

# Arzneimittel- Unverträglichkeit

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind meist multifaktoriell bedingt und stellen in der Praxis ein häufiges Problem dar. Europäische und amerikanische Leitlinien empfehlen die Aufarbeitung, da nicht abgeklärte unerwünschte Arzneimittel-Wechselwirkungen zur Verschreibung von alternativen, weniger wirksamen oder teureren Alternativ-Medikamenten führen.

Von Stefan Wöhrl\*

## Einleitung

Gemäß der WHO-Definition sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs, englisch „adverse drug reaction“ oder auch „adverse drug event“) als Reaktionen auf ein Arzneimittel definiert, die schädlich und unbeabsichtigt sind, bei Dosen auftreten, die normalerweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Erkrankungen oder zur Modifikation physiologischer Funktionen dienen. Rawlins & Thompson unterschieden 1991 in ihrer ursprünglichen Terminologie zwei Gruppen (Tab. 1):

Typ A-Reaktionen („Augmented reaction“ = übertrieben starke Reaktion) können pharmakologisch erklärt werden, sind häufig, vorhersehbar und können bei jedem Individuum vorkommen. Üblicherweise sind sie schon vor der Registrierung eines Arzneimittels aus den Zulassungsstudien bekannt: zum Beispiel Sedierung durch Antihistaminika der 1. Generation, Hauttoxizität vor allem an den

Extremitäten durch manche Chemotherapeutika. Typ A-Reaktionen machen mehr als 80 Prozent aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus und sind im Arzneimittelcodex vermerkt.

Typ B Reaktionen (Bizarr) sind selten, nicht vorhersehbar, pharmakologisch nicht erklärbar und bleiben auf dafür empfängliche Individuen beschränkt. Sie machen etwa 13 Prozent aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus. „Arzneimittelunverträglichkeit“ oder „Arzneimittelhypersensitivität“ sind Überbegriffe für alle Arten von Typ B-Reaktionen, ohne den genauen pathophysiologischen Hintergrund zu berücksichtigen. Alle unerwünschten Arzneimittelwirkungen ohne Beteiligung des Immunsystems sollten als Hypersensitivitäts- oder Unverträglichkeitsreaktionen bezeichnet werden, etwa die Aspirinhypersensitivität. Diese Reaktionen wurden früher auch als „Pseudoallergien“ bezeichnet. Gemäß der neuen Terminologie der „World allergy organisation“ (WAO) sollte der Begriff „Arzneimit-

telallergie“ auf Patienten mit einem nachgewiesenen immunologischen Pathomechanismus beschränkt werden. Die Zusätze „sofort“ („immediate“; Typ I, IgE vermittelt) und „verzögert“ („delayed“; Typ IV, T-Zell vermittelt) sollen die zeitliche Dynamik und den wahrscheinlichen immunologischen Hintergrund beschreiben. Eine erweiterte Klassifikation von Arzneimittelallergien im eigentlichen Sinn findet sich in Tab. 2 auf Seite 34.

Das ursprüngliche Klassifikationsschema von Rawlins & Thomson wurde später um vier selten verwendete Klassen erweitert (Tab. 1): Typ C („Chronisch“); Typ D („Delayed“) verzögert, zum Beispiel Karzinogenese oder Teratogenese; Typ E („Ende der Behandlung“) umfasst unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach dem Absetzen eines Medikaments, zum Beispiel Myokardischämie nach dem plötzlichen Absetzen eines Beta-Blockers; Typ F („Fehlen des Therapieerfolgs“). Im Folgenden wird fast ausschließlich auf Typ B-Reaktionen eingegangen. ►►

### Klassifikation der Reaktionstypen

Reaktionstyp	Charakteristika	Beispiele
A	Dosisabhängig	Digitalis-Toxizität
	Häufig	Sedierung durch Antihistaminika der 1. Generation
	Vorhersehbar	Angioödem durch ACE-Hemmer
	Durch pharmakologische Wirkung erklärbar	
	Niedrige Mortalität	
B	Dosisunabhängig	Immunologische Reaktionen Typ I-IV, z.B. Arzneimittellexanthem
	Selten	Hypersensitivitätsreaktionen, z.B. Aspirin-Hypersensitivität
	Unvorhersehbar	
	Nicht durch pharmakologische Wirkung erklärbar	
	Mortalität möglich	
C	Dosis- und Zeitabhängig	Nebennierenrindensuppression durch Glucocorticosteroide
D	Selten	Teratogenese
	Zeitabhängig	Karzinogenese
E	Sehr selten	Myokardischämie nach Absetzen von $\beta$ -Blocker
F	Häufig	Dosisreduktion von oralen Kontrazeptiva bei gleichzeitiger
	Dosis-abhängig	Einnahme von Enzyminduktoren (z.B. manche Cephalosporine)

modifiziert nach Edwards und Aronson

Tab. 1

Originalarbeit

» Epidemiologie

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen haben eine große Bedeutung für öffentliche Gesundheitssysteme. Eine portugiesische Gruppe um Gomes et al. berichtete 2004, dass 7,8 Prozent einer Zufallsstichprobe der Bevölkerung irgendeine Form einer selbst berichteten „Medikamentenallergie“ angeben. Bei Patienten, die vor eine Anästhesie stehen, kann die Prävalenz einer selbst berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkung 33,4 Prozent erreichen. Eine prospektive britische Studie von Pirmohamed et al. konnte 2004 zeigen, dass solche Reaktionen für 6,5 Prozent aller Aufnahmen in Krankenhäuser verantwortlich sind, wobei nicht zwischen Typ A oder B (siehe Tab. 1 auf Seite 37) unterschieden worden war. Dar-

aus entstanden Kosten von 466 Millionen Pfund Sterling (695 Millionen Euro). Bigby et al. beschrieben in einer 1986 publizierten klassischen Studie an 15.000 hospitalisierten Patienten die Häufigkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen an der Haut mit 2,2 Prozent.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Hauptverursacher von Spitalsaufnahmen wegen Anaphylaxie. In einer nationalen US-Studie berichteten Budnitz et al. 2006, dass ein Alter von über 65 Jahren ein 2,4-faches höheres Risiko für eine notärztliche Behandlung wegen einer unerwünschten Arzneimittelwirkung als bei jüngeren Patienten bedeutete. Trotz der Häufigkeit dieser Reaktionen sind Todesfälle selten und rangieren zwischen 0,15

und 0,32 Prozent aller Todesfälle in Krankenhäusern.

