

Seltene Soforttypallergie

IgE-vermittelte Anaphylaxie auf Methylprednisolon

Dr. med. Ulrich Mani-Weber^a; Dr. med. Jeannine Hullin^b; Dr. med. Darius Kazanavicius^b; Dr. med. dent. et dipl. med. Alejandra Maldonado^b^a Allergiepraxis BEO AG, Thun; ^b Notfallzentrum Spital Thun, Thun

Hintergrund

Jede Anaphylaxie sollte wegen ihrer Gefährlichkeit und des hohen Rezidivrisikos allergologisch abgeklärt werden. Insbesondere bei Polytherapie kann nicht «der Wahrscheinlichkeit nach» auf den kausalen Auslöser geschlossen werden. Dies illustriert der vorliegende Fall einer seltenen Soforttypallergie auf Methylprednisolon.

Fallbericht

Anamnese

Eine 23-jährige Patientin erhielt infolge eines Verkehrsunfalls im Rahmen der Primärversorgung Fentanyl, Paracetamol und Metamizol intravenös. Da sie möglicherweise früher auf ein Radiokontrastmittel reagiert hatte, wurde vor Durchführung einer Computertomographie mit Kontrastmittel eine Prämedikation mit 2 mg Clemastin und 125 mg Methylprednisolon (MP) intravenös verabreicht. Unmittelbar danach kam es zu generalisierter Urtikaria, Lidödemen und Atembeschwerden ohne Kreislaufinstabilität und mit normaler Sauerstoffsättigung unter Gabe von 7 L Sauerstoff. Die Dyspnoe ging nach Gabe von 50 µg Adrenalin intramuskulär und inhalativ zurück. Die folgende Kontrastmittelgabe (Iomeprol) führte nicht zu einer Verschlechterung des Zustandsbildes.

Es wurde von einer allergischen Reaktion auf Metamizol oder Zusatzstoffe ausgegangen und die Patientin zunächst intensivmedizinisch überwacht. Sie konnte gleichentags nach Hause entlassen werden (Diagnose: Schädel-Hirn-Trauma I°). Ein Notfallset wurde ausgehändigt (2 × 5 mg Levocetirizin, 2 × 50 mg Prednisolon, 300 µg Adrenalin als Autoinjektor) und eine allergologische Abklärung veranlasst.

Sechs Monate später berichtete die Patientin im Rahmen der Abklärung, dass die Urtikaria nach der Reaktion noch über eine Woche angehalten habe trotz täglicher Behandlung mit 5 mg Levocetirizin sowie 50 mg Prednisolon. Dann habe sie eine «Entgiftung» durchgeführt, woraufhin sie die Medikamente habe absetzen können und die Urtikaria abgeklungen sei.

Dem Allergologen war die Patientin bereits als Atopikerin bekannt. Wegen ihres Asthmas war sie bis 2015 mit Budesonid/Formoterol behandelt worden. Früher waren wegen Ekzemen auch weitere Kortikosteroide (KS) eingesetzt worden.

Befunde

Sechs Monate nach dem Ereignis wurden im Rahmen der allergologischen Abklärung alle damals verabreichten Medikamente getestet.

Ein positives Ergebnis fand sich einzig für Methylprednisolon (Tab. 1).

Zwölf Tage später wurden Hauttestungen mit KS der Strukturgruppen I bis III (Tab. 2) durchgeführt, erneut mit positivem Resultat für MP (Abb. 1), nicht aber für andere KS derselben Gruppe, inklusive Prednisolon.

Die Testung weiterer KS erfolgte, da Medikamente bei strukturellen Ähnlichkeiten kreuzreagieren können. Die in Tabelle 2 gewählte Einteilung von KS in Strukturgruppen nach [1] ist dabei nur eine von verschiedenen möglichen, die als kontrovers gelten.

Die basale Serum-Tryptase betrug 3,6 µg/l (Normwert im beauftragten Labor: <11,0 µg/l).

Clemastin kann nicht kutan (Soforttyp) getestet werden. Ein Basophilen-Aktivierungstest mit Clemastin und MP (beide experimentell) sowie Metamizol fiel negativ aus.

