

Medikamentenallergien und -intoleranzreaktionen in der Allgemeinpraxis

Von Thomas Harr und Lars E. French

Beim Auftreten von Exanthenen sollte der Allgemeinpraktiker auch an eine medikamentöse Nebenwirkung denken. Solche Nebenwirkungen sind oft toxischer Natur, können aber auch die Folge einer Intoleranzreaktion sein. Insbesondere allergische Reaktionen, die oft nicht vorhersehbar sind, erfordern einen hohen Abklärungs- und Therapieaufwand. Die genaue Dokumentation eines Exanthems erleichtert später die Abklärung sowie die Vermeidung potenzieller Nebenwirkungen durch Kreuzallergien und entlastet den Patienten wie auch das Gesundheitssystem.

Nebenwirkungen durch Medikamente sind einerseits oft toxischer Natur, sie sind jedoch zu über 15 Prozent auch die Folge einer Intoleranzreaktion. Während bei toxischen Reaktionen auf Arzneimittel häufig die Wahrscheinlichkeit einer möglichen Nebenwirkung anhand des Medikamentenprofils, der Dosierung und der Dauer der Anwendung vorausgesagt werden kann, sind allergische Reaktionen in vielen Fällen nicht vorhersehbar. Da aber 15 Prozent

der nicht toxischen Nebenwirkungen eine allergische Ursache haben, sind sie nicht nur für den Patienten, sondern auch für das Gesundheitssystem mit Folgen verbunden, denn teilweise müssen aufwendige Abklärungen und Alternativtherapiestrategien entwickelt werden. Es muss deshalb als Ziel formuliert werden, dass zum einen Medikamentenallergien beim Auftreten frühzeitig erkannt und richtig zugeordnet werden und zum andern bei bekannten Medikamentenallergien neue Allergien, welche aufgrund von Kreuzallergien zwischen den einzelnen Medikamentengruppen auftreten können, möglichst vermieden werden.

Klinische Manifestationen der Arzneimittelreaktionen

Die häufigste klinische Manifestation einer Arzneimittelreaktion ist das *makulopapulöse Exanthem*. Dem makulopapulösen Exanthem liegt eine Typ-IV-Reaktion nach Coombs und Gell vor. Typischerweise tritt das makulopapulöse Exanthem bei einer Primärsensibilisierung innerhalb von drei bis sieben Tagen nach Beginn der Arzneimitteltherapie auf. Nach Absetzen eines inkriminierten Medikamentes kann sich das Arzneimittelexanthem über mehrere Tage verschlechtern, bevor es zu einer Verbesserung innerhalb von ein bis zwei Wochen kommt. Vom klassischen makulopapulösen Arzneimittelexanthem sind die *Hypersensitivitätssyndrome* abzugrenzen. Hierbei handelt es sich ebenfalls häufig um makulopapulöse Exantheme, es finden sich jedoch zusätzlich eine Eosinophilie im Blut, Leberwerterhöhungen sowie eine Lymphadenopathie. Da das ein-

fache makulopapulöse Exanthem nicht immer mit Sicherheit von einem Hypersensitivitätssyndrom unterschieden werden kann, empfiehlt es sich, bei allen makulopapulösen Exanthenen unter Medikamenten eine Differenzialblutbestimmung und eine Bestimmung der Leberwerte vorzunehmen. Zusätzlich sollte auf eine Lymphadenopathie und erhöhte Temperatur geachtet werden. Während Penicilline typischerweise ein makulopapulöses Exanthem verursachen, sind aromatische Antiepileptika (Hydantoine, Carbamate, Barbiturate) gehäuft verantwortlich für ein Hypersensitivitätssyndrom, auch DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) genannt.