Pathophysiologie

1) Genetik und Umwelt

Eine unerwünschte Arzneimittelwirkung ist ein komplexer Prozess, der von multiplen Interaktionen von Genprodukten und Umwelt abhängt. Vier verschiedene Gen-Gruppen beeinflussen die Biologie einer solchen Wirkung:

- a) Bioaktivierung eines Arzneimittels etwa durch „First Pass Mechanismen“ in der Leber;
- b) Inaktivierung eines Medikaments etwa durch Biotransformation wie hepatische Glucuronidierung;
- c) Immunantwort: zum Beispiel der individuelle MHC-Lokus, auf »

Erweiterte Klassifikation der Arzneimittelallergie

Erweiterte Klassifikation	Pathophysiologie	Klinische Symptome	Beginn der Symptome nach:
<b>I</b>	IgE aktiviert Mastzellen und Eosinophile	Urtikaria / Angioödem Rhinoconjunctivitis Allergisches Asthma bronchiale Anaphylaxie Allergischer Schock	Minuten bis Stunden
<b>II</b>	IgG Zelllyse durch Bindung des Fcγ-Rezeptors	Zytopenie	5 - 15 Tage
<b>III</b>	IgG & IgM Immunkomplexe Ablagerung von Immunkomplexen aktiviert Komplexen	Vaskulitis Urtikariavaskulitis  Serumkrankheit Allergische Hepatitis	7 - 21 Tage  7 - 8 Tage
<b>IV a</b>	Th1 IFN-γ Produktion Monozytenaktivierung	Ekzem Hauttest auf Tuberkulin	5 - 21 Tage
<b>IV b</b>	Th2 IL-5 und IL-4 Eosinophile Entzündung	Maculopapulöses Exanthem Bullöses Exanthem	2 - 6 Wochen
<b>IV c</b>	Cytotoxische T Zellen Perforin und Granzyme B Abtöten der Keratinozyten durch CD4 und CD8 T Zellen	Maculopapulöses Exanthem Pustulöses Exanthem Hepatitis  Bullöses Exanthem	2 Tage (Fixes Arzneimittellexanthem)   7 - 21 Tage (SJS und TEN)
<b>IV d</b>	T Zellen IL-8 / CXCL 8 Neutrophile Entzündung	Pustulöses Exanthem Morbus Behçet	< 2 Tage

modifiziert nach Demoly

Tab. 2

## Originalarbeit

- ▶ dem Antigene wie Arzneimittel den T-Zellen präsentiert werden;
- d) Gewebeschaden und -reparatur: zum Beispiel Zytokine.

Umweltfaktoren wie Entzündungen sind wichtige Co-Faktoren, die unspezifische „Danger“ Signale freisetzen. Bekannte Risikofaktoren sind Infektionen mit HIV und EBV-Viren. Auch häufige Arzneimittel-Exposition ist ein wichtiger Umweltfaktor, wie etwa die häufige Anwendung von Antibiotika bei Patienten mit zystischer Fibrose.

### 2) Hypersensitivitätsreaktionen

Eine Aspirin-Hypersensitivität äußert sich durch Asthma bronchiale und/oder Urtikaria/Angioödem nach der Einnahme von Cyclooxygenase-1

(COX-1) Hemmern, deren Leitsubstanz Acetylsalicylsäure (Aspirin®) ist. Sie stellt ein typisches Beispiel einer nicht-immunologisch verursachten unerwünschten Arzneimittelreaktion dar.

Während IgE-vermittelte Typ I-Reaktionen wie Urtikaria/Angioödem/Anaphylaxie eindeutig immunologische Reaktionen sind, ist die Beziehung zwischen anderen Hypersensitivitätssyndromen wie „Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)“, „Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP)“, „Erythema Multiforme Majus (EEM)“, „Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)“ beziehungsweise „Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)“ und dem Immun-

system weniger klar. Einerseits ist die Toxizität von Medikamenten und ihren Metaboliten eine wichtige Voraussetzung für unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Andererseits gibt es Berichte über spezifische Immunantworten bei schweren Haut-Reaktionen.

Drei nebeneinander stehende Hypothesen versuchen derzeit verschiedene Teilaspekte der Wechselwirkungen von Arzneimitteln und dem Immunsystem bei der Entstehung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu erklären:

- a) T-Zellen können ein Medikament oder dessen Metaboliten erkennen, wenn es ihnen auf dem immunologischen Rezeptor, dem „Major histocompatibility complex (MHC)“ von anderen Zellen präsentiert wird.
- b) Das Arzneimittel oder einer seiner Metaboliten bindet an körpereigene Proteine und bilden damit ein neues Antigen (= alte „Hapten“-Hypothese).
- c) Eine Bindung an T-Zellen wie unter Punkt a, allerdings ohne kovalente (also keine molekulare Bindung) sondern nur pharmakologische Bindung (= neues „P-I Konzept“ nach Werner Pichler).

Diese drei Hypothesen schließen einander gegenseitig nicht aus.

### Betroffene Organsysteme

Die klinische Präsentation ist mannigfaltig. Das am häufigsten betroffene Organ ist die Haut und ihre Anhangsgebilde (Tab. 3). Viele dieser dermatologischen Zustandsbilder sind nicht typisch und können andere Erkrankungen imitieren. Grundsätzlich können unerwünschte Arzneimittelwirkungen aber fast alle Organsysteme betreffen und treten häufig in Kombination auf (Tab. 4).

