umbau zu Leukotrienen

➤ Bei betroffenen Personen kommt es zu Unverträglichkeitsreaktionen

# Pseudoallergie

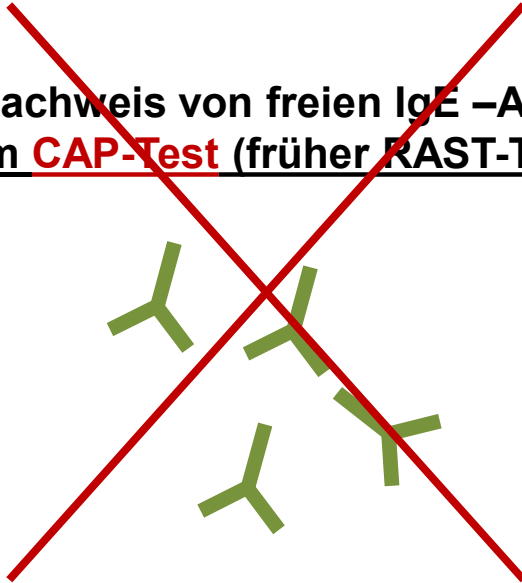
B) Vermehrte Leukotrien-Ausschüttung durch Veränderung des Arachidonsäure-metabolismus



**Pseudoallergie häufigste Ursache von „Unverträglichkeiten“ gegen NSAIDs!**

# Pseudoallergie durch NSAID- Diagnostik

~~Nachweis von freien IgE –AK  
im **CAP-Test** (früher **RAST-Test**):~~



➔ nicht nachweisbar, da IgE-unabhängig!

~~Hauttests (Prick- oder intradermal)~~

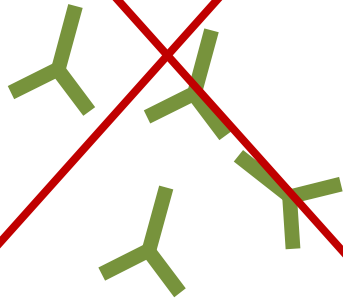


➔ nicht sinnvoll und nicht empfohlen

© Neurodermitistherapie.info

# Pseudoallergie durch NSAID- Diagnostik

Nachweis von freien IgE –AK  
im **CAP-Test** (früher RAST-Test):



nicht nachweisbar, da ... abhängig!

**Zelluläre Allergiediagnostik! BDT**

(per Intradermal)



nicht sinnvoll und nicht empfohlen

© Neurodermitistherapie.info

# Typen der Hyperempfindlichkeitsreaktionen

Typ I - Sofort-Reaktion (atopisch / anaphylaktisch) -> **IgE** vermittelt

Typ II - Antikörper-abhängig (IgG)

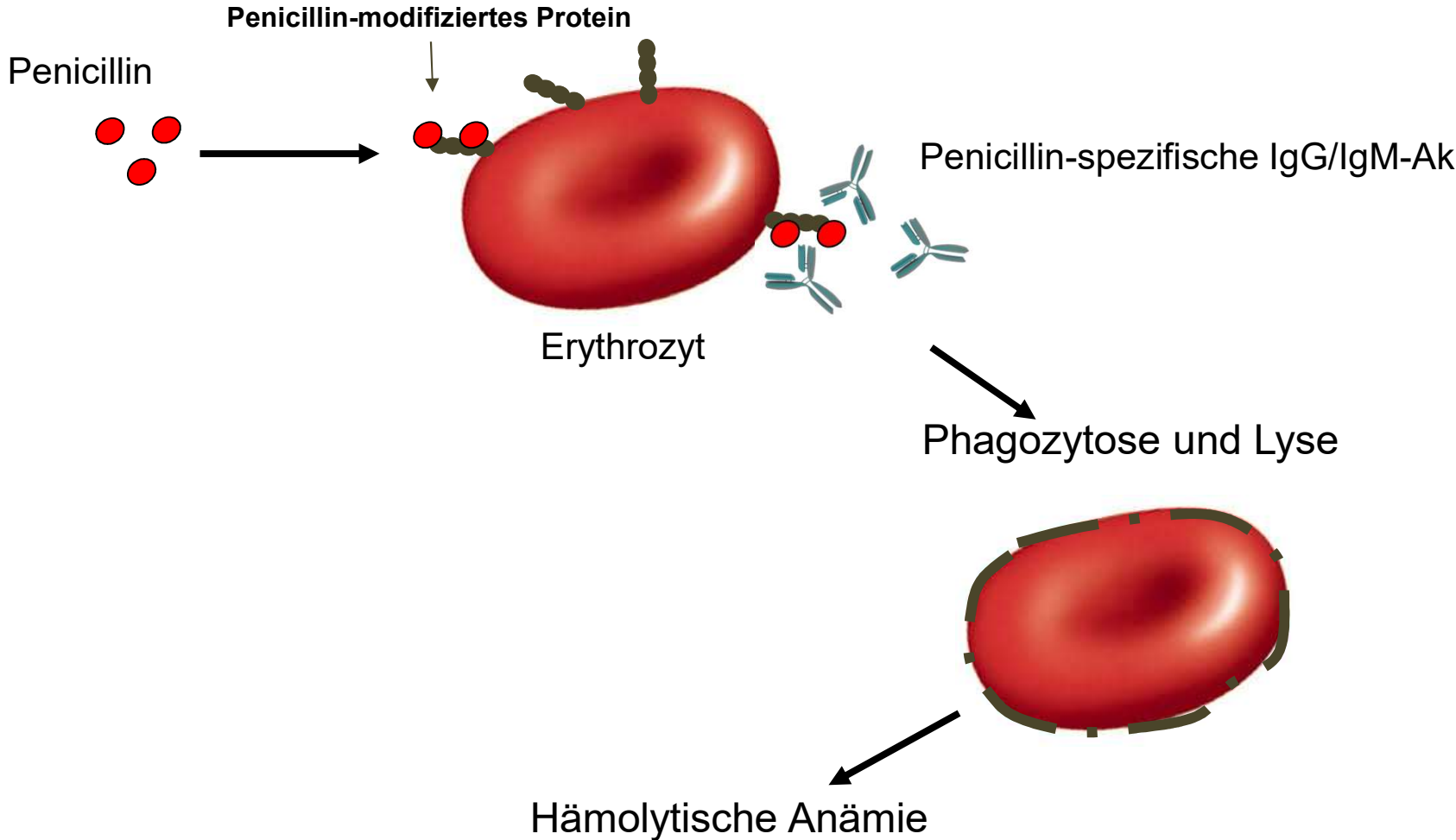
Typ III - Immunkomplexe

Typ IV - Spättyp -> **T-Zell**-vermittelt

Verzögerte Reaktionen

# Typ-II-Allergie

**Spezifische IgG- / IgM-Antikörper richten sich gegen mit Medikament (Hapten)-beschichtete Zellen**



# Typ II – Allergie - Diagnostik

## Ausführliche Anamnese

- welches Medikament, klinisches Reaktionsmuster; Grunderkrankung...
- verzögerte Reaktionen, Zeitpunkt aber sehr variabel wenige h - Tage.

## Blutbild

Hilfsmarker für medikamenteninduzierte Reaktionen, z.B. hämolytische Anämie, Thrombozytopenie oder Neutropenie

Ausschluss Typ-I- und Typ-IV-Allergie

**Häufige Ursachen für Typ-II-Reaktionen sind Medikamente (Penicilline, Cephalosporine, Hydrochlorothiazid, Methyldopa; Heparin)**

# Typen der Hyperempfindlichkeitsreaktionen

Typ I - Sofort-Reaktion (atopisch / anaphylaktisch) -> **IgE** vermittelt

Typ II - Antikörper-abhängig (IgG)

