

Diagnostik der kutanen Arzneimittelallergie

R. Treudler, JC Simon

Einleitung

Der Begriff Arzneimittelallergie wird nicht selten als Oberbegriff für unerwünschte Arzneimittelwirkungen verwendet. Ebenso vielfältig wie die klinischen Bilder sind die pathogenetischen Vorstellungen, die sich einerseits auf pharmakologische Wirkungen, andererseits auf Überempfindlichkeitsreaktionen bedingt durch eine immunologische Sensibilisierung (Allergie im engeren Sinne) und/oder durch pharmogenetische Besonderheiten beziehen. Der Allergologe wird häufig zur Abklärung einer unerwünschten Arzneimittelwirkung konsultiert. Im Folgenden sollen daher aktuelle Aspekte zu Indikationen und Durchführung möglicher In vivo- und In vitro-Tests in einer Übersicht zusammengefasst werden.

I. Arzneimittelallergie: Definition, klinische Bilder und Pathogenese

Unerwünschte Arzneimittelreaktionen (UAW) treten bei ca. 5 Prozent der medikamentös behandelten Patienten auf, von stationär aufgenommenen Patienten erleiden ca. 6 Prozent eine UAW. (Arzneimittelkommission 2005, Gomes E 2005) Diese können sich auf vielfältige Art und Weise äußern, die häufigsten betroffenen Organsysteme sind das zentrale und vegetative Nervensystem (z. B. Schwindel, Müdigkeit), der Verdauungstrakt (zum Beispiel Übelkeit, Erbrechen, Leber- und Gallenveränderungen), das Blut (zum Beispiel Leukopenie, Anämie) und die Haut- und Hautanhangsgebilde. Eine universell akzeptierte Klassifikation unerwünschter Arzneimittelwirkungen existiert bis heute nicht. Nach der Vorhersagbarkeit der Reaktionen wird häufig unterschieden in

- Typ A: Dosis abhängige, vorhersehbare und
- Typ B: nicht Dosis abhängige, nicht vorhersehbare Reaktionen.

In letzter Zeit wurden auch zunehmend weitere Reaktionstypen differenziert (Tabelle 1, Edwards I et al. 2000).

Die zugrunde liegenden Mechanismen für UAW sind vielfach unklar, einerseits kann es sich um pharmakologische Wir-

kungen handeln, andererseits liegt vielfach eine spezifische Bereitschaft auf Seiten des Patienten vor, die sich in einer Überempfindlichkeit äußert.

Der Begriff Arzneimittel-„Allergie“ wird häufig als Oberbegriff für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) des Typs B verwendet, obwohl die meisten dieser Reaktionen nicht immunologisch vermittelt sind. Die Reaktionen lassen sich aus den bekannten pharmakologischen Eigenschaften des Präparates nicht ableiten, sie treten unerwartet und dosisunabhängig auf. Pathogenetisch kann es sich neben echten Allergien mit zum Beispiel Nachweisbarkeit von IgE-Antikörpern um nicht-immunologisch vermittelte Reaktionen handeln, die auf einem genetisch bedingten Defekt bzw. einer Mutation entweder im Stoffwechsel der Arzneimittel oder an den entsprechenden Rezeptoren zurückzuführen sind (Merk H 2000, Yawalkar N et al. 2004). Im klinischen Alltag ist die Einteilung in Sofort- und Spättypreaktionen hilfreich. Auch kann der Zeitverlauf Hinweise für die Pathogenese und die somit sinnvollen diagnostischen Maßnahmen geben.

Soforttyp-Reaktionen

Soforttypreaktionen treten innerhalb von einer Stunde – nach anderen Definitionen auch bis zu 72 Stunden – nach Applikation auf und können sich äußern sich in Form von

- Urtikariellen Hautveränderungen
- Haut-/Schleimhautschwellungen (Quincke-Ödem)
- Atemnot
- Diarrhoen
- Kreislaufbeschwerden mit Tachykardien, Blutdruckabfall bis zum Kollaps
- Subjektiven Beschwerden wie Juckreiz, innerer Unruhe, Palpationen, Globusgefühl, Schwindel, Todesangst etc.

