

Möglichkeiten und Grenzen der allergologischen in-vitro Diagnostik bei Arzneimittelüberempfindlichkeit

B. Wedi

Das Management von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel ist aufwändig und kompliziert. Neben allergischen Reaktionen mit definiertem immunologischem Mechanismus können so genannte nicht-allergische Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, bei denen der Pathomechanismus ungeklärt ist. Es existieren kaum standardisierte, anhand des Goldstandards Provokationstestung validierte, kommerziell erhältliche diagnostische in-vitro-Tools. Der Nachweis einer spezifischen Sensibilisierung durch Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper ist nur für wenige Arzneimittelallergene verfügbar. Zelluläre Tests finden daher starke Beachtung, um mit ihnen ggf. eine diagnostische Lücke schließen zu können. Zielzellen dieser zellulären in-vitro Diagnostik sind bei Sofortreaktionen die basophilen Granulozyten aus dem peripheren Blut. Ihre Aktivierung nach Stimulation mit dem Arzneimittel kann einerseits anhand einer de-novo-induzierten Sulfidoleukotrienproduktion im CAST (zellulären Antigenstimulationstest) und andererseits anhand der Induktion bzw. Aufregulation von Oberflächenaktivierungsmarkern wie z. B. CD63 oder CD203c mittels Durchflußzytometrie (Basophilen-Aktivierungstest, FlowCAST, Flow2CAST) untersucht werden. Diese zelluläre in-vitro-Diagnostik kann bei vermuteten IgE-vermittelten Reaktionen als zusätzlicher Baustein in der Diagnostik sehr hilfreich sein. Bei Sofortreaktionen auf Betalactam-Antibiotika liegen Sensitivität und Spezifität höher als bei der Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper mittels CAP-System. Für die Untersuchung der Cephalosporine, für die meist gar keine spezifische IgE-Antikörperbestimmung verfügbar ist, wurde eine Sensitivität von 50-77% beschrieben. Auch zur Diagnostik anaphylaktischer Reaktionen z. B. auf Muskelrelaxantien, Heparine, Insuline, Glukokortikosteroide, Protonenpumpenhemmer und Patentblau wurden Basophilenaktivierungstests mit Erfolg eingesetzt. Die Bedeutung bei nicht-allergischen, so genannten pseudoallergischen Reaktionen, z. B. auf NSAR ist bisher nicht abschließend geklärt. Bisherige Studien sind nur schwer vergleichbar, weil sich Methodik und Stimuluskonzentrationen stark unterscheiden.

Für Reaktionen vom Spättyp (Arzneiexantheme) kann zum Nachweis spezifischer T-Lymphozyten ein Lymphozytentransformationstest hilfreich sein. Maximale Sensitivität konnte kürzlich mittels einer Kombination aus durchflußzytometrischer intrazellulärer Zytokinproduktion und Zytokinbestimmung im ELISA gezeigt werden. Ob auch Granzyme B als Marker einer Arzneimittelüberempfindlichkeit vom Spättyp geeignet ist, müssen weitere Untersuchungen bestätigen.

Gerade bei anaphylaktischen allergischen oder vermuteten nicht-allergischen Reaktionen sowie sehr schweren Arzneireaktionen (z. B. TEN, AGEP) sollten vor einer potentiell lebensbedrohlichen Provokationstestung mit dem Arzneimittel die vorhandenen in-vitro diagnostischen Tools ausgeschöpft werden.

Es ist zu hoffen, dass die zunehmende Validierung der zellulären Assays anhand des Goldstandards Provokationstestung zu Weiterentwicklungen und zur Definition der optimalen eingesetzten Konzentrationen der Arzneimittel führt, um die große diagnostische Lücke, die im Management von Überempfindlichkeitsreaktionen besteht, zu schließen.

Literatur

- De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Bienvenu J, Blanca M, Demoly P, Ebo DG, Mayorga L, Monneret G, Sainte-Laudy J. Diagnostic tests based on human basophils: more potentials and perspectives than pitfalls. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 146:177-89.
- De Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Blanca M, Correia S, Erdman S, Jermann JM, Kanny G, Kowalski M, Mayorga L, Medrala W, Merk A, Sturm GJ, Sainte-Laudy J, Schneider MS, Szczeklik A, Weber JM, Wedi B. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity syndrome. A multicenter study. I. Clinical findings and in vitro diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19:355-69
- Ebo DG, Sainte-Laudy J, Bridts CH, Mertens CH, Hagendorens MM, Schuerwegh AJ, De Clerck LS, Stevens WJ. Flow-assisted allergy diagnosis: current applications and future perspectives. *Allergy* 2006; 61:1028-39.
- Kleine-Tebbe J, Erdmann S, Knol EF, MacGlashan DW, Jr., Poulsen LK, Gibbs BF. Diagnostic tests based on human basophils: potentials, pitfalls and perspectives. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 141:79-90.