### Dermatologische Manifestationen

Dermatologische Manifestationen unerwünschter Arzneimittelreaktionen	Typische Auslöser
Akneiforme Läsionen	EGF-Rezeptor Antagonisten, Glucokortikosteroide
Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)	(Hydroxy-)Chloroquin, Chinolon Antibiotika
Alopezie	Chemotherapeutika
Angioödem (alleine)	ACE-Hemmer
Aphthöse Stomatitis	Methotrexat
Bullöse Arzneimittelreaktionen	Penicillamin, Antikonvulsiva, Sulfonamide
Erythema multiforme und Stevens-Johnson Syndrom (SJS)	Antikonvulsiva, Allopurinol
Erythema nodosum	Orale Kontrazeptiva
Fixes Arzneimittelexanthem	Dacarbazin, Hydroxyurea
Hyperpigmentierung	Amiodaron, Bleomycin
Kontaktallergie	Neomycin, Bufexamac
Lichenoides Arzneimittelexanthem	(Hydroxy-)Chloroquin, Sulfonamide
Lupus erythematodes	Hydralazin
Makulopapulöses Exanthem	Allopurinol, Sulfonamide
Nagelveränderungen	Chemotherapeutika
Phototoxische und -allergische Reaktionen	Tetracyclin Antibiotika
Pruritus	Hydroxethylstärke (sehr therapierefraktär)
Pseudoporphyrie	Orale Kontrazeptiva, Sulfonamide
Psoriasis	β-Blocker
Toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Antikonvulsiva, Allopurinol
Urtikaria und/oder Angioödem	Aspirin® und Nichtsteroidale-Antirheumatika, Opiate, Beta-Laktam Antibiotika
Vaskulitische Purpura	Hydroxyurea, Methotrexat

modifiziert nach Green & Honsinger

Tab. 3

## Management der akuten unerwünschten Arzneimittelwirkung

Die Diagnose muss so früh wie möglich gestellt und der Auslöser identifiziert werden. Das einzige Werkzeug beim Management einer akuten unerwünschten Arzneimittelreaktion ist eine ausführliche (Medikamenten-) Anamnese, wobei als Faustregel gilt, dass das als letzte dazugekommene Medikament der wahrscheinlichste Auslöser ist. Weitere wichtige Punkte sind eine sorgfältige klinische Untersuchung (kompletter Haut- und Schleimhautstatus, Lymphknotenstatus, Fieber, Kopfschmerz, etc.) und im Bedarfsfall eine Hautbiopsie. In vitro Tests sollten Differentialblutbild (Eosinophilie, atypische Lymphozyten), Leber- und Nierenwerte sowie Entzündungsmarker (C-reaktives Protein, Blutsenkung) umfassen. Eine ausführliche Fotodokumentation während der Akutphase erleichtert wesentlich die spätere, korrekte Aufarbeitung des Falles. Diese Aufarbeitung sollte frühestens sechs Wochen bis spätestens sechs Monate nach dem Verschwinden der Symptome erfolgen. Sobald das

### Hinweise für Zuweiser

- 1) Eindeutige Identifikation des verdächtigen Medikaments und Vermerk über Applikationsform und Art der unerwünschten Arzneimittelwirkung auf der Zuweisung; zum Beispiel: Augmentin® 1g Tbl. 2x tgl.; am sechsten Tag aufgetretenes, generalisiertes makulopapulöses Exanthem ohne Allgemeinsymptomatik
  - a) Möglichst exakte Dokumentation auf der Zuweisung von
    - I. Art der Reaktion: Schock, Exanthem (beschreiben, besser: Foto)
    - II. zeitliche Abfolge aller verabreichten Medikationen
    - III. Angabe des am ehesten verdächtigsten Medikaments
  - b) Falls vorhanden, relevante Laborbefunde aus der Zeit der Akutphase mitgeben: Gesamt IgE, Mastzelltryptase im Serum, Eosinophilie + atypische Lymphozyten im Differentialblutbild, Transaminasen (GOT/GPT)
- 2) Ist das Medikament für den Patienten wirklich wichtig? (Z.B.: Vitaminpräparat)
- 3) Gibt es bereits bekannte, sichere Therapiealternativen? (Z.B.: anderes Neuroleptikum)
- 4) Prospektive Testungen (das heißt: ohne dass eine unerwünschte Arzneimittelreaktion stattgefunden hat) nur zur Absicherung des Patienten sind nicht sinnvoll.
- 5) Zurückhaltung bei der Ausstellung von Verdachts-Allergiepässen!

Tab. 5

auslösende Arzneimittel identifiziert ist, muss die Therapie sofort beendet werden. Da unerwünschte Arzneimittelwirkungen meist mild und selbstlimitiert sind, bedürfen sie im Normalfall keiner spezifischen sondern nur einer symptomatischen Therapie.

### Therapie der milden Hautreaktion

Sobald die Gabe des Auslösers beendet ist, ist keine weitere Therapie notwendig. Topische Glukokortikosteroide können optional verabreicht werden. Da immunologisch vermittelte unerwünschte Arzneimittelreaktionen oft nicht durch die Ursprungssubstanz sondern durch einen Metaboliten ver-

ursacht sind, dauert die Abheilung bis zum Abbau und Abtransport des Metaboliten aus der Haut einige Zeit. Der Patient sollte auf eine mögliche Verzögerung bis zur kompletten Abheilung hingewiesen werden.