Etwas seltener als das makulopapulöse Exanthem tritt eine *Urtikaria* unter Medikamenten auf (siehe *Abbildung 1*). Hierbei ist jeweils zu beachten, dass urtikarielle Reaktionen als Hintergrund eine spezifische Typ-I-Sensibilisierung haben können oder unspezifische Reaktionen durch Medikamente, welche Mastzell-liberierende Eigenschaften haben. Während praktisch alle Medikamente aufgrund spezifischer IgE eine allergische Arzneimittelreaktion vom Soforttyp auslösen können, sind nur vereinzelte Medikamente aufgrund ihrer Mastzell-liberierenden Eigenschaften in der Lage, ebenfalls eine Urtikaria

oder ein Angioödem zu verursachen. Es gilt zu beachten, dass klinisch kein Unterschied zwischen einer Urtikaria oder einem Angioödem infolge einer echten Sensibilisierung respektive einer unspezifischen Mastzellliberierung zu beobachten ist. Klassische Histamin-liberierende Medikamente sind zum Beispiel NSAR, Muskelrelaxanzien, Opiate, Vancomycin, Kontrastmittel und der Plasmaexpander Dextran.

Schwere klinische Manifestationen der Arzneimittelreaktionen

Neben dem Hypersensitivitätssyndrom stehen die *bullösen Arzneimittelreaktionen* bei schweren arzneimittelinduzierten Manifestationen im Vordergrund. Es handelt sich dabei um generalisierte Reaktionen der Haut, bei welchen es aufgrund der Nekrose der oberen Hautschicht zur Blasenbildung und sekundär zur Ablösung der Haut kommt. Häufig sind die Schleimhäute betroffen. Das klinische Krankheitsbild umfasst das Erythema exsudativum multiforme minus/majus, das Stevens-Johnson-Syndrom, das Overlap-Syndrom Stevens-Johnson/toxische epidermale Nekrolyse und als schwerste Form die toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom).

Das *Erythema exsudativum multiforme (EEM)* wird einerseits durch Viren (Herpes-simplex-Virus) und Mykoplasmen, andererseits vor allem durch Medikamente (z.B. NSAR, Penicilline, Allopurinol) ausgelöst. Die Unterscheidung zwischen diesen beiden Manifestationsformen bezieht sich auf die Schleimhautbeteiligung. Während das EEM vom Minor-Typ maximal eine Schleimhautregion betrifft, sind beim EEM vom Major-Typ mindestens zwei Schleimhautregionen beteiligt. Das EEM zeichnet sich klinisch vor allem durch einen zentrifugalen Verlauf aus. Häufig sind initial die Akren palmoplantar betroffen, bevor auch Hautveränderungen am Stamm auftreten. An diesem sind typischerweise schiessscheibenförmige Veränderungen vorhanden. Das heisst, es zeigen sich rundliche livide Maculae, welche zentral eine Ablösung aufweisen können.

Die Therapie besteht einerseits im Absetzen des Medikamentes. Andererseits, da häufig nicht unterschieden werden kann, inwiefern auch eine virale oder eine Mykoplasma-Ursache dahinter steht, wird eine antivirale und eine antibakterielle Therapie eingeleitet. Bei klinischen Unsicherheiten sollte eine Überweisung an die dermatologische Klinik zur weiteren Abklärung inklusive einer Biopsie erfolgen. Zusätzlich sollte bei Auftreten einer Anaphylaxie unter einem Medikament innerhalb von 2 bis 3 Stunden nach Beginn eine Tryptasebestimmung durchgeführt werden. Die Tryptase zeigt aber nur bei