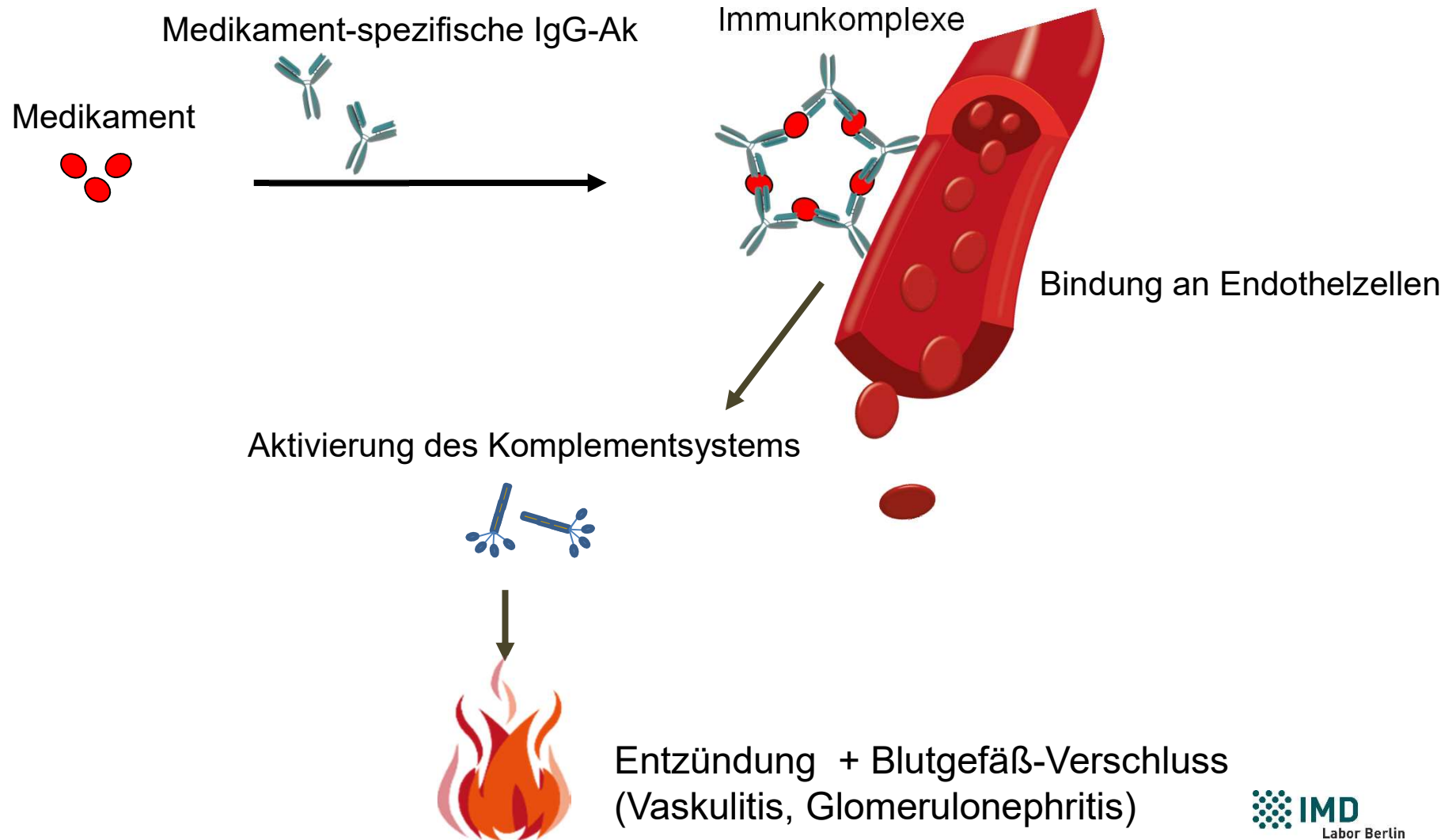
Typ III - Immunkomplexe

Typ IV - Spättyp -> **T-Zell**-vermittelt

Verzögerte Reaktionen

# Typ-III-Allergie

Immunkomplexerkrankung –  
lösliche Antigene in Komplex mit IgG oder IgM



## Typ III – Allergie - Diagnostik

### Ausführliche Anamnese

- welches Medikament, klinisches Reaktionsmuster; Grunderkrankung...
- verzögerte Reaktionen, Zeitpunkt 1-3 Wochen



Labordiagnostik keine Relevanz

**Auslöser eher hochmolekulare therapeutische Wirkstoffe wie monoklonale Antikörper (mAbs), die in fremden Wirten generiert wurden**

# Typen der Hyperempfindlichkeitsreaktionen

Typ I - Sofort-Reaktion (atopisch / anaphylaktisch) -> **IgE** vermittelt

Typ II - Antikörper-abhängig (IgG)

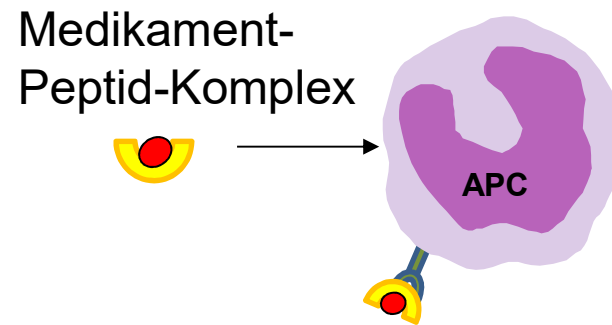
Typ III - Immunkomplexe

Typ IV - Spättyp -> **T-Zell**-vermittelt

Verzögerte Reaktionen

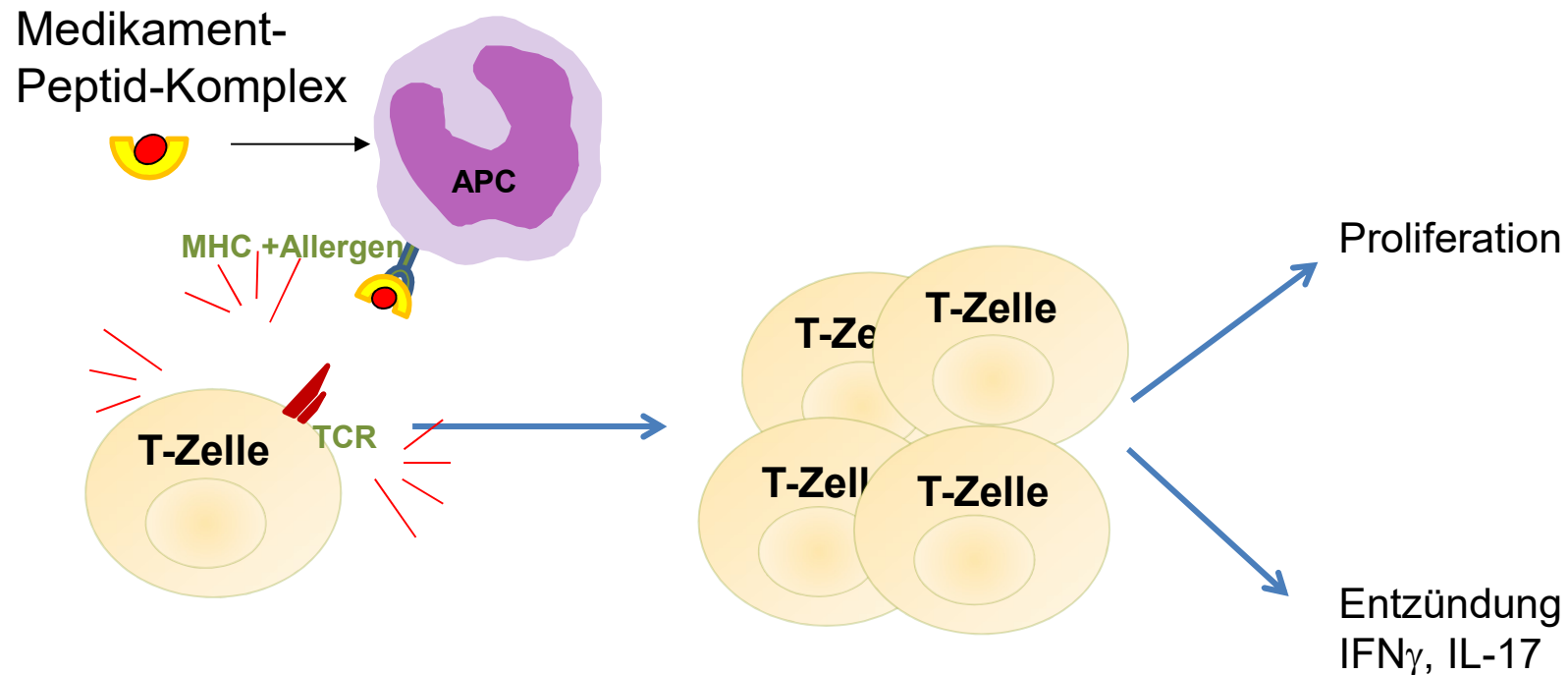
# Typ IV-Allergie

Die Typ IV-Allergie wird durch spezifische T-Zellen vermittelt!