### Therapie der schweren Hautreaktion

Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind mit einer erhöhten Mortalität verknüpft. Die französischen Dermatologen Ghislain & Roujeau berichteten 2002 folgende Mortalitätswerte: zehn Prozent bei DRESS, fünf bis 15 Prozent bei SJS und 30 bis 35 Prozent bei TEN. Ein wichtiger Risikofaktor ist das Vorliegen von schwerwiegenden Komorbiditäten. Auch hier besteht die Therapie im Wesentlichen in der Identifikation und dem Absetzen des Auslösers. Die restliche Therapie erfolgt symptomatisch so wie bei schweren Verbrennungen.

Viele Behandler fühlen sich allerdings unwohl, die oft schwerkranken Patienten ohne spezifische Therapie zu versorgen, und so wurden „off-label“ einige Therapien getestet. Hoch-dosiertes intravenöses Immunglobulin (hdIVIG) bei einer Dosis von  $\geq 2\text{g/kg KG}$  scheint positiv zu wirken. Auch gibt es vielversprechende Berichte über Cyclosporin und den TNF- $\alpha$  Rezeptor-Antagonisten Infliximab (Remicade®). ▶▶

### Manifestation unerwünschter Arzneimittelreaktionen

Manifestationen unerwünschter Arzneimittelreaktionen	Symptome
Anaphylaxie	Urtikaria/Angioödem, Rhinitis, Asthma bronchiale, Brechreiz, Bauchschmerz, Durchfall, Kollaps
Hämatologisch	Hämolytische Anämie, Thrombopenie, Neutropenie, Agranulozytose, aplastische Anämie
Haut	Siehe Tabelle 3
Hepatisch	Akute oder chronische Hepatitis
Kardiovaskulär	Eosinophile Myokarditis
Muskuloskeletal	Myalgie
Pulmonal	Interstitielle Pneumonie, Asthma bronchiale
Renal	Interstitielle Nephritis, Nephrotisches Syndrom
ZNS	Aseptische Meningitis
Systemisch	Arzneimittelfieber, Vaskulitis

modifiziert nach Vervloet & Durham

Tab. 4

Originalarbeit

» Anaphylaxie

Die Behandlung von Typ I-Allergien ist im Rahmen dieses Beitrags nicht möglich. In den letzten Jahren hat sich die Bestimmung der Serum-Tryptase als wichtiger in vitro Parameter zur Dokumentation von anaphylaktischen Ereignissen etabliert. Sie ist auch noch etliche Stunden nach einer Anaphylaxie erhöht und kann dann noch abgenommen werden. Das kann nützlich sein, um bei Fehlen objektiver Kriterien (Urtikaria, Angioödem, Blutdruckabfall >30 mmHg) zweifelhafte Reaktionen von psychogenen Reaktionen (Angst) abzugrenzen. Der positive prädiktive Wert von Tryptase für die Diagnose einer Anaphylaxie liegt bei 92,6 Prozent, der negative bei 54,3 Prozent. Hohe basale Serum-Tryptase Spiegel sind außerdem ein Hinweis für das Vorliegen einer Mastozytose.

**Aufarbeitung von anamnestischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen**

Nicht abgeklärte unerwünschte Arzneimittelwirkungen führen zur Verschreibung von weniger effizienten oder teureren Alternativtherapien. Deshalb empfehlen europäische und amerikanische Leitlinien allergologischer Fachgesellschaften die Aufarbeitung solcher Ereignisse.

**Anamnese**

Am wichtigsten ist zunächst eine ausführliche Anamnese. Durch diese ist bereits zu entscheiden, ob es sich um eine Typ A oder B Reaktion (siehe Tab. 1 Seite 37) gehandelt hat. Nur Typ B-Reaktionen, die durch eine individuelle Disposition des Patienten bedingt sind, stellen eine Indikation zur weiteren Abklärung dar, beispielsweise keine Abklärung nach



**Identifizierung des Auslösers eines makulopapulösen Arzneimittelexanthems durch die 24-Stunden Ablesung eines positiven Intrakutantests auf das nichtsteroidale Antirheumatikum Metamizol (Novalgin®).**

Abb. 1

einer Überdosierung von Digitalis und gleichzeitiger Niereninsuffizienz. Wichtig ist die eindeutige Identifikation des verdächtigten Medikaments, etwa „Amoxicillin“ statt „Antibiotikum“ auf der Zuweisung (siehe auch Tab. 5 auf Seite 41). Obwohl die Anamnese den Ausgang darstellt, ist ihre Aussagekraft für den Verlauf der weiterführenden Testung schlecht. Deswegen wird vor der Ausstellung von Allergiepässen allein aufgrund anamnestischer Angaben durch den Nicht-Spezialisten gewarnt. Sie stigmatisieren den Patienten und schränken die künftige Pharmakotherapie des Patienten ein.

**Hauttests**

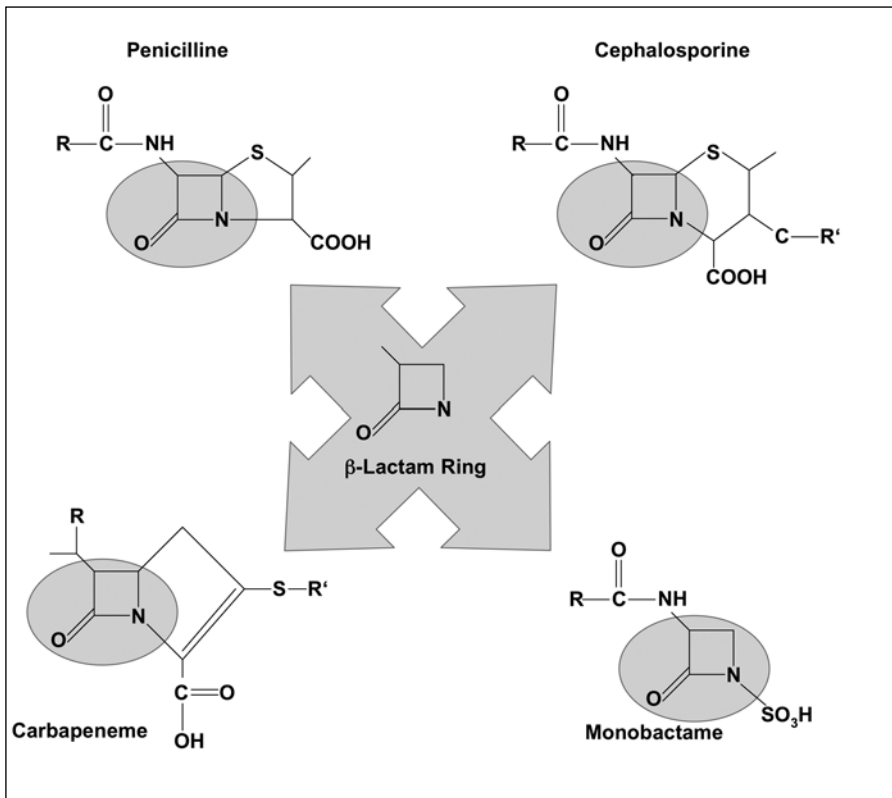
Hauttests folgen der Anamnese. Es gibt nur für manche Beta-Lactam-Antibiotika kommerzielle Hauttests. Die meisten Leitlinien für die Durchführung von Hauttests leiten sich demnach von den Empfehlungen für Hauttestungen mit Beta-Lactamen ab. Je nach der Art der berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkung werden unterschiedliche Hauttestverfahren ausgewählt. Grundsätzlich gibt es vier Arten von Hauttests:

- 1) Beim „Skin prick-Test“ wird das Medikament in flüssiger Form (nur möglich wenn i.v. verabreichbare Applikationsformen erhältlich sind)

- auf die Haut aufgebracht, die Haut danach angeritzt.
- 2) Beim Intrakutantest wird das Arzneimittel in verdünnter Form unter die Haut gespritzt.
- 3) Falls das Medikament nicht in i.v. Form im Handel erhältlich ist, führen manche Zentren „Scratch-Tests“ durch, bei denen das im Mörser zerriebene Medikament auf die Haut aufgebracht wird. Aufgrund ihres hohen irritativen Potentials und der geringen Aussagekraft lehnen manche Spezialisten diese Form der Testung ab, was dann aber gleichzeitig bedeutet, dass etliche Arzneimittel nicht testbar sind, falls sie nicht in i.v. Form im Handel sind.
- 4) Beim Epikutantest wird das Arzneimittel in Vaseline oder Wasser gelöst oder zerstampft unter einem Pflaster für 24 bis 48 Stunden auf die Haut appliziert.

Hauttests werden für Typ 1-Reaktionen früh (nach 15 bis 20 Minuten) abgelesen, für Spättypreaktionen im Normalfall nach 24 bis 72 Stunden (siehe Abb. 1).

Die Anamnese einer schweren unerwünschten Arzneimittelwirkung an der Haut stellt eine Kontraindikation gegen Austestungen dar, weil durch »



**Chemische Struktur der Beta-Lactam Antibiotika, die alle die gemeinsame Struktur des Beta-Lactam-Rings teilen, einem hochreaktiven zyklischen Amid. Reagiert ein Patient allergisch gegen die Beta-Lactam-Struktur, sind ausgiebige Kreuzreaktionen die Folge (bei einem kleinen Teil der Penicillin Allergiker, bei einem Großteil der Cephalosporin Allergiker der Fall). R und R' sind Antibiotika-spezifische Seitenketten. Patienten mit Allergien auf Aminopenicilline reagieren großteils auf diese Seitenkette; diese Patienten vertragen Penicillin und andere Beta-Lactame.** **Abb. 2**

► Haut- und Expositionstests eventuell noch einmal eine Reaktion erzeugt werden kann, für die es im Gegensatz zu Typ I-Reaktionen keine spezifische Therapie gibt. Optional können in Einzelfällen Epikutantests durchgeführt werden. Jeder Hauttest beinhaltet ein sehr kleines Risiko, den Patienten zu sensibilisieren, ihn also zum Medikamenten-Allergiker zu machen. Unnötige Tests sollten deshalb vermieden werden.

### In vitro Tests

Gute, validierte in vitro Tests für die Routineabklärung existieren leider nur für Typ I Reaktionen auf  $\beta$ -Lactam Antibiotika. Für alle anderen Medi-

kamente stehen nur experimentelle Systeme zur Verfügung, z.B. Lymphozytentransformationstests bei Typ IV Reaktionen.

### Provokationstests

Bleibt die Abklärung bis zu diesem Zeitpunkt unschlüssig, sehen die Leitlinien die Durchführung von Provokationstests vor. Diese werden an spezialisierten Einheiten durchgeführt. Provokationstests gelten als „goldener Standard“ bei der Abklärung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Obwohl Provokationstests in einem ethischen Graubereich liegen, wird im

Allgemeinen der Erkenntnisgewinn aus dem Test als das für den Patienten höhere Gut als das mit dem Test verbundene, normalerweise geringe Risiko angesehen.

Provokationstests beginnen mit einer kleinen Dosis des verdächtigen Medikaments, die allmählich bis zum Erreichen einer normalen Tagesdosis gesteigert wird. Reagiert der Patient gleich wie bei der unerwünschten Arzneimittelwirkung (im Normalfall aufgrund der geringeren Gesamtdosis aber schwächer), gilt der Zusammenhang zwischen Einnahme des Arzneimittels und der Reaktion als bewiesen. Andernfalls gilt ein Zusammenhang als ausgeschlossen und das Arzneimittel kann in Zukunft wieder eingenommen werden. Diese Aussage gilt nur für den Zeitpunkt der Provokationstestung. Eine eventuelle zukünftige (er)neu(t)e Sensibilisierung ist nicht ausgeschlossen.

