

Soforttyp-Allergien in der Phlebologie

Vortrag von PD Dr. med. Peter Schmid-Grendelmeier, Leiter der Allergiestation, Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich, anlässlich der Fortbildung «Dermatologie-Update: Allergien in der Phlebologie», vom 13. März 2008

Im Folgenden werden einige Medikamentengruppen besprochen, die im Zusammenhang mit phlebologischen Abklärungs- und Therapiemassnahmen als mögliche Allergene diskutiert werden. Die Applikation von Kontrastmitteln ist häufig von Intoleranzreaktionen und ganz selten von schweren anaphylaktischen Reaktionen begleitet. Während Sklerosierungsmittel sehr selten Reaktionen auslösen, sind Lokalanästhetika häufig für Intoleranzreaktionen verantwortlich. Eigentliche Allergien auf Lokalanästhetika sind jedoch sehr selten. Heparinoide können vor allem Spätreaktionen auslösen.

Kontrastmittel

Unverträglichkeitsreaktionen auf Kontrastmittel sind häufig. Eigentliche IgE-vermittelte Allergien sind sehr wenig in der Literatur beschrieben. Häufige Symptome nach Applikation von Kontrastmitteln, welche in 3 bis 15 Prozent der Fälle auftreten, reichen von gastrointestinalen Beschwerden wie Übelkeit, Brechreiz und Durchfall bis zu Hautreaktionen wie

Pruritus, Exanthenen oder Urtikaria. Anaphylaktische Reaktionen sind sehr selten. Reaktionen können innerhalb von Minuten, aber auch erst nach Tagen auftreten. Es existieren gut dokumentierte, reproduzierbare Fälle, bei welchen Patienten noch nach 4 bis 5 Tagen nach Kontrastmittelapplikation an Brechreiz oder Durchfall litten. Entscheidend dabei ist, welches Kontrastmittel verwendet wird. Das höchste allergische Potenzial besitzen hochmolekulare, ionische Kontrastmittel, bei niedermolekularen ionischen ist es bereits geringer und bei niedermolekularen nichtionischen am geringsten. Zum Glück ist ein anaphylaktischer Schock sehr selten. Gemäss einer Studie wurden sofortige Reaktionen nur bei 1 von 25 000 Applikationen beobachtet, während Spätreaktionen bei 1 von 10 Anwendungen auftraten (1). Allergische Reaktionen mit Patentblau sind bei 1 bis 2 Prozent der Applikationen beschrieben worden.

Die Mechanismen der Entstehung einer Kontrastmittel-Unverträglichkeit sind sehr unterschiedlich. Sie reichen von sehr seltenen IgE-vermittelten Sofortreaktionen bis hin zur unspezifischen Histaminfreisetzung, zum Beispiel durch ionophore Effekte. Neben den IgE-vermittelten gibt es auch komplementaktivierende Mechanismen. Medikamente wie Opiate, Dextrane oder nichtsteroidale Antirheumatika können als Kofaktoren wirken. Bei Patienten, die an einer Urticaria pigmentosa, Mastozytose oder Urticaria factitia leiden, sind die Risikofaktoren für eine Intoleranz grösser, da eine erhöhte Histaminliberation vorliegt.

Falls ein Kontrastmittel zu einem Zwischenfall wie Blutdruckabfall oder Atemnot geführt hat, kann es

zur Dokumentation nützlich sein, die Serumtryptase Typ β als Anaphylaxieparameter zu bestimmen. Dabei handelt es sich um einen Mediator von Mastzellen, der ebenfalls wie Histamin freigesetzt wird und bei einem systemischen mastzellvermittelten Ereignis drei bis sechs Stunden nach dem Ereignis ansteigt.

