

Pharmakologische Allergietrigger

Medikamentenallergien sind gar nicht so selten

Die meisten allergischen oder allergieähnlichen Unverträglichkeiten auf Arzneimittel verschwinden mit dem Absetzen der verantwortlichen Substanz wieder. Manche Medikamente können jedoch auch schwere Reaktionen auslösen. Typische Beispiele sind Antibiotika, Schmerzmittel, Kontrastmittel und Allopurinol. Prof. Dr. med. Werner Pichler aus Bern gab am 7. Burghalde Allergologie-Symposium in Lenzburg einen Überblick.



Foto: KD

Prof. Werner Pichler

Prinzipiell lassen sich unerwünschte pharmakologische Nebenwirkungen in zwei grosse Gruppen einteilen: Während Typ A vorhersehbar, dosisabhängig und über den Wirkmechanismus des Medikaments auch erklärbar ist, handelt es sich bei Typ B um ziemlich unberechenbare Hypersensitivitätsreaktionen. Zu Letzteren gehören klassische IgE- oder T-Zell-vermittelte allergische Reaktionen, Pseudoallergien und pharmakologisch ausgelöste Immunreaktionen. Insgesamt seien Arzneimittelallergien gar nicht so selten, gab Prof. Dr. med. Werner Pichler,

Inselspital Bern, zu bedenken: «In jedem Spital haben Sie Patienten, die auf Medikamente allergisch reagieren.»

Bei Anaphylaxiezeichen schnell reagieren!

Medikamentenallergien können sehr unterschiedliche klinische Bilder hervorrufen: Urtikaria, Anaphylaxien, makulopapulöse Exantheme, chronische pustulöse Erkrankungen und vieles mehr. Handelt es sich dabei nun «nur» um eine Nebenwirkung auf eine bestimmte Substanz oder um eine echte Medikamentenallergie?

Der erste Schritt zur Beantwortung dieser Frage sei, überhaupt an eine Allergie zu denken, sagte Pichler, denn «sehr viele Ärzte ziehen so etwas gar nicht in Erwägung». Anamnese und Symptome liefern bei der Abklärung von Typ-B-Reaktionen Anhaltspunkte, ob es sich um eine Sofort- oder um eine (verzögerte) Spätreaktion handelt, und vor allem, ob die Medikamentenallergie gefährlich sein könnte. Bei einem sehr stark ausgeprägten Exanthem sei ein Differenzialblutbild empfehlenswert, um abzuklären, ob eine Eosinophilie oder aktivierte Lymphozyten vorlägen. Treten die Symptome rasch auf, sind sie entweder IgE-vermittelt oder pseudoallergisch. IgE-vermittelte Medikamentenreaktionen sind anfangs oft mit Juckreiz am Kopf, an den Handflächen oder der Fusssohle verbunden, zum Beispiel nach einer Cephalosporininfusion. Da bei Sofortreaktionen Anaphylaxien möglich seien, könne es schnell gefährlich werden, so der Immunologe: «Da müssen Sie sehr rasch reagieren.» Je nach Darreichungsform des auslösenden Medikaments treten die Symptome zumeist innerhalb von wenigen bis 60 Minuten nach der Einnahme auf.

Bei Pseudoallergien kann es – jedoch ohne vorhergehende Sensibilisierung – zu den gleichen Symptomen wie bei einer «richtigen» Allergie kommen, allerdings sind keine allergie-

spezifischen Antikörper vom Typ IgE im Blut nachzuweisen, und auch die klassischen Hauttests zum Nachweis einer Typ-I-Allergie bleiben negativ. Eine solche Pseudoallergie kann zum Beispiel als Urtikaria nach einer Ciprofloxacintherapie oder als Bronchospasmus nach ASS-Gabe auftreten. Solche Medikamente binden direkt an die Mastzellen, wodurch diese stimuliert werden. «Das ist allerdings keine Immunologie, das ist einfach eine pharmakologische Wirkung auf die Mastzellen», sagte der Berner Experte.

Antibiotika mit hohem Allergierisiko

Obwohl viele Medikamente als Auslöser allergischer Reaktionen infrage kommen, ist das Risiko bei Antibiotika wie Ampicillin/Amoxicillin, Cephalosporinen, Gyrasehemmern und antibakteriellen Sulfonamiden sowie bei Allopurinol und Antiepileptika am höchsten.

Typisch für ein Amoxicillinexanthem ist eine verzögerte Reaktion, zumeist nach acht bis zehn Tagen. Das späte Einsetzen der Symptome wird damit erklärt, dass die T-Lymphozyten nach der Stimulation eine Weile brauchen, bis sie sich vermehrt haben und erst dann die notwendige Zellmenge vorhanden ist, um die Haut zu infiltrieren.

Selten, aber gefährlich

Hingegen ist eine akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) bereits nach drei bis fünf Tagen möglich. Diese seltene, potenziell lebensbedrohliche Arzneimittelreaktion zeigt sich in Form von abrupt auftretenden, disseminierten, flächigen Erythemen und Schwellungen im Gesicht und in den Körperfalten, auf denen sich Dutzende bis Tausende stecknadelkopfgrosse, nicht follikulär gebundene Pusteln entwickeln, sowie durch Fieber und Leukozytose. Nach Absetzen des Medikaments kommt es üblicherweise – auch ohne spezifische Therapie – zu einer raschen und vollständigen Rückbildung. Hauptkomplikationen sind Sekundärinfekte, welche hauptverantwortlich für die Mortalitätsrate von 1 bis 3 Prozent sind.

Die häufigsten ursächlichen Arzneimittel sind Antibiotika (u.a. Betalaktam-Antibiotika, Makrolide, Cephalosporine), Antimykotika, Antimalariamittel sowie der Kalziumkanalblocker Diltiazem.

Auch das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und dessen Maximalform, die toxische epidermale Nekrolyse (TEN), gehören zu den seltenen, potenziell lebensbedrohlichen Arzneimittelreaktionen, die zumeist medikamenteninduziert sind.

Tabelle:

Schwere, verzögert auftretende Medikamentenallergien

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)	Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	«Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)»
Aminopenicilline	Allopurinol*	Carbamazepin*
Cephalosporine	Phenytoin	Phenytoin
Pristinamycin	Carbamazepin*	Lamotrigin
Celecoxib	Lamotrigin	Minocyclin
Quinolone	Cotrimoxazol (Sulfamethoxazol)	Allopurinol*
Diltiazem	Barbiturate	Dapson*
Terbinafin	NSAID (Oxicame)	Sulfasalazin
Makrolide	Dapson*	Cotrimoxazol (Abacavir*)
	Nevirapin*	

* HLA-assoziiert

Im Gegensatz zur AGEP erscheint das SJS erst 10 bis 24 Tage nach Kontakt mit dem Auslöser. Dabei sind die Schleimhäute (z. B. Augen und Mund) praktisch immer betroffen, zumeist in Form schmerzhafter Erosionen und Ulzerationen, die von Fieber und unspezifischem Krankheitsgefühl begleitet werden. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu grossflächigen Blasen und nekrotischen Ablösungen der Epidermis am ganzen Körper. Sie erinnern am ehesten an eine Verbrennung. Eine sehr gefährliche Komplikation sind auch hier Superinfektionen. Als häufigster Auslöser für das SJS gilt Allopurinol, es kann jedoch auch auf eine Vielzahl anderer Medikamente (z.B. div. Antibiotika, Antikonvulsiva, nicht steroidale Antiphlogistika) zurückgeführt werden. Bei Kindern ist eine Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae* ebenfalls als Trigger möglich. Die Mortalität des SJS hängt vom Ausmass der Hautbeteiligung ab und beträgt im Mittel 10 Prozent. Wenn über 30 Prozent der Haut betroffen sind, versterben mehr als 30 Prozent der Patienten.

Hypersensitivitätssyndrom schädigt innere Organe

Bei den Arzneimittelhypersensitivitätssyndromen, heute meist als DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) bezeichnet, sind fast immer auch innere Organe betroffen. Ein Drittel der Betroffenen hat ein ausgeprägtes Gesichtsoedem. Fast immer bestehen Lymphadenopathien und eine Hepatitis (erhöhte Transaminasen, Hepatomegalie). Auch Nephritis, Pneumonitis, Karditis und Thyreoiditis sind möglich. Auslöser sind beispielsweise Carbamazepin, Phenytoin, Sulfasalazin oder Allopurinol.

Das DRESS-Syndrom kann 12 bis über 50 Tage nach Behandlungsbeginn auftreten. «Wenn also ein Patient mit Juckreiz und Exanthem zu Ihnen kommt, der schon seit vier Wochen ein entsprechendes Medikament, vor allem Antiepileptika, ohne Probleme genommen hat, dann können Sie nicht sagen, er habe es ja schon die ganze Zeit getragen», erklärte Pichler den zahlreich anwesenden Allergologen in Lenzburg, «denn es kann sich sehr wohl immer noch um eine Medikamentenallergie handeln.» Die Mortalität von DRESS liegt bei 5 bis 10 Prozent.