Therapie, Verlauf, Empfehlungen

Die Patientin erhielt einen vorläufigen Allergieausweis. Sie wurde darauf hingewiesen, dass KS in Antiasthmatica und anderen Medikamenten enthalten sein können, die bei atopischen Personen oft eingesetzt werden und die auch sie früher bereits erhalten hatte. Der Allergologe empfahl Provokationstests mit KS der Strukturgruppen II und III, um ihr verträgliche KS-Alternativen zur Verfügung

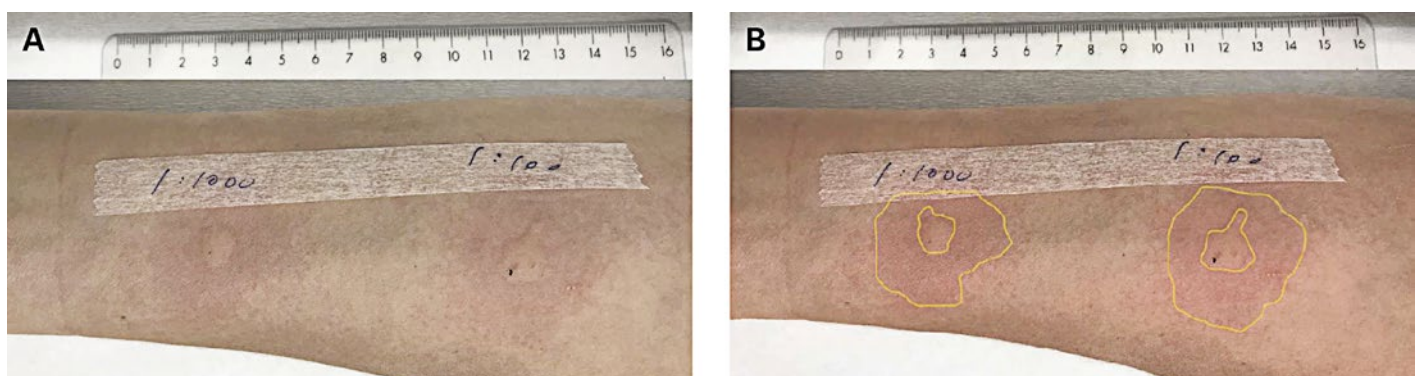


Abbildung 1: Intradermaltest mit positivem Resultat für Methylprednisolon-21-succinat 1:100 (rechte Quaddel) und 1:1000 (linke Quaddel), nativ (A) und mit eingezeichneter Begrenzung (B).

Tabelle 1: Durchgeführte Hauttests

Substanz	Handelsname/Vertrieb	IDT	Scr
6 Monate nach Indexreaktion			
Metamizol 20 mg/ml	Novalgin®	–	
Metamizol 2 mg/ml		–	
Paracetamol 10 mg/ml	Dafalgan®	–	
Paracetamol 5 mg/ml		–	
Fentanyl 0,005 mg/ml	Fentanyl®	–	
Fentanyl 0,0005 mg/ml		–	
Methylprednisolon-21-succinat 6 mg/ml	Solu-Moderin® 125	22/50	
Methylprednisolon-21-succinat 0,6 mg/ml		11/35	
Iomeprol 30 mg/ml	Iomeron®	–	
Iomeprol 3 mg/ml		–	
12 Tage nach 1. Testung			
Hydrocortison 10 mg/ml ^a	Solu-Cortef®	–	
Tixocortol-21-pivalat 10 mg/ml ^a	Vertrieb durch SmartPractice®		–
Prednisolon 40 mg/ml ^a	Spiricort®		–
Methylprednisolon-21-succinat 6 mg/ml ^a	Solu-Moderin® 125 ^d	12/45	
Methylprednisolon-21-succinat 0,6 mg/ml		15/45	
Methylprednisolon-21-succinat 0,06 mg/ml		12/40	
Triamcinolon-acetonid 8 mg/ml ^b	Kenacort A Solubile®	–	
Fluocinonid 0,5 µg/mgb	Topsym®		–
Dexamethason 3,4 mg/ml ^c	Mephameson®	–	
Dexamethason 1,7 mg/ml			
Mometason-17-furoat 1 µg/mg ^c	Elocom®		–
Clobetasol-17-propionat 0,5 µg/mg ^c	Dermovate®		–
Propylenglykol 50 mg/ml	Vertrieb durch SmartPractice®		–

Ablesen nach 15 Minuten; Positivkontrolle: Histamin 1:10⁴ intradermal; Negativkontrolle: NaCl 0,9%. Zahlenangaben: Durchmesser Quaddel/Rötung [mm]. ^aStrukturgruppe I, ^bStrukturgruppe II, ^cStrukturgruppe III nach [1] (vgl. Tabelle 2), ^dHilfsstoffe in Solu-Moderin® 125: Natrii dihydrogenophosphas monohydricus, dinatrii phosphas, natrii hydroxidum. Abkürzungen: IDT = Intradermaltest; Scr = Scratchtest.

stellen zu können, da bei Soforttypallergien Kreuzreaktionen auch zwischen unterschiedlichen KS-Gruppen vorkommen. Diese wurden von ihr nicht gewünscht, da sie sich nicht dem damit verbundenen Risiko erneuter allergischer Reaktionen aussetzen wollte. Es wurde deshalb schriftlich für alle Beteiligten festgehalten, dass KS der Gruppe I bei der Patientin kontraindiziert seien und sie gegenüber anderen KS nur in Anaphylaxiebereitschaft einschleichend reexponiert werden dürfe.

Diskussion

Wie im Spitalbericht vermutet, war Metamizol zwar als Allergen wesentlich wahrscheinlicher als MP, jedoch trat die Anaphylaxie unmittelbar nach Gabe von MP auf und es war eine

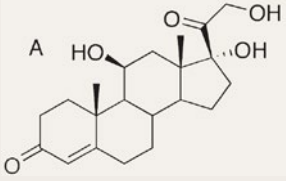
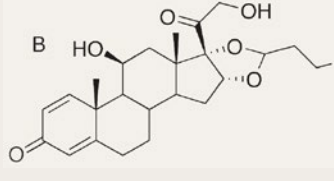
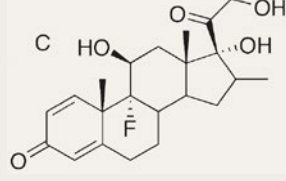
eindeutige Sensibilisierung auf MP vorhanden. Hier lag also paradoxerweise eine IgE-vermittelte Soforttypallergie auf MP vor, das die Patientin eigentlich vor einer allergischen Reaktion hätte schützen sollen.

Während Spättypallergien auf KS gelegentlich vorkommen (Schätzungen zur Prävalenz bei topischen KS: 0,2–5%), sind Soforttypallergien sehr selten und nicht mit Spättypallergien assoziiert [1]. In der überwiegend älteren Literatur gibt es fast nur Fallbeschreibungen (PubMed-Stichwortsuche zu «Anaphylaxie Methylprednisolon»: 34 Case Reports seit 1981 über 42 Patientinnen und Patienten [2–35], darunter 1 Todesfall [22]). In einer Übersichtsarbeit wurde die Häufigkeit von Soforttypreaktionen pro Gabe von KS auf 0,1–0,5% geschätzt – überwiegend in Form

von Anaphylaxien (60,8%). Häufigster Auslöser war MP, gefolgt von Prednisolon (40,8% respektive 25,8%) [36]. Die Routen waren unterschiedlich (z.B. intravenös, intraartikulär, peroral). Atopiker waren gegenüber KS häufig exponiert und entsprechend in den Publikationen überrepräsentiert, ebenso wie die Diagnosen «Nierentransplantation» [32, 33, 37, 38] oder «Multiple Sklerose» [18, 25, 30, 31].

Allerdings ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen: Bei Gabe von KS wegen einer allergischen Soforttypreaktion sieht die ausgelöste Symptomatik genauso aus wie die vorbestehende. Zudem zeigt der vorliegende Fall exemplarisch, dass KS als Allergene im klinischen Radar eher nicht auftauchen (und dann auch nicht abgeklärt werden) und häufig in Kombination mit anderen Medikamenten ein-

Tabelle 2: Vereinfachte Klassifikation der Kortikosteroide, Strukturgruppen I–III [1]