Die Art der Überwachung bei der Durchführung von Provokationstests hängt von der Klinik der unerwünschten Arzneimittelwirkung ab. Soforttypreaktionen (Typ I) bedürfen einer intensiveren (stationären) Überwachung als Spättypreaktionen (Typ IV). Das Ergebnis der Austestung soll dem Patienten schriftlich mitgegeben werden. Hier hat sich die Ausstellung von Allergiepässen bewährt.

Provokationstestungen helfen prinzipiell nicht, die Pathophysiologie einer unerwünschten Arzneimittelwirkung abzuklären, sondern können nur die Kausalität herstellen und die Frage des Patienten „Darf ich dieses Medikament in Zukunft wieder einnehmen?“ beantworten. Bei ängstlichen Patienten können Provokationstestungen auch mit Alternativ-Medikamenten durchgeführt werden, um den Patienten die Verträglichkeit dieser Medikation zu demonstrieren.

## Anmerkungen zu spezifischen Medikamentenklassen

### Antibiotika

#### 1) Beta-Lactame

Dabei handelt es sich um die einzige Medikamentengruppe, für die es gute Testsubstanzen für in vivo und in vitro Tests existieren. Heutzutage sind die Aminopenicilline (Augmentin®, Clavamox®, Ospamox®, Xiclav®) die dominanten Beta-Lactam-Allergene, wobei sich die immunologische Reaktion meist gegen die spezifische Aminoseitenkette richtet und andere Beta-Lactam Antibiotika vertragen werden (Abb. 2). Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Monobactame teilen aber ihre gemeinsame Beta-Laktam-Struktur. Richtet sich die immunologische Reaktion gegen diese Struktur, ist bei manchen Fällen eine breite Kreuzreaktivität zwischen Beta-Lactam- Antibiotika möglich. In einer großen serbischen Studie bei 1.170 Kindern mit einer Typ I-Reaktion auf Penicilline reagierten 31,5 Prozent auch auf Cephalosporine. Kinder, die primär auf Cephalosporine reagiert hatten, zeigten eine hohe Kreuzreaktivität auf andere Cephalosporine und reagierten in 84,2 Prozent auch auf Penicilline. Eine italienische Gruppe um Romano et al. zeigte, dass bei Patienten mit Typ I-Allergien auf Penicilline ein negativer Intrakutantest mit Cephalosporinen (Konzentration 2 mg/ml) eine spätere Reaktion bei Provokationstestung mit diesen Antibiotika zu 100 Prozent ausschloss. Die Autoren folgern, dass negative Intrakutantests unmittelbar vor der i.v. Gabe eines Cephalosporins zum ad hoc Ausschluss einer Reaktivität verwendet werden können.

Das typische makulopapulöse Exanthem („Ampicillin rash“) nach Ver-



**Makulopapulöses toxisches Exanthem bei Patientin mit EBV-Infektion (infektiöse Mononukleose) und gleichzeitiger Gabe von Amoxicillin/Clavulansäure (Augmentin®): klassischer „pseudoallergischer Amoxicillin rash“.** Abb. 3

abreichung von Aminopenicillinen (und weniger auf andere Antibiotika) ist in 69 Prozent der Fälle auf eine gleichzeitige EBV-Infektion (infektiöse Mononukleose) zurückzuführen (Abb. 3); ein klassisches Beispiel für eine nicht-immunologische Hypersensitivitätsreaktion. Die meisten Patienten tolerieren Aminopenicilline wieder nach dem Abheilen der Mononukleose, auch wenn es sehr selten eine echte Sensibilisierung zu geben scheint. In einzelnen Fällen kann eine negative Provokationstestung notwendig sein, um Patient und Zuweiser von der Toleranz der Aminopenicilline zu überzeugen.

#### 2) Andere Antibiotika

Chinolone sind aufgrund ihres breiten antimikrobiellen Spektrums wichtige Alternativen für Patienten, die nach Beta-Laktamen unerwünschte Arzneimittelreaktionen aufwiesen. Diese treten bei ein bis zwei Prozent bei mit Chinolonen behandelten Patienten auf. Chinolone sind untereinander hoch kreuzreaktiv. Bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach der Gabe von Clindamycin (Dalacin®) dürfte es häufig zu falsch negativen Hauttests kommen, weshalb kanadische Forscher folgerten, dass nur Provokationstest diese Reaktionen abklären können.

### Muskelrelaxantien

Rund 60 Prozent der unerwünschten Arzneimittelwirkungen

während Allgemeinanästhesien werden durch einen IgE-vermittelten Mechanismus verursacht. Das Risiko für eine IgE-vermittelte unerwünschte Arzneimittelreaktion für pädiatrische Operationen liegt bei eine auf 2.100. Die wichtigsten Allergene: Muskelrelaxantien (58,2 Prozent), Typ I-Latex-Allergie (16,7 Prozent) und Antibiotika (15,1 Prozent).

In einer französischen Arbeit von Mertes et al. fand sich eine ausgesprochene Kreuzreaktivität von 75,1 Prozent zwischen den acht untersuchten Muskelrelaxantien. Da diese Substanzen direkte Aktivatoren der Mastzellen sind, ist die Wertigkeit von positiven Hauttests oft schwer einzuschätzen. Durch ihre pharmakologische Wirkung sind Provokationstests nicht möglich. Somit stellt die Abklärung solcher unerwünschter Arzneimittelwirkungen eine diagnostische Herausforderung dar. Als wichtigste Differentialdiagnose bei intraoperativen anaphylaktoiden Reaktionen ist immer an eine Latex-Allergie zu denken und diese auszuschließen.

### Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR)

Unerwünschte Arzneimittelreaktionen auf NSAR, deren wichtigster Vertreter Aspirin® (Acetylsalicylsäure) ist, kann man klinisch in drei Gruppen unterteilen:

#### 1) Aspirin® (Acetylsalicylsäure)- und NSAR-Hypersensitivität



► Aspirin-Hypersensitivität, Asthma bronchiale oder chronische Urtikaria sowie nasale Polypen bilden die klassische „Aspirin-Triade“. Aspirin-Hypersensitivität, die häufig auch als NSAR-Hypersensitivität bezeichnet wird, kann sich aber auch als Anaphylaxie oder als Exazerbation einer Urtikaria oder eines Asthma bronchiales manifestieren. Nach polnischen Daten betrifft die NSAR-Hypersensitivität ungefähr 0,6 Prozent der Gesamtbevölkerung und 5,4 Prozent der Asthmatiker. In vielen Fällen haben Patienten eine sehr hinweisende Anamnese von multiplen unerwünschten Arzneimittel-Wechselwirkungen auf verschiedene NSARs.

Die meisten Patienten mit NSAR-Intoleranz vertrugen COX-2 Hemmer. Nach der freiwilligen Marktrücknahme einiger Coxibe vom Markt durch die Hersteller aufgrund von kardiovaskulären Nebenwirkungen stehen diese nicht mehr uneingeschränkt als Alternativtherapien zur Verfügung. Die Kosten-Nutzen-Rate der verbliebenen COX-2 Hemmer Lumiracoxib (Prexige®) und Celecoxib (Celebrex®) bleibt abzuwarten.

### 1. Klassische Arzneimittelreaktionen

Bis auf vereinzelte Fallberichte dürften klassische IgE-vermittelte Reaktionen gegen NSAR kaum vorkommen. Klinisch wären diese im Übrigen nicht voneinander zu unterscheiden. Nahezu alle NSAR können aber selten Typ IV Reaktionen verursachen, wie etwa makulopapulöse Arzneimittelexantheme (Abb. 1), fixe Arzneimittelexantheme und schwere Hautreaktionen SJS/TEN.

### 2. Kontaktallergie auf Bufexamac

Das topische NSAR Bufexamac (zum Beispiel Parfenac®, Bufex®, Bufexan®) ist populär zur oberflächlichen Antientzündungstherapie und wird als „Kortisonalternative“ vermarktet. Nach multizentrischen

deutsch-österreichischen Daten löst Bufexamac derart häufig Kontaktallergien aus – mit einem noch dreifach höheren Risiko bei atopischen Patienten, dass die Kosten/Nutzen Rate als bedenklich eingestuft wurde.

## Röntgenkontrastmittel

Schwere Reaktionen auf Röntgenkontrastmittel sind selten (0,004 bis 0,04 Prozent der Patienten; sie wurden seit Einführung der isoosmolaren, nicht-ionischen Röntgen-Kontrastmittel noch seltener. Obwohl der pathophysiologische Hintergrund nach wie vor unklar ist, dürfte es sich um eine direkte, nicht-immunologische Mastzellaktivierung in empfänglichen Individuen handeln, also eine nicht-immunologische Typ B-Hypersensitivitätsreaktion. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf Röntgen-Kontrastmittel werden aufgrund ihrer Heftigkeit oft als „anaphylaktoid“ bezeichnet, obwohl Todesfälle sehr selten vorkommen (2,1 auf eine Millionen Anwendungen). Bei der Anamnese einer anaphylaktoiden unerwünschten Arzneimittelwirkung auf Röntgen-Kontrastmittel wird eine Prämedikation mit 50 mg Prednisolon (Aprednislon®, Soludacortin®) 13, sieben, eine Stunde p.o. sowie ein i.v. Antihistaminikum (Dibondrin®, Fenistil®) unmittelbar vor der Verabreichung empfohlen; eine Austestung ist wegen großer Kreuzintoleranz nicht sinnvoll.

Eine Austestung kann in Einzelfällen bei den sehr viel selteneren, echten Typ IV allergischen makulopapulösen Exanthenen auf Röntgen-Kontrastmittel sinnvoll sein, weil hier sehr viel weniger Kreuzreaktivitäten vorkommen und die Suche nach einer Alternativmedikation sinnvoll sein kann.

## Lokalanästhetika

Viele Patienten werden zu Unrecht als „allergisch auf Lokalanästhetika“

bezeichnet, obwohl Typ I-allergische Reaktionen auf Lokalanästhetika extrem selten vorkommen. Fast alle „anaphylaktoiden“ Reaktionen auf Lokalanästhetika sind entweder auf Toxizität (Überdosierung), versehentliche intravasale Applikation oder psychovegetative Reaktionen zurückzuführen. Manche dieser Reaktionen können auf Additiva wie Epinephrin zurückgeführt werden. Im Gegensatz dazu kommen Typ IV-Reaktionen auf topische Lokalanästhetika vor. Klinische Relevanz haben sie aber vor allem als topisch angewendete Lokalanästhetika in Augen-, Ohren- und Nasentropfen.

## Andere Arzneimittel

### 1. Antikonvulsiva

Besonders die aromatischen Antikonvulsiva Phenytoin (Epanutin®, Epilan®), Carbamazepin (Neurotop®, Tegretol®) und Oxcarbazepin (Trileptal®) sind häufige Auslöser des toxisch bedingten DRESS (im Englischen auch als „anticonvulsant hypersensitivity syndrome“ bezeichnet) und von schweren unerwünschten Wechselwirkungen der Haut wie SJS/TEN. Sie sind stark kreuzreaktiv. Das Risiko für die anderen Antikonvulsiva Topiramate (Topamax®), Gabapentin (Neurontin®) und Levetiracetam (Keppra®) scheint geringer zu sein. Diese stehen als Alternativen zur Verfügung.

### 2. Niedermolekulare Heparine (LMWH)

Typ I-Reaktionen auf niedermolekulare Heparine sind sehr selten, Typ II-Reaktionen sind als Heparin-induzierte Thrombopenie (HIT) ein bekanntes Problem. Die Thrombozytenzahlen aller Patienten, die länger unter einer Therapie mit niedermolekularen Heparinen stehen, müssen deshalb re-

gelmäßig kontrolliert werden. Lokale Ekzemreaktionen (Typ IV) kommen selten vor. Hier sind Kreuzreaktionen häufig.

### 3. Selbstmedikation

Sind die Anamnese und/oder Tests unschlüssig, sollte immer auch nach vom Patienten selbst eingenommener, rezeptfrei erhältlicher („over the counter“), alternativer Medizin oder Nahrungsergänzungsmitteln gefragt werden. So können zum Beispiel manche Kräuter bei Patienten mit Heuschnupfen oder Asthma mit Beifußpollensensibilisierung gastrointestinale Symptome und Urtikaria/Angioödem auslösen.

### Biologika

Biologika sind Proteine, die als Medikamente verwendet werden (Zytokine, monoklonale Antikörper und Fusionsproteine). Aufgrund ihrer biologischen Wirkungen sind die normalen Klassifikationsschemata für unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen ungeeignet. Der Berner Rheumatologe und Allergologe Werner Pichler empfiehlt daher ein anderes Klassifikationsschema für Biologika:

- α: Unerwünschte Arzneimittel-Wirkungen wegen hoher Zytokin-Spiegel, zum Beispiel „Capillary leak“-Phänomen auf systemisches IL-2 in der Tumorbehandlung.
- β: Immunologische Reaktionen gegen ein Biologikum, also klassische Typ I, III und IV Reaktionen (*siehe Tab. 2*). Nur diese β-Reaktionen entsprechen Typ B Reaktionen (*siehe Tab. 1*). Sogar voll humanisierte Xeno-Antikörper können nicht die Bildung von antiidiotypischen Antikörpern verhindern.
- γ: Immun- oder Zytokin-Ungleichgewichts Syndrome: zum Beispiel Reaktivierung einer latenten Tuberkulose nach TNF-α Blocker Therapie;

δ: Symptome wegen Kreuzreaktivität: zum Beispiel akneiforme Hautsymptome nach Behandlung mit dem EGFR-Antagonisten Cetuximab (Erbitux®) bei epithelialen Tumoren;

ε: Symptome, die nicht direkt das Immunsystem betreffen: zum Beispiel Herzinsuffizienz nach Therapie mit TNF-α Blockern.

### Differentialdiagnosen

Vermeintliche unerwünschte Arzneimittel-Wirkungen nach der Gabe eines Medikaments können auch andere Ursachen haben. Infektassoziierte Urtikaria und/oder Angioödem sind die wichtigsten Differentialdiagnosen bei gleichzeitiger Antibiotikagabe wegen akuten Infekten; bei Reaktionen auf Lokalanästhetika, Angstreaktionen oder vasovagale Synkopen. Die Abnahme der Serum-Tryptase während oder kurz nach dem Akutereignis kann bei der Objektivierung einer anaphylaktoiden Reaktionsformen helfen. Toxische unerwünschte Arzneimittel-Wirkungen durch relative Überdosierung bei Nieren- oder Leberinsuffizienz sind besonders bei älteren Patienten wichtige Differentialdiagnosen. Bei Typ IV-Reaktionen sind virale Exantheme häufige sowie andere Dermatosen seltenere Differentialdiagnosen.

### Zusammenfassung

Bevor ein Patient zu einer Abklärung nach einer unerwünschten Arzneimittel-Wirkung auf ein Arzneimittel an einen Spezialisten überwiesen wird, sollten die in *Tab. 5* angeführten Fragen durchgegangen werden. Die klinische Aufarbeitung einer unerwünschten Arzneimittel-Wirkung soll für den Patienten zu einer klaren Antwort auf die wesentliche Frage des Patienten führen: „Welche Medikament kann ich in Zukunft verwenden?“ Anders ausgedrückt: Die Abklärung soll

zur Optimierung der individuellen Pharmakotherapie des Patienten führen.

Eckpfeiler der Aufarbeitung sind Anamnese, Hauttest und in ausgewählten Fällen Provokationstests; sie dienen der Identifizierung des Auslösers einer unerwünschten Arzneimittel-Wechselwirkung. In vitro-Tests sind nur für wenige Arzneimittel für die Routinetestung verfügbar. Alle Testergebnisse sollen dem Patienten in schriftlicher Form mitgeteilt werden. Üblicherweise werden dazu Allergiepässe ausgehändigt. Diese sollten auch Informationen über sichere Therapiealternativen enthalten.

Gut vertragene Provokationen mit Alternativmedikationen haben hohen didaktischen Wert bei ängstlichen Patienten und erhöhen die Lebensqualität des Patienten. Unnötige „Verdachtsallergiepässe“ behindern die künftige Pharmakotherapie des Patienten. Besteht aus Sicherheitsgründen trotzdem die Notwendigkeit, einen Verdachtsallergiepäss auszustellen, sollte das im Pass klar ersichtlich sein. Dieses Vorgehen wird nur im Einzelfall notwendig sein, sollte aber auf Hochrisikosituationen beschränkt bleiben (zum Beispiel nach Anaphylaxien oder schweren Hautreaktionen). ◀◀

#### Literatur beim Verfasser

**Priv. Doz. Mag. Dr. Stefan Wöhrl**,  
Universitätsklinik für  
Dermatologie/Medizinische Universität Wien,  
Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien;  
Tel.: 01/40 400/77 04  
E-Mail: stefan.woehrl@meduniwien.ac.at

#### Diese Arbeit ist eine verkürzte und an die österreichischen Verhältnisse adaptierte Übersetzung des Reviews:

Wöhrl S. Clinical work-up of adverse drug reactions; publiziert in Expert Review of Dermatology und stellt die offizielle Publikation der Arbeitsgruppe Allergologie der ÖGDV dar.