Perioperatives Risiko

Zu beachten ist, dass arzneimittelinduzierte Anaphylaxien oft von perioperativ eingesetzten, i.v. verabreichten Medikamenten ausgelöst werden. Vor allem diese seien daher potenziell gefährlich, meinte Pichler. Dazu gehören Muskelrelaxanzien, Farbstoffe, aber auch i.v. verabreichte Betalaktamantibiotika. In der Schweiz werden eher Cephalosporine und weniger Amoxicillin i.v. gegeben, hauptsächlich bei orthopädischen Eingriffen. Auch Röntgenkontrastmittel können gefährliche Reaktionen auslösen. So verstürben in der Schweiz im Durchschnitt pro Jahr zwei Patienten an einer durch Röntgenkontrastmittel ausgelösten Anaphylaxie, berichtete der Spezialist.

Wenn Medikamente mit HLA interagieren

Unter den ohnehin sehr unterschiedlichen Typ-B-Reaktionen sind die pharmakologisch ausgelösten Immunreaktionen mit Beteiligung von HLA-System* und T-Zell-Rezeptoren am heterogensten. Neben den unzähligen antigenspezifischen T-Zell-Rezeptoren gibt es sehr viele individuelle HLA-Varianten. Manche Medikamente werden so entworfen, dass sie genau in eine spezielle «Enzymtasche» passen. Zufälligerweise können manche Menschen in ihren HLA-Molekülen die gleiche Struktur wie diese Enzymtasche aufweisen. Dann kommt es zu allergischen Reaktionen.

Durch Bindung an HLA-Moleküle können solche Medikamente diese verändern und falschen Alarm an den T-Zell-Rezeptoren auslösen. Sie verändern sozusagen das System, welches das «Selbst» im Organismus definiert: «Aber ist es gut, wenn das eigene Identifikationssystem verändert wird? Nein! Wenn Sie Ihr eigenes Ich verändern, reagieren Sie darauf, und zwar sehr massiv. In der langen Evolution sind wir nicht darauf vorbereitet worden, dass wir Millionen verschiedener Medikamente haben, die potenziell mit unserem Immunsystem interagieren können. Ein paar dieser Medika-

* HLA: human leucocyte antigen, auch als Histokompatibilitäts- oder Transplantationsantigen bezeichnet, Schlüssel zur immunologischen Unterscheidung zwischen gesunden und veränderten beziehungsweise körperfremden Zellen

mente reagieren und verändern dann das eigene Immunsystem», erläuterte Pichler die gravierenden Folgen derartiger Interaktionen.

Ein Paradebeispiel für eine solche Medikamenteninteraktion ist das Nucleosidanalogon Abacavir. Es bindet bei Trägern des HLA-B*57:01-Allels und löst damit eine Hypersensitivitätsreaktion mit Fieber (80%), Exanthenen (70%), gastrointestinalen Problemen (50%) oder Kopfschmerzen/Unwohlsein (50%) aus. Deshalb werden alle Patienten vor einer antiretroviralen Kombinationstherapie mit Abacavir typisiert. Tragen sie das HLA-B*57:01-Allel (rund 5% der Bevölkerung), sollte von vornherein keine Therapie mit Abacavir begonnen werden. Die HLA-Typisierung vermindert Nebenwirkungen mit diesem Medikament, «ein enormer Fortschritt in der personalisierten Medizin», so Pichler.

Auch bestimmte Ethnien reagieren auf spezielle Medikamente unterschiedlich. So besitzen relativ viele Menschen in China ein HLA-System, das leicht mit Carbamazepin reagiert. Die Bindung des Medikaments an HLA oder den T-Zell-Rezeptor kann zu massiven T-Zell-Reaktionen und zum Tod führen: «Seit man auf eine mögliche Interaktion mit dem Antiepileptikum screenet, gibt es in Taiwan kein Stevens-Johnson-Syndrom mehr bei der Therapie mit Carbamazepin», freute sich Pichler. ▲

Klaus Duffner

Quelle: Referat von Prof. Dr. med. Werner Pichler: «Medikamentenallergie: Neue Konzepte und bessere Diagnostik». 7. Burghalde Allergologie-Symposium Lenzburg, 13. September 2018