Prof. W. Pichler, Bern, hat die Kreuzreaktivitäten zwischen Kontrastmitteln intensiv untersucht. Er und seine Mitarbeiter konnten diese Kreuzreaktivitätsphänomene auf zellulärer Stufe der Lymphozyten nachweisen und zeigen, dass eine Kreuzreaktivität mittels In-vitro-Diagnostik (Lymphozyten-Transformationstest = LTT) identifiziert werden kann. Da nur IgE-vermittelte Reaktionen erfasst werden können, sind Hauttests für Unverträglichkeitsreaktionen nicht sehr sensitiv.

Neben dem Nachweis und der Vermeidung eines Allergens kommt auch immer eine Prämedikation infrage. Ein guter Schutz kann eine gefürchtete Anaphylaxie verhindern, Spätreaktionen jedoch weniger. Wir empfehlen bei Patienten mit der Anamnese eines Zwischenfalls mit Kontrastmitteln eine Prämedikation auch bei negativen Hauttests. Eingesetzt werden Kortikosteroide und Antihistaminika. Ein Antihistaminikum sollte entweder oral 1 bis 2 Stunden vor dem Eingriff eingenommen oder intravenös 30 Minuten vorher verabreicht werden. Zu einem späteren Zeitpunkt nützt dies nichts mehr, da die Histaminrezeptoren noch nicht blockiert sind und das freigesetzte Histamin diesen gegenüber eine höhere Affinität aufweist als das Antihistaminikum.

Sklerotherapie und allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen sind in der Sklerotherapie ausgesprochen selten. Bei Polidocanol beispielsweise werden praktisch nur Kontaktallergien beschrieben (2). Bei Tetradecyl wird nur über Einzelfälle von anaphylaktischen Reaktionen berichtet.

Heparinoide und Antikoagulanzen

Bei Heparinoiden und Antikoagulanzen besteht ein breites Spektrum an Unverträglichkeitsreaktionen. Die klassische Soforttyp-Allergie ist jedoch eher selten, kann aber potenziell lebensgefährlich sein. In der Literatur wird der Fall einer 42-jährigen Frau beschrieben, welche zwei Stunden nach einer Enoxparin-Injektion an einem generalisierten Exanthem und Atemnot litt. Der Hauttest zeigte einen positiven Befund.

Auch werden urtikarielle Reaktionen beschrieben. Soforttyp-Allergien kommen bei Hirudinen gehäuft vor. Bis jetzt wurden 16 Todesfälle aufgrund

eines anaphylaktischen Schocks auf Hirudine beschrieben. Bei bestehenden Unverträglichkeiten gegenüber Heparinoiden steht das Präparat Arixtra als zwar teure, aber mögliche Alternative zur Verfügung. Ebenso sinnvoll ist die Umstellung auf Vitamin-K-Antagonisten. Heparininduzierte Spätreaktionen treten nach einigen Tagen bis Wochen am Ort der Injektion auf. Selten sind Hautnekrosen bei der HI-Thrombozytopenie zu beobachten. Ebenso kann innerhalb von Tagen eine Cumarinnekrose auftreten. Die Allergiediagnostik bei Heparinen ist sehr aufwendig und reflektiert wegen der ungenügenden Sensitivität das klinische Geschehen nur beschränkt. Aber falls Tests eine positive Reaktion zeigen, haben diese einen hohen prädiktiven Wert (3).

Allergische Reaktionen bei Lokalanästhesien

Ein häufiger Zuweisungsgrund sind Intoleranzreaktionen auf Lokalanästhetika. Bei diesen muss zwischen dem früher oft verwendeten Estertyp (Parabene, Procain, Tetracain) und dem heute sehr verbreiteten Amidtyp (Lidocain, Ultracain, Scandicain usw.) unterschieden werden, bei welchem Allergien sehr viel seltener auftreten. Lokalanästhetika-Allergien sind sehr viel häufiger auf Intoleranzen gegenüber Additiva zurückzuführen. Zu diesen gehören Vasokonstriktoren und Konservierungsmittel (Tabelle). Praktisch alle adrenalinhaltigen Präparate benötigen Natriumdisulfit oder Parabene, um sowohl das Adrenalin als auch das Lokalanästhetikum zu konservieren. Disulfite werden auch in vielen Nahrungsmitteln zur Konservierung zugesetzt, auf welche Patienten ebenfalls reagieren können.

Take-home-Message Lokalanästhetika-Intoleranz

- Echte Allergien sind selten (< 1% der zugewiesenen Fälle)
- Differenzialdiagnostisch psychogene Reaktion oder pharmakologische Reaktion mit einbeziehen (z.B. Blutdruckabfall bei intravasaler Injektion)
- Allergien treten häufiger bei Ester-Lokalanästhetika auf, auch Kreuzreaktionen sind zu erwarten
- An Konservierungsmittel denken (Intoleranzreaktionen durch Disulfite)
- Bei Unklarheit medikamentöse Prophylaxe erwägen

Tabelle:

Zusammensetzung und allergische sowie Unverträglichkeitsreaktionen bei Lokalanästhetika

Zusammensetzung von Lokalanästhetika

Estertyp

- Ester der Benzoesäure (Parabene)
- Procain (Otagan)
- Tetracain
- Oxybuprocain (Novesin-Lösung, Mebucaine-Lutschtabletten)

Amidtyp

- Amidstruktur
- Lidocain (Xylocain)
- Prilocain (Xylonest)
- Mepivacain (Scandicain)
- Articain (Ultracain, Ubistesin)
- Bupivacain (Carbostesin)
- Ropivacain (Naropin)

Konservierungsmittel: – Natriumdisulfit

– Parabene

Ev. **Vasokonstriktor** (Adrenalin/Vasopressin) (enthalten meist Natriumdisulfit)

Vorkommen / allergische und Intoleranzreaktionen

- Ester der Benzoesäure, die somit zu den Parabenen gehören
- Allergien häufiger
- Kreuzallergien innerhalb Estergruppe («Parabenstruktur»)
- meist Spättyp-Allergie

- Allergien selten
- Kreuzallergien vereinzelt beschrieben

- Disulfite: vielen Nahrungsmitteln zur Konservierung zugesetzt (E220–224)
- Schwefelverbindungen: setzen in wässriger Lösung Schwefeldioxid frei, dadurch v.a. Intoleranzreaktionen, selten echte Allergien

- Parabene: stark verbreitete Konservierungsmittel
- z.B. auch in Diuretika
- weite Verbreitung ursächlich für Sensibilisierungspotenzial in Bevölkerung
- Gruppenallergien bekannt

- Natriumdisulfit* (siehe oben)

Sehr viel häufiger, in über 80 Prozent der Fälle, haben Lokalanästhetika-Zwischenfälle andere Ursachen. Sie können vagovasaler Natur sein oder durch eine Begleitmedikation (NSAR, ASS), durch für die Operation notwendige Medikamente und Materialien wie Latex als hochpotentes Allergen oder aber durch Antibiotika ausgelöst werden. Eine erhöhte Tendenz zur Reaktionsbereitschaft auf Lokalanästhetika haben Patienten mit Urticaria factitia oder Mastozytose. Da einige Patienten bereits schon bei der Vorstellung, eine Spritze zu erhalten, Reaktionen wie Schwindel oder Übelkeit zeigen, werden neben unseren Testreihen auch Provokationen mit Plazebo durchgeführt. Daneben werden Intoleranzen gegen-

über Konservierungsmitteln überprüft. Ziel einer Abklärung bei einem Zwischenfall ist, dass der Patient einen Allergiepass erhält, in welchem vermerkt ist, welches Lokalanästhetikum er verträgt und welches nicht.