# Typ IV-Allergie

Die Typ IV-Allergie wird durch spezifische T-Zellen vermittelt!



**Klinische Symptome: innerhalb von 24 bis 72 h!**

# Typ IV – Allergie - Symptome

**Klinische Symptome: innerhalb von 2-7 Tagen!**

## Augen

- Juckreiz
- Rötung
- Tränenfluss

## Schleimhäute, Lunge

- Chronisches Asthma
- Schwellungen (Angioödem)

## Haut

- Kontaktekzem
- Makulopapulöses Arzneimittelexanthem
- schwere kutane Arzneimittelwirkungen



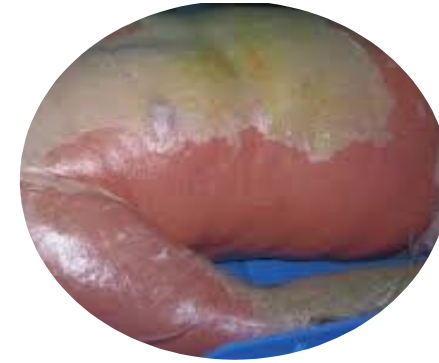
## Gastrointestinaltrakt

- Übelkeit, Erbrechen
- Durchfall,
- Koliken
- Fieber

# Typ IV – Allergie - Symptome

**schwere kutane Arzneimittelwirkungen sind T-Zell vermittelte Typ-IV-Reaktionen**

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



➡ seltener, aber lebensbedrohlich

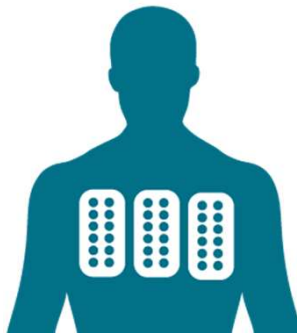
# Typ IV – Allergie - Diagnostik

## Ausführliche Anamnese

- welches Medikament, klinisches Reaktionsmuster; Grunderkrankung...
- verzögerte Reaktionen, Zeitpunkt: 2 – 7 Tage.

## Hauttest

Patch-Test (Epikutantest)



- in vivo Test
- von Hautbeschaffenheit abhängig
- Risiko für Patient

## LTT

(Lymphozyten-Transformationstest)



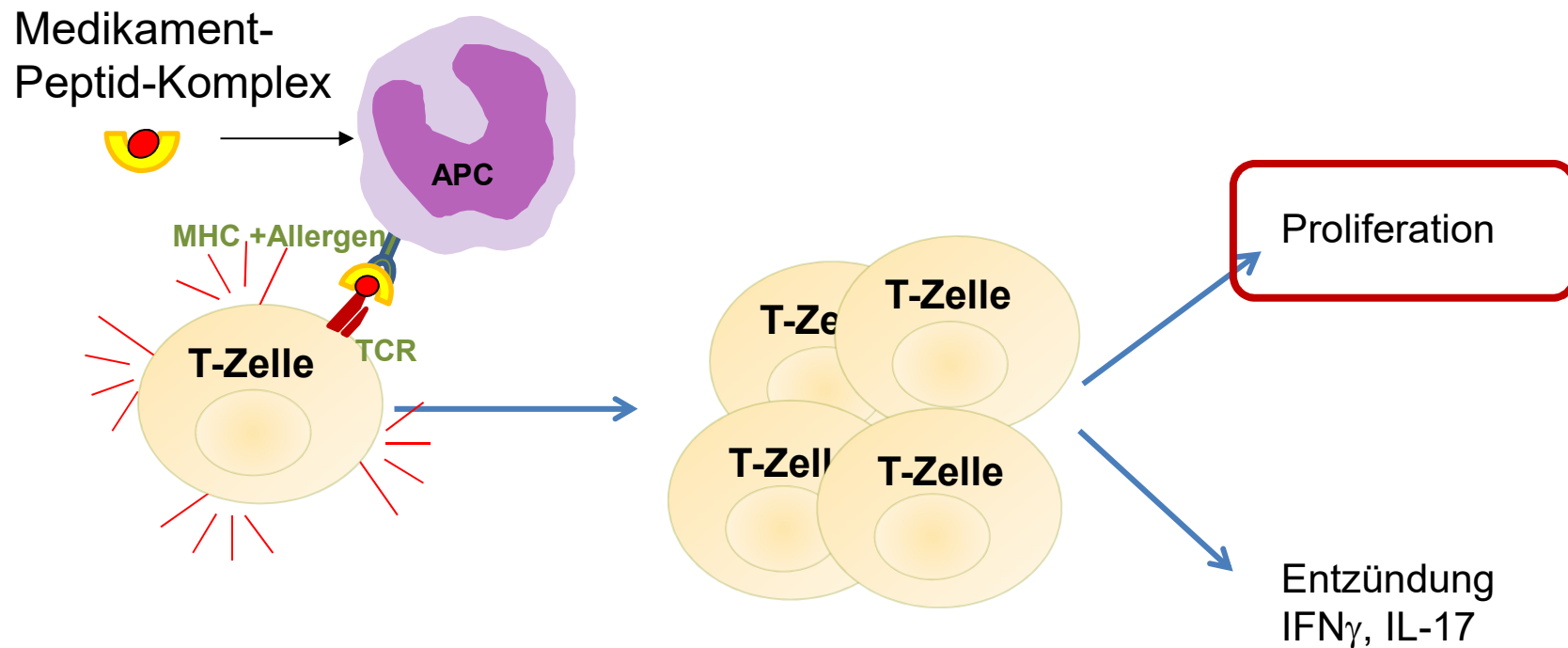
- in vitro Provokationstest
- Ohne Risiko für Patient
- Nachweis systemischer Sensibilisierungen

# Was ist der LTT?

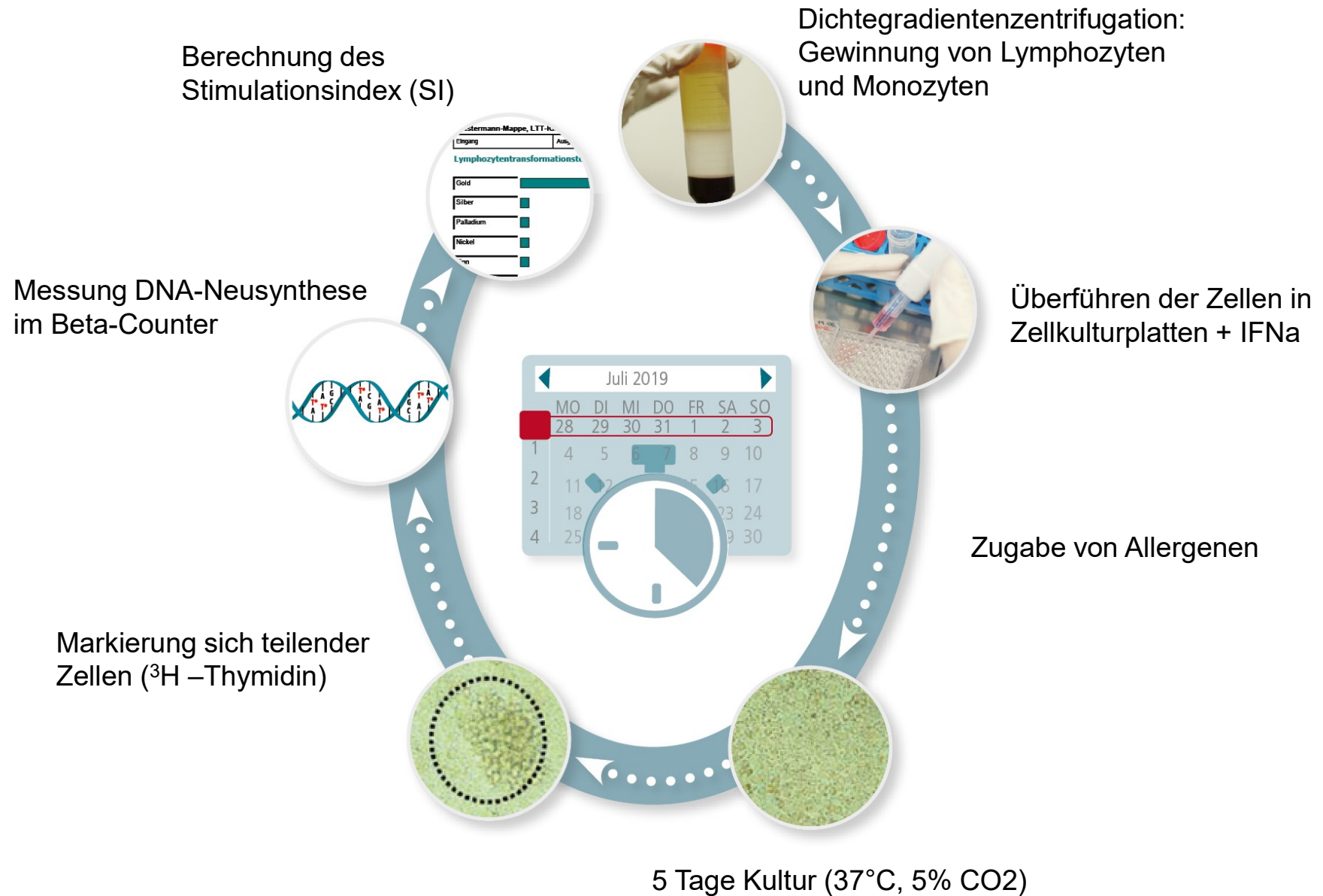
## Labormethode zum Nachweis Antigen-spezifischer T-Zellen im Blut des Patienten

### Testprinzip des LTT:

- Nachweis einer in vitro-induzierten Aktivierung von Lymphozyten -> Proliferation



# LTT- Methodik



# Befundbeispiel

## Ärztlicher Befundbericht

### Lymphozytentransformationstest Medikamente

#### Patient

##### Chloramphenicol

Dilution	SI
1:50	9,4
1:250	6,5
1:1000	3,4

##### Fusidinsäure

Dilution	SI
1:50	1,2
1:250	1,2
1:1000	1,0

##### Olopatadin

Dilution	SI
1:50	1,0
1:250	1,1
1:1000	1,1

#### Kontrollproband

1:50	1,4
1:250	1,2
1:1000	1,3

1:50	1,1
1:250	1,1
1:1000	1,2

1:50	1,1
1:250	1,3
1:1000	1,1

Basalwert **1775** cpm

Positivkontrolle (Antigen) **13,4** SI

Mitogenkontrolle (PWM) **22,4** SI

Ergebnisse von > 5 bei der Mitogenkontrolle PWM und > 3 bei der Antigenkontrolle (Tetanus/Candida/Influenza) sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung.

# Typ IV – Allergie - Diagnostik

## Wichtig:

- Der LTT zeigt eine **bestehende Sensibilisierung** auf!
- Eine Sensibilisierung ist eine **Voraussetzung** für eine Typ-IV-Allergie (klinische Symptomatik)
- Aber nicht jede Sensibilisierung hat eine Allergie zur Folge!

# Typ IV – Allergie - Diagnostik

**Robert-Koch-Institut empfiehlt 2008 den LTT auf Medikamente uneingeschränkt (Kat. 1A)**

	<p>Empfehlung des Robert Koch-Instituts</p>	
<p>Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2008 · 51 DOI 10.1007/s00103-008-0641-3 Online publiziert: © Springer Medizin Verlag 2008</p>	<p><b>„Qualitätssicherung beim Lymphozytentransformationstest“ – Addendum zum LTT-Protokoll der RKI-Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“</b></p> <p>Mitteilung der Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin“</p>	<p><b>Einstufung durch die RKI-Kommission</b></p> <p>Unter der Voraussetzung, dass die beschriebenen Qualitätsaspekte beachtet werden, kann man den LTT nach dem Bewertungsraster der Kommission [68] folgendermaßen einordnen:</p> <p>Spezifischer LTT zum Nachweis einer medikamentös-allergischen Reaktion und einer Sensibilisierung gegenüber Beryllium: Kategorie IA (Zitat: „Eine Maßnahme kann bei gegebener umweltmedizinischer Indikation uneingeschränkt empfohlen werden“).</p>

# Sonderfall - Impfunverträglichkeit



Für alle bekannten oder auch nur postulierten Formen der Impfreaktion, Impfkrankheit und andauernden Impfschäden gilt:

**Labordiagnostik ohne Bedeutung.**

Ausser: Allergische Sensibilisierung auf einen Impfstoffbestandteil  
-> selten, daher keine präventive Testung angeraten

# Testung auf bestehende Sensibilisierungen

## Typ-I (Soforttyp)

- Indikation:**
- frühere auffällige, zügige Reaktionen nach erfolgten Impfungen
  - Bekannte Typ-I Allergie auf Impfstoffbestandteil (z.B.: Hühnerei, Gelatine...)