Gruppe	I	II	III
Merkmale	Keine C16-Methyl-Substitution Keine Halogenierung (in den meisten Fällen)	C16/C17-cis-ketal/diol-Struktur Halogenierung (in den meisten Fällen ausser*)	C16-Methyl-Substitution Halogenierung (ausser*)
Struktur			
Typische Vertreter	Budesonid Cloprednol Cortisonacetat Dichlorisonacetat Difluprednat Fludrocortisonacetat Fluormetholon Fluprednisolonacetat Hydrocortison Hydrocortisonaceponat Hydrocortisonacetat Hydrocortison-17-butytrat Hydrocortison-21-butytrat Hydrocortison-Hemisuccinat Isofluprednonacetat Mazipredon Medryson Methylprednisolonaceponat Methylprednisolonacetat Methylprednisolon-Hemisuccinat Prednicarbat Prednisolon Prednisoloncaproat Prednisoloncivalat Prednisolon-Natrium-Metasulfobenzoat Prednisolon-Hydrogensuccinat Prednison Tixocortolpivalat Triamcinolon	Aminonid Budesonid (R-Isomer) [^] Desonid* Fluchloronid Flumoxonid Flunisolid Fluocinolonacetamid Fluocinononid Halcinonid* Triamcinolonacetamid Triamcinolonbenetonid Triamcinolondiacetat Triamcinolonhexacetamid	Alclomethasondipropionat Beclomethasondipropionat Betamethason Betamethason-17-Valerat Betamethasondipropionat Betamethason-Natriumphosphat Clobetasolpropionat Clobetasolbutyrat Cortivazol* Desoxymethason Dexamethason Dexamethasonacetat Dexamethason-Natriumphosphat Diflucortolonvalerat Diflorasondiacetat Flumethasonpivalat Fluocortinbutyl Fluocortolon Fluocortoloncaprylat Fluocortolonpivalat Fluprednidenacetat Halomethason Meprednison* Fluticasonpropionat Mometasonfuroat

[^] Können nur in Ausnahmefällen mit den Acetoniden kreuzreagieren.

© 2011 John Wiley & Sons A/S. Nachdruck und Übersetzung mit freundlicher Genehmigung.

gesetzt werden, die als Trigger eher infrage kommen.

Es gibt nur wenige Arbeiten, in denen Soforttypallergien auf KS auch per Test untersucht worden sind. Intradermaltests scheinen eine recht gute Sensitivität zu haben (74–93% [16, 24, 39, 40]); die Sensitivität von Pricktests ist erwartungsgemäss ungenügend [39, 40, 41, 42], bei Medikamentenallergien ein bekanntes Phänomen. Es gibt aber auch positive Pricktestresultate [43, 44].

Succinathaltige KS wie MP oder Hydrocortison scheinen wesentlich häufiger für Soforttypreaktionen verantwortlich zu sein als phosphathaltige wie Dexamethason oder Betamethason [29, 36, 37]; allerdings werden sie auch häufiger eingesetzt.

Hilfsstoffe in KS-Präparaten dürfen als Allergene nicht vergessen werden: In einer Studie waren 5 von 9 Personen mit positivem Soforttyphauttest oder Provokationstest nicht auf

das KS, sondern auf Carboxymethylcellulose oder Polyethylenglykol allergisch [42]; 3 weitere Publikationen (4 Patientinnen und Patienten) zeigten ebenfalls IgE-Sensibilisierungen auf Carboxymethylcellulose, auch im Basophilen-Aktivierungstest [43, 45, 46]. In unserem Fall schied das aus (Tab. 1).

Zur Problematik der Kreuzreaktivität, die bei Spättypallergien gut untersucht ist [1], gibt es bei Soforttypallergien zu wenige Daten. MP und Hydrocortison scheinen häufig Kreuzreaktionen zu zeigen [40, 41], es gibt aber auch monosensibilisierte Personen innerhalb einer Gruppe [40, 47], wie in unserem Fall. Eine im Test festgestellte Kreuzreaktivität zwischen den Gruppen I und III konnte bei 6 von 14 Untersuchten gezeigt werden, zudem scheint ein negativer Intradermaltest eine Allergie nicht sicher auszuschliessen (positiver Provokationstest bei 1 von 6 Personen auf negativ getestetes Dexamethason [40], dies auch in einer Fallstudie

[41]). Es ist deshalb eine Herausforderung, den Betroffenen sichere Alternativpräparate nennen zu können; nebst Haut- sind auch Provokationstests ratsam.

Unsere Patientin könnte auch auf das nach Spitalaustritt eingenommene Prednisolon allergisch reagiert haben, da sie unter laufender Therapie weiterhin unter Urtikaria gelitten hatte, die erst nach Absetzen abgeklungen war. Dass Hauttests mit weiteren KS der Gruppe I negativ ausgefallen waren, könnte auch andere Gründe haben (Sensitivität bei Scratchtest niedriger als bei Intradermaltest; bei MP als Primärallergen schwächere Reaktivität für kreuzreaktive KS).

Der vorliegende Fall untermauert, dass jede Anaphylaxie allergologisch abgeklärt werden sollte. Einerseits wegen ihres medizinischen Risikos: Ohne Abklärung wäre die Patientin wahrscheinlich ungeschützt gegenüber KS re-exponiert und damit einem erneuten Anaphy-

Das Wichtigste für die Praxis

- Eine allergische Reaktion auf Kortikosteroide (KS) ist selten. Es ist jedoch wichtig, sie zu erkennen. Kreuzreaktionen auf verschiedene KS sind möglich.
- Wenn unmittelbar nach Gabe eines KS allergietypische Beschwerden auftreten oder sich eine bestehende Symptomatik akut verschlechtert, sollte eine Soforttypallergie auf das KS in Betracht gezogen werden.
- Entscheidende Hinweise auf die Ursache einer Anaphylaxie liefert die genaue Anamnese (zeitlicher Ablauf, Eruiere aller potentiellen Trigger).
- Jede Anaphylaxie sollte allergologisch abgeklärt werden (Aufklärungsrate etwa 94%), um Rezidive zu vermeiden, die letal sein können.
- Die allergologische Abklärung sollte bald nach der Indexreaktion erfolgen, bei Medikamentenallergien innerhalb von sechs Monaten.

laxierisiko ausgesetzt worden. Die Reexposition gegenüber einem Allergen kann bei Soforttypallergien tödlich verlaufen, insbesondere bei parenteraler Gabe in hoher Dosierung. Andererseits haben allergologische Abklärungen – wie hier – mitunter überraschende Resultate.

Hierzu müssen Anaphylaxien zunächst als solche identifiziert werden. Sie können leicht ausgeprägt sein (z.B. stammbetonte Urtikaria) und dann übersehen oder als irrelevant eingeschätzt werden. Sie können auch atypisch verlaufen (z.B. anaphylaktischer Schock ohne Urtikaria). Hilfreich ist die Bestimmung der reaktiven Tryptase während der Akutreaktion [48].

Anaphylaxierezidive sind häufig (bis zu 57,27 Ereignisse / 100 Patientenjahre [49]). Es wird davon ausgegangen, dass nur 1 von 3 aller Anaphylaxien abgeklärt wird [50]. Stand 2011 betrug die Aufklärungsrate der allergologischen Abklärung von Anaphylaxien etwa 94% [51], heute liegt sie wegen technologischer Fortschritte möglicherweise darüber (rekombinante IgE-Analytik).

Ein weiterer Lernpunkt, der sich aus dem vorliegenden Fall ergibt, ist das Hinterfragen klinischer Routinen. KS benötigen als Prämedikation wegen ihres verzögerten Wirkungseintritts ausreichend Vorlaufzeit. Sie sind deshalb keine Primär-/Notfalltherapie bei Anaphylaxie [51]. Möglicherweise wirken sie gegen Spätphasereaktionen, die als Folge der Primärreaktion in circa 4,5% der Fälle einige Stunden später auftreten können [52]. Hierzu genügt jedoch die Gabe während der initialen Reaktion oder kurz danach.

Grössere Untersuchungen wären wünschenswert, um Kreuzreaktivität, Sensitivität

und Spezifität der Tests zu klären. Systematische Studien scheinen aber angesichts der tiefen Fallzahlen kaum realisierbar.

Korrespondenz

Dr. med. Ulrich Mani-Weber
Allergiepraxis BEO AG
Bälliz 67
CH-3600 Thun
[Weberman\[at\]hin.ch](mailto:Weberman[at]hin.ch)

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autorinnen und Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Empfohlene Literatur

- 1 Baeck M, Goossens A. Immediate and delayed allergic hypersensitivity to corticosteroids: practical guidelines. *Contact Dermatitis*. 2012;66(1):38–45.
- 16 Patel A, Bahna SL. Immediate hypersensitivity reactions to corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(3):178–82.
- 24 Baker A, Empson M, The R, Fitzharris P. Skin testing for immediate hypersensitivity to corticosteroids: a case series and literature review. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(3):669–76.
- 35 Nakamura H, Matsuse H, Obase Y, Mitsuta K, Tomari S, Saeki S, et al. Clinical evaluation of anaphylactic reactions to intravenous corticosteroids in adult asthmatics. *Respiration*. 2002;69(4):309–13.
- 36 Baeck M, Marot L, Nicolas JF, Pilette C, Tennstedt D, Goossens A. Allergic hypersensitivity to topical and systemic corticosteroids: a review. *Allergy*. 2009;64(7):978–94.



Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie unter:
<https://smf.swisshealthweb.ch/de/article/doi/smf.2024.1308707175>.



Dr. med. Ulrich Mani-Weber
Allergiepraxis BEO AG, Thun