Acetylsalicylsäure-(ASS-)/Analgetika-Intoleranz

Bei einer 43-jährigen Patientin, bei welcher Asthma diagnostiziert wurde und eine behinderte Nasenatmung vorlag, kam es bei einer Sklerotherapie zu Urtikaria und einem Asthmaanfall. Zuvor hatte die Patientin gegen die Schmerzen zwei Tabletten

Aspirin eingenommen. Die Testreihen waren negativ, also lag keine IgE-vermittelte Reaktion vor. Da die Patientin über Reaktionen mit anderen Analgetika berichtete, lag eine ASS-Intoleranz nahe. Diese kommt gehäuft bei Polyposis nasi und Asthma bronchiale (intrinsische Form) vor und wird auch als Samter/Widal-Aspirin-Trias bezeichnet. Diese ist praktisch nie IgE-vermittelt (Hauttests: Ig-Bestimmung negativ). Die Abklärungen bei einer ASS-Intoleranz sind sehr aufwendig, da Provokationstests durchgeführt werden müssen.

Um ASS- und eventuell andere NSAR-Intoleranzen zu vermeiden, müssen Ausweichanalgetika wie Paracetamol, Nimesulid, Celecoxib gesucht werden, mit welchen der Patient für den Bedarfsfall versorgt wird und die im Allergiepass vermerkt werden. Es konnte nachgewiesen werden, dass Celebrex von vielen Patienten gut vertragen wird (4). Bei schweren Zwischenfällen erhält der Patient ein Anaphylaxie-Notfallset (2 Tabletten Prednison [Glukokortikoid], 2 Tabletten Acrivastin [Antihistaminikum] Grad III und IV, Epipen Adrenalin) und wird entsprechend instruiert. ●

Gisela Stauber-Reichmuth

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Peter Schmid-Grendelmeier

Leiter der Allergiestation

Dermatologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich

Gloriastrasse 31, 8091 Zürich

Tel. 044-255 30 79 (Sekt.), Fax 044-255 44 31

E-Mail: peter.schmid@usz.ch, Internet: www.dermatologie.usz.ch

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Idée J.M., Pinès E., Prigent P., Corot C.: Allergy-like reactions to iodinated contrast agents. A critical analysis, *Fund Clin Pharmacol* 2005; 19: 263.
2. Uter W, Geier J, Fuchs T; IVDK Study Group: Contact allergy to povidocanol, 1992 to 1999, *J Allergy Clin Immunol* 2000 Dec; 106(6): 1203–1204.
3. Bircher A. J., Harr T., Hohenstein L., Tsakiris D. A.: Hypersensitivity reactions to anti-coagulant drugs: diagnosis and management options, *Allergy* 2006; 61 (12): 1432–1440.
4. Roll A., Wüthrich B., Schmid-Grendelmeier P., Hofbauer G., Barbara K. Ballmer-Weber B.K.: Tolerance to celecoxib in patients with a history of adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Swiss Med Weekly* 2006; 136: 684–690.

Korrigendum

In medicos 2/08 hatte sich in der Arbeit «Pathogenese epithelialer Tumore» (S. 21ff.) ein Fehler in der Beschriftung der Abbildung 6 eingeschlichen. Neben an besagte Abbildung, korrekt beschriftet.

Wir bitten um Nachsicht.

Die Redaktion

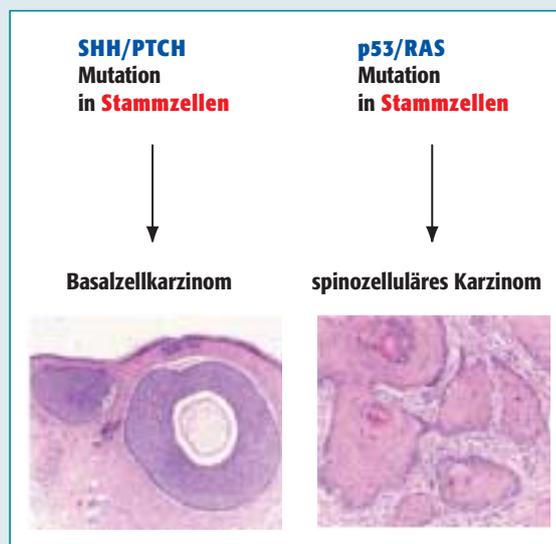


Abbildung 6: Das Muster der genetischen Mutationen bestimmt die Morphologie des Tumors