**Test:** Basophilen Degranulations-test (BDT)

**Testantigen:** gesamter Impfstoff (ggf. Folgediagnostik mit Einzelallergnen)



# Testung auf bestehende Sensibilisierungen

♂, 7 Jahre: Nach Impfung mit Infanrix Hautausschläge erhalten -> Neurodermitis  
Frage: Allergie auf Impfstoffbestandteil?

## Ärztlicher Befundbericht

**Material:** 1x Heparinblut

**Untersuchung**

**Ergebnis Einheit**

**Referenzbereich\***

Basophilen-Degranulationstest (BDT)

Die durch das jeweilige Allergen induzierte Leukotrienmenge wird in pg/ml angegeben und kennzeichnet bei Werten > 200 pg/ml eine bestehende Sensibilisierung auf das entsprechende Allergen.

Allergen 1 Infanrix Hexal Injektionslösung	347	pg/ml	< 200
---	-----	-------	-------

Allergen 2 Priorix Injektionslösung	77	pg/ml	< 200
--	----	-------	-------

Zellvitalität intakt

Die durchgeführte IgE-Stimulationskontrolle sicherte die uneingeschränkte Auswertbarkeit des Testergebnisses.

Interpretation

Nachweis einer Sensibilisierung vom Typ I gegenüber dem oben rot gekennzeichneten Allergen.

# Testung auf bestehende Sensibilisierungen

## Typ-IV (Spättyp)

- Indikation:**
- vermutete Typ-IV Allergie auf Impfstoffbestandteile (z.B.: Thiomersal, Aluminium, Formaldehyd...)

**Test:** Lymphozytentransformationstest (LTT)

- Testantigen:**
- keine Testung mit gesamten Impfstoff bei bereits erfolgter Immunisierung gegen den Erreger
  - einzelne, im Verdacht-stehende Bestandteile (Bsp. siehe oben)



# Testung auf bestehende Sensibilisierungen

bereits geimpft!

## Ärztlicher Befundbericht

### Patient

Infanrix Hexa Inj.

	SI
1:50	39,4
1:250	45,5
1:1000	38,5

### Kontrollproband

1:50	62,3
1:250	59,0
1:1000	25,0

Basalwert 1093 cpm

Positivkontrolle (Antigen) 7,5 SI

Mitogenkontrolle (PWM) 54,5 SI

Ergebnisse von > 5 bei der Mitogenkontrolle PWM und > 3 bei der Antigenkontrolle (Tetanus/Candida/Influenza) sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung.

Keine Unterscheidung möglich zwischen erwünschter zellulärer Gedächtnisantwort auf das Impfantigen und einer Typ-IV-Sensibilisierung auf einen Impfstoffbestandteil!

-> Testung auf einzelne Allergene




# Testung auf bestehende Sensibilisierungen

nicht geimpft!

## Ärztlicher Befundbericht

### Patient

Infanrix Hexa Inj.

		SI
1:50		1,0
1:250		1,1
1:1000		1,0

### Kontrollproband

1:50	73,7
1:250	61,2
1:1000	33,0

Basalwert 1082 cpm

Positivkontrolle (Antigen) 25,7 SI

Mitogenkontrolle (PWM) 35,4 SI

Ergebnisse von > 5 bei der Mitogenkontrolle PWM und > 3 bei der Antigenkontrolle (Tetanus/Candida/Influenza) sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung.

Der vorliegende Befund zeigt keinen Hinweis auf eine bestehende Sensibilisierung im Sinne einer Typ IV-Immunreaktion gegenüber dem getesteten Impfserum (keine vorausgegangene Impfung mit diesem Serum erkennbar und auch keine Hyperreaktivität vom Typ IV).

# Medikamentenallergie - Diagnostik