Folgende Pathomechanismen können zu Soforttyp-Reaktion führen

- IgE – vermittelte Freisetzung von Überträgerstoffen aus Mastzellen (zum Beispiel Penicillin, Suxamethonium)
- Nicht – IgE vermittelte Freisetzung von Überträgerstoffen aus Mastzellen (zum Beispiel Morphinderivate, Narkotika, ASS)
- Eingriff in den Arachidonsäure –Metabolismus (zum Beispiel NSAIDs)
- Hemmung des Bradykinin-Abbaus (ACE-Hemmer)

Auch können psychovegetative Faktoren, zum Beispiel mit Hyperventilation, Symptome hervorrufen, die klinisch schwer von anaphylaktischen Symptomen zu unterscheiden sind.

Spättyp-Reaktionen

Spättypreaktionen treten später als eine Stunde nach Applikation der Medikamente auf – nach anderen Definitionen auch erst nach 72 Stunden; Das klinische Bild zeigt sich mit Exanthenen in vielfältiger Morphe, zum Beispiel urtikariell, makulopapulös, pustulös, bullös. Besondere klinische Bilder werden abgegrenzt, zum Beispiel bei Beugenbetonung, das Symmetrical drug induced flexural Exanthema (SDRIFE, früher auch Baboon Syndrom, Abbildung 1, Treudler R 2006). Als ausgedehntes pustulöses Exanthem kann sich die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) manifestieren; beim Drug induced rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), früher auch als Hypersensitivitätssyndrom bezeichnet, treten zusätzlich zum Exanthem Allgemeinbeschwerden auf. Das medikamentös induzierte Erythema exudativum multiforme (EEM) wird zu den bullösen Exanthenen gezählt, deren schwere Ausprägungen als: Stevens Johnson Syndrom

- | | | |
|---|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| A | Dosis abhängig, oft vorhersehbar (augmented) | • z. B. Xerosis bei Retinoid, Met-Hb Erhöhung bei DADPS |
| B | Nicht Dosis-abhängig (nicht-vorhersehbar, bizarr) | • z. B. Anaphylaktische Reaktionen o. Exantheme bei Antibiose |
| C | Dosis- und Zeit-abhängig (cumulative) | • z. B. Cushing bei Steroiden |
| D | Zeit(-punkt)-abhängig (date) | • z. B. Teratogenität der Retinoide, Kanzerogenität |
| E | Entzugserscheinungen (end of use) | • z. B. NNR-Insuffizienz nach Steroiden |
| F | Unerwartetes Therapieversagen (failure) | • z. B. Versagen der Kontrazeption durch Komedikation |

Tabelle 1: Einteilung unerwünschter Arzneimittelreaktionen (Edwards I et al. 2000)

(SJS), toxische Epidermale Nekrolyse (TEN) oder als Übergangsbilder zwischen SJS und TEN in Erscheinung treten können. [Merk H 2000, Mockenhaupt M. 2005) Pathogenetisch sind die meisten Spättyp-Reaktionen nicht abschließend geklärt. Bei vielen Reaktionen ist die zelluläre Immunantwort involviert, insbesondere T-Lymphozyten sind bei der Entwicklung vieler Krankheitsbilder beteiligt. Bei den schweren bullösen Exantheme kommt es zur Apoptose der Keratinozyten, wobei CD8 positive T-Lymphozyten, Perforin, Granzym sowie TNF-alpha, Fas-Ligand und TRAIL eine Rolle spielen. Auch das humorale Immunsystem oder parainfektöse Mechanismen (erhöhtes IFN-gamma) sind bei einigen klinischen Bildern beteiligt. (Yawalkar N et al. 2004).

II. Indikation zur Testung bei Arzneimittelallergie

Die Diagnostik einer UAW ist nicht selten sehr aufwändig. Bei vermuteter Unverträglichkeit eines Präparates muss überlegt werden, ob eine dauerhafte Meidung problemlos möglich ist oder dieses zu wesentlichen Einschränkungen bei der Versorgung des Patienten führt. Für die Durchführung einer gezielten Diagnostik sprechen:

- Die notwendige Identifizierung eines verantwortlichen Präparates bei anamnestischer Unklarheit.
- Der Ausschluss einer Unverträglichkeit bei v.a. psychovegetative Reaktion.
- Die Identifizierung sicherer Ausweichpräparate, zum Beispiel auch zum Ausschluss möglicher Kreuzreaktionen.