Abbildung 1: Urtikaria

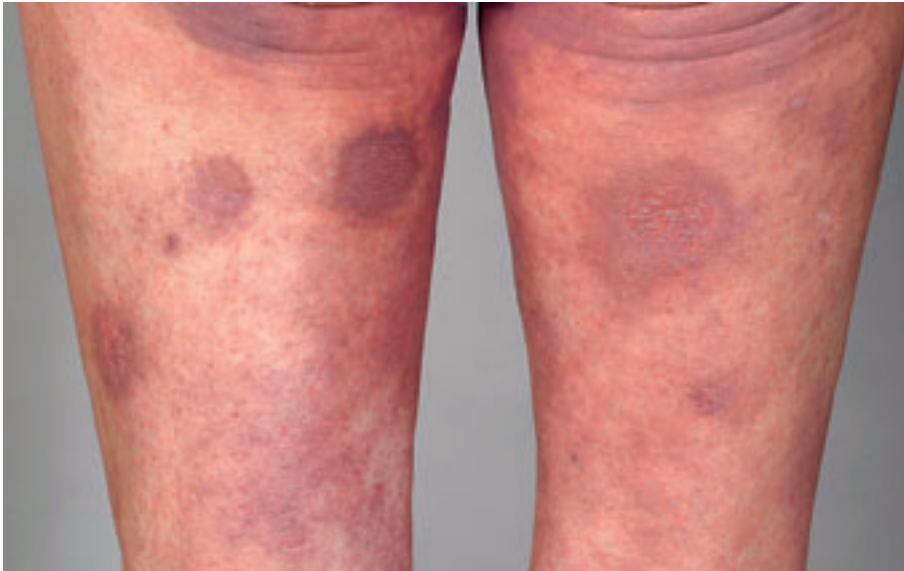


Abbildung 2:
Fixes toxisches
Arzneimittelexanthem

schweren Soforttypreaktionen eine relevante Veränderung, nicht aber bei mildereren Formen wie Urtikaria oder Angioödem. Eine Normalisierung der Tryptase ist innerhalb von 24 Stunden zu erwarten. Bleibt die Tryptase nach Ablauf von 24 Stunden erhöht, muss die Ursache der basalen Hypertryptasämie abgeklärt werden.

Von diesen Reaktionen abzugrenzen sind die bereits innerhalb weniger Stunden nach Auslösen des Immunprozesses vorhandenen bullösen Erkrankungen vom Typ *Stevens-Johnson* oder des *Lyell-Syndroms* (toxische epidermale Nekrolyse). Hierbei kommt es aufgrund einer Massennekrose der Epidermis zur großflächigen Ablösung der Haut und der Schleimhäute. Die Unterscheidung zwischen den einzelnen Nekrolysen erfolgt anhand der Grösse der abgelösten Hautfläche. Dabei muss festgehalten werden, dass zur Beurteilung der betroffenen Haut lediglich die abgelöste Haut hinzugezogen werden darf. Sind weniger als 10 Prozent der Haut betroffen, handelt es sich um ein Stevens-Johnson-Syndrom, sind mehr als 30 Prozent der Haut betroffen, liegt ein Lyell-Syndrom vor. Da es sich hier um potenziell fatale Erkrankungen handelt, muss eine unverzügliche Überweisung an ein spezialisiertes Zentrum erfolgen. Die Klinik zeigt neben dem Auftreten von großflächigen bullösen Hautveränderungen auch das Phänomen, dass vorhandene Bullae auf der Haut tangential bewegt werden können (Nikolski I) oder neue Bullae erzeugt werden können (Nikolski II). Zusätzlich zeigt sich im Unterschied zum Erythema exsudativum multiforme zu Beginn eine zentrale Manifestation mit lividen Hautveränderungen.

Die Therapie besteht neben dem sofortigen Absetzen des Medikamentes in einer intensivmedizinischen Behandlung auf einer Verbrennungsabteilung. Zusätzlich werden intravenös Immunglo-

buline mit einer Kumulativdosis von 3 g pro Kilogramm Körpergewicht über drei Tage verabreicht. Mittels dieser Therapie konnte die Mortalitätsrate signifikant gesenkt werden. Da sowohl die Schleimhäute als auch die Lunge und der Gastrointestinaltrakt betroffen sein können, ist immer eine interdisziplinäre Therapie erforderlich. Typische Auslöser in Europa sind Allopurinol, NSAR, Penicilline und aromatische Antiepileptika. Selbstverständlich sind aber auch für andere Medikamente schwere bullöse Arzneimittelallergien beschrieben worden.

Seltene Manifestationsformen einer Arzneimittelreaktion

Neben den oben genannten Arzneimittelreaktionen gibt es auch seltene Reaktionstypen. Hierzu zählt zum Beispiel das *fixe toxische Arzneimittelexanthem* (siehe *Abbildung 2*). Hier kommt es häufig nach der Einnahme von NSAR oder Sulfamethoxazol in immer derselben Lokalisation zum Auftreten von lividen Erythemen, welche innerhalb weniger Wochen abheilen. Da es sich meistens um lokalisierte Ereignisse handelt, werden diese häufig als Ekzem fehlinterpretiert.

Eine weitere eher seltene Konstellation ist die *akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)*, bei der es zum Beispiel nach der Einnahme von Penicillinen zur Bildung von kleinen sterilen Pusteln, welche nicht follikelassoziiert sind, kommen kann (siehe *Abbildung 3*). Auch beim makulopapulösen Exanthem existiert eine Sonderform bezüglich Verteilung. Beim *Baboon-Syndrom* oder *SDRIFE* kommt es nach der Einnahme gewisser Medikamente, aber auch nach Quecksilberexposition zu flexural betonten Erythemen, welche sich teilweise von dort aus auf den ganzen Körper ausdehnen.



Abbildung 3: Akutes generalisiertes pustulöses Exanthem

Abklärung: klinischer Verlauf

Die Abklärung beginnt mit einer korrekten klinischen Diagnose. Es muss festgehalten werden, dass es bei einer Primärsensibilisierung bis zum Auftreten einer Arzneimittelreaktion mindestens 3 bis 7 Tage dauert. Entsprechend tritt ein meist makulopapulöses oder ein urtikarielles Exanthem oft erst nach diesem Zeitraum auf. Somit kann der zeitliche Verlauf keinen Hinweis geben, ob es sich um eine Soforttyp-Sensibilisierung (IgE-vermittelt, Typ I) oder um eine Spättyp-Sensibilisierung (zellulär vermittelt, Typ IV) handelt. In einem nächsten Schritt müssen, wie oben erwähnt, auch die Schleimhäute und Lymphknoten untersucht beziehungsweise ein Blutbild durchgeführt werden.

Bei Unsicherheiten sollte eine Überweisung an eine dermatologische Klinik stattfinden, damit eventuell eine Biopsie durchgeführt oder andere Abklärungen getroffen werden können. Mittels einer Schnellschnittuntersuchung kann beispielsweise eine toxische epidermale Nekrolyse (TEN) von einem Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS) innerhalb einer Stunde abgegrenzt werden. Zur Abgrenzung einer autoimmunbullösen Erkrankung muss zusätzlich eine direkte Immunfluoreszenzuntersuchung erfolgen.

Allergologische Abklärung: Hauttests und In-vitro-Untersuchungen

Aufgrund der gemachten klinischen Zuordnung werden entweder eher Soforttyp- oder aber Spättyp-testungen zur allergologischen Abklärung durchgeführt. Zur Abklärung von Sofortreaktionen stehen Prick- und Scratchtestungen, die Bestimmung von

spezifischen IgE sowie der Basophilen-Aktivierungstest (BAT/CAST) zur Verfügung. Bei einer Prick- und Scratchtestung treten nach zwanzig Minuten abhängig von der Testsensitivität für einzelne Medikamentengruppen eine Rötung oder Quaddel als Positivreaktion auf. Im Basophilen-Aktivierungstest werden patienteneigene Basophile entnommen und mit dem inkriminierten Medikament versetzt. Sind spezifische IgE-Antikörper vorhanden, kommt es zu einer Degranulation der Mastzellen. Zur Quantifizierung erfolgt eine Leukotrienbestimmung mittels ELISA, alternativ können Aktivierungsmarker (CD 63) mittels Durchflusszytometrie gemessen werden. Für einige Medikamente wie zum Beispiel Penicilline gibt es zusätzlich kommerzielle Testsets zum Nachweis spezifischer IgE.

Für Hautveränderungen, die vereinbar sind mit Spättypreaktionen, wie beispielsweise das makulopapulöse oder fixe Arzneimittelexanthem, können zusätzlich interdermale und Epikutantestungen durchgeführt werden. Dort werden die einzelnen Medikamente auf der Haut getestet und die Resultate je nach Protokoll nach 48 oder 72 Stunden abgelesen. Eines der Hauptprobleme der Allergietestungen ist der unterschiedliche Sensitivitäts- und Spezifitätsgrad hinsichtlich einzelner Medikamentengruppen. Während die Testung mit Penicillinen eine relativ hohe Sensitivität und Spezifität aufweist, ist der Nachweis anderer medikamentöser Auslöser schwieriger. Ein zusätzliches, bis heute nur schlecht gelöstes Problem sind Allergien, welche aufgrund von Metaboliten ausgelöst werden. Diese werden weder im Hauttest noch in Labortests komplett erfasst, da dabei die für die Auslösung relevanten Metaboliten einer Substanz oft fehlen.

Eine Sonderstellung nimmt der Lymphozytentransformationstest (LTT) ein. Dieser gibt Hinweise auf spezifische Lymphozyten. Somit kann ein positiver LTT auf eine Sensibilisierung des Typs I oder des Typs IV und allenfalls auch eines anderen Typs hinweisen. Das Prinzip besteht darin, dass Spenderlymphozyten mit dem inkriminierten Medikament versetzt werden und nach einigen Tagen eine Ablesung erfolgt. Finden sich spezifische T-Zellen, welche das inkriminierte Medikament erkennen, kommt es zur Proliferation der einzelnen Lymphozyten. Dies führt zum Einbau von Nukleotiden. Dieser Einbau kann nachgewiesen werden mit radioaktivem H³-Thymidin. Die Einzelwertung richtet sich nach einem sogenannten Stimulationsindex. So wird die Proliferationsrate von nicht stimulierten Lymphozyten mit jener der stimulierten Lymphozyten verglichen. Kommt es zu einem doppelt so starken Einbau von H³-Thymidin, spricht man von einem Stimulationsindex von 2. Ein Stimulationsindex von 2 oder höher

ist ein Hinweis auf das Vorliegen spezifischer Gedächtnislymphozyten gegenüber dem untersuchten Medikament.

In den letzten Jahren hat für gewisse Medikamente auch eine genetische Abklärung Einzug gehalten. So konnte festgestellt werden, dass bei Han-Chinesen, jedoch nicht Europäern, welche eine HLA-Konstellation B1502 aufweisen, bei Einnahme von Carbamazepin ein signifikant höheres Risiko für eine schwere Arzneimittelreaktion besteht. Das Gleiche gilt auch für das Nukleosidanalogen Abacavir, welches in der Therapie von HIV gebraucht wird. Liegt hier eine HLA-Konstellation B5701 vor, wird dieses Medikament aus den oben genannten Gründen nicht eingesetzt. Andere genetische Ursachen für ein erhöhtes Arzneimittelexanthem-Risiko sind zurzeit in Abklärung, jedoch noch nicht in der Klinik verfügbar. Bei Vorliegen negativer Medikamententestresultate vor dem Hintergrund der Klinik eines nicht schwerwiegenden, das heisst nicht bullösen oder die Schleimhäute betreffenden Arzneimittelexanthems beziehungsweise einer Anaphylaxie muss bei vital wichtigen Indikationen eine kontrollierte Reexposition mit dem gleichen Medikament oder mit einem Alternativmedikament erwogen werden.

Zusammenfassung

In der Allgemeinpraxis ist es vordringlich, dass beim Auftreten von Exanthemen auch an eine medikamentöse Nebenwirkung gedacht wird. Die genaue Dokumentation der eingenommenen Medikamente auch hinsichtlich Dauer der Einnahme sowie die Be-

schreibung und Fotodokumentation des Exanthems erleichtern zu einem späteren Zeitpunkt die Abklärung und auch die Vermeidung potenzieller Nebenwirkungen durch Kreuzallergien. ●

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Lars E. French

Klinikdirektor

Dr. med. Thomas Harr

Oberarzt

Dermatologische Klinik

UniversitätsSpital

Gloriastrasse 31

8091 Zürich

E-Mail: thomas.harr@usz.ch

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Sachs B. et al.: Stellenwert des Lymphozytentransformationstests in der Diagnostik von Arzneimittelallergien. *Allergologie* 2008; 4: 147–152.
2. Przybilla B. et al.: Allergologische Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel. *Allergologie* 2008; 4: 147–152.
3. Prins C. et al.: Intravenous immunoglobulin: properties, mode of action and practical use in dermatology. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 206–18.
4. Pichler W.J. (Ed.) et al.: *Drug Hypersensitivity*, Basel, Karger, 2007.
5. Scherer K. et al.: Unerwünschte Arzneimittelreaktionen an der Haut. *Internist* 2009; 50: 171–178.
6. Bousquet P.J. et al.: Provocation tests in diagnosing drug hypersensitivity. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 2792–802.
7. Romano A. et al.: Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2004; 59: 1153–60.
8. Torres M.J. et al.: Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58: 961–72.