Gegen eine Diagnostik sprechen

- Häufiges Fehlen von validen Testverfahren
- Begrenzte Aussagekraft der Testverfahren
- Risiko für den Patienten
- Aufwand
- Kosten

Insofern ist es erforderlich, für jeden Patienten die Abwägung von Nutzen und Risiko einer Testung vorzunehmen. Für eine Testung wird man sich häufig bei folgenden Situationen entscheiden:

- Polyvalente Unverträglichkeit
- Unklarheit bezüglich der auslösenden Medikamente bei Multimedikation
- Unklarheit bezüglich der Alternativenmedikation (Ausschluss Kreuzreaktionen)

- Dringende Notwendigkeit der Medikation (Immunsupprimierte/Tumortherapie, Endokarditis-Prophylaxe, etc.)

III. Praktisches Vorgehen zur Testung von Arzneimittelallergien

Der Testzeitpunkt sollte bei der Indikationsstellung, Durchführung und Bewertung berücksichtigt werden. Zur Aufklärung eines verantwortlichen Medikamentes ist eine positive Testreaktion am wahrscheinlichsten in einem Zeitraum von drei Wochen bis drei Monate nach der klinischen Reaktion zu erwarten. Geht es um die Frage einer aktuellen Sensibilisierung so kann selbstverständlich jederzeit getestet werden, sofern keine störenden Grunderkrankungen (zum Beispiel instabile Angina pectoris) oder eine interferierende Medikation (zum Beispiel Betablocker bei Soforttypreaktionen, Antiallergika) dem entgegenstehen.

Bei den Soforttyp-Reaktionen weiß man im Falle der Penicillinallergie, dass die Reaktivität später als zwei Jahre nach der letzten klinischen Reaktion deutlich abnimmt. Bei den Spättypreaktionen dagegen blieb die Reaktivität im Test dagegen bei Penicillinallergikern über > 6 Jahre konstant (Romano A et al. 2004). Es empfiehlt sich ein stufenweises Vorgehen (Abbildung 2). Grundlegend für jede Testung ist eine eingehende Anamnese, die alle eingenommenen Medikamente und den zeitlichen Zusammenhang mit der fraglichen Reaktion berücksichtigt. Wichtig ist insbesondere, ob

- das Präparat wiederholt mit den Beschwerden in Verbindung gebracht wurde,
- ein Auslassen zu einer Besserung führte,
- Alternativpräparate zur Verfügung stehen.

Es wurden spezielle Anamnesebögen entwickelt, die sich allerdings im klinischen Alltag nicht immer bewähren [Demoly P et al. 1999]. Ist die Anamnese wegweisend, so wird man sich für ein stufenweises diagnostisches Vorgehen entscheiden, bei dem zunächst In vitro- und bei Negativität In vivo-Tests zum Einsatz kommen sollten.

Leider stehen nur wenige In vitro-Testverfahren zur Verfügung. Für die Soforttypreaktionen kann das spezifische IgE (z. B. mittels CAP-FEIA) bestimmt werden, sofern ein solcher immunologischer

Mechanismus nachgewiesen ist (zum Beispiel für Penizilline, andere Betalaktam-Antibiotika, Suxamethonium). Bei den Penizillinen liegt die Sensitivität dieses Testes für die Aufdeckung von Soforttypreaktionen zwischen 38 und 57 Prozent, die Spezifität zwischen 87 und 100 Prozent. Die Bestimmung des spezifischen IgG sowie der Histaminfreisetzungstest können nicht empfohlen werden. Inwieweit der Cellular Antigen Stimulationstest (CAST) oder der Flow Cytometry Stimulationstest (FAST) in der Diagnostik sinnvoll sind, ist noch Gegenstand von Untersuchungen. Zur Zeit sollten sie nur bei besonderen Fragestellungen und in Studien eingesetzt werden. Bei schweren anaphylaktischen Reaktionen hat sich in letzter Zeit die Bestimmung der Tryptase im Serum zur Aufdeckung einer zugrunde liegenden Mastozytose bewährt. Der Einsatz des Lymphozytentransformationstestes (LTT) zur Aufklärung von Spättypreaktionen ist umstritten (Romano A et al. 2004, Brockow K et al. 2002).

Die In vivo-Testung wird in der Regel zunächst an der Haut begonnen. Da selten kommerziell erhältliche Präparate verfügbar sind, sollten vorzugsweise Präparate zur i.v.-Applikation zum Einsatz kommen. Bei den Soforttypreaktionen finden Pricktest und Intrakutantest (ICT) Anwendung. Diese sollen am volaren Unterarm durchgeführt werden. Für die Aufklärung von Spättypreaktionen werden der ECT und der Intrakutantest mit Spätablesung eingesetzt (Abbildung 3). Für den ECT empfiehlt sich ein analoges Vorgehen zur Testung von Kontaktallergenen. Inwieweit der Scratch-Patch Test bei der Testung hilfreich sein kann, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen (Hug K et al. 2003). Die Testkonzentrationen sind meist nicht standardisiert und können sich allenfalls an Vorschlägen aus der Literatur orientieren: Häufig werden zur Epikutantestung Konzentrationen von 5 Prozent (0.5 – 20 Prozent) in NaCl o. Vaseline, zur Pricktestung Konzentrationen von 1/100 bis 1/1 und für die Intrakutantestung Konzentrationen von 1/100 der Prick-Konzentration bis 1/1 empfohlen (Barbaud A et al. 2001, Brockow K et al. 2002). Auch die Ablesung der Testverfahren ist nicht standardisiert. Beim Pricktest wird in letzter Zeit empfohlen eine Quaddel > 3mm als positiv zu werten, beim ICT



Abbildung 1: Das Symmetrical drug induced flexural Exanthema (SDRIFE, früher auch Baboon Syndrom) manifestiert sich mit Betonung der Beugenregionen.

wird häufig eine Zunahme der Quaddel nach 15 Minuten um mindestens 3mm im Vergleich zur Ursprungsquaddel zum Applikationszeitpunkt als positiv gewertet. Da die Präparate nicht selten ein irritatives Potential besitzen, wird die Ablesung erschwert. Das früher praktizierte Vorgehen, gesunde Kontrollpersonen zum Vergleich zu testen, ist aufgrund des Risikos einer Sensibilisierung aus ethischen Gründen nicht praktikabel. Die Durchführung eines Hauttests ist aussichtsreich bei Exanthemen folgender Morphe: makulo-papulöses, pustulös, beim Hypersensitivitätssyndrom/DRESS sowie beim fixen Arzneimittel-Exanthem. Der Hauttest verläuft häufig negativ bei bullösen Exanthemen (EEM, SJS, TEN) und bei verzögerter Urtikaria/Angioödem (Brockow K et al. 2002).

Wenn In vitro-Tests und Hautteste nicht zur Klärung der fraglichen Arzneimittelreaktion führen können, so kann über die Indikation zur Expositionstestung nachgedacht werden: Eine Indikation hierfür besteht zum Beispiel

- zur Bestätigung bei negativen Haut-/In-vitro Tests,
- zum Ausschluss einer Hypersensitivität, zum Beispiel zur differenzialdiagnostischen Abklärung einer vasovagalen Reaktion auf Lokalanästhetika,
- zur Suche nach Alternativen, z. B. andere Antibiotika bei Penizillen-Allergie,
- zum Ausschluss von Kreuzreaktionen, zum Beispiel NSAID.

Die Bedeutung einer Expositionstestung zeigt sich zum Beispiel auch bei Patienten mit Soforttyp-Reaktionen auf Penizillin, von denen 15 bis 20 Prozent trotz Negativität der In vitro- und In vivo-Tests bei der Exposition reagieren (Romano A et al 2004).

Nicht durchgeführt werden sollte eine potentiell gefährliche Expositionstestung bei

- Schwangerschaft
 - erhöhtem Komorbiditätsrisiko (zum Beispiel instabile Angina pectoris)
 - schwersten Reaktionen auf verdächtiges Medikament (zum Beispiel TEN)
- Ist die Risiko-Nutzen-Abwägung zugunsten einer Expositionstestung getroffen, so sind alle Maßnahmen zu treffen, um das Risiko für den Patienten möglichst gering zu halten. Hierzu sollten interferierende Medikamente, die die Notfalltherapie behindern würden ebenso wie Präparate, die die Testreaktion möglicherweise verfälschen (insbesondere Antiallergika, Immunsuppressiva, Betablocker), um- oder abgesetzt werden. Gerade bei Soforttypreaktionen aber häufig auch bei Spättypreaktionen wird man sich für die Überwachung des Patienten unter stationären Bedingungen mit engmaschiger klinischer Kontrolle (Monitoring) entschließen (Aberer W et al. 2003).

Die Testung selber sollte Placebo-kontrolliert (einfach oder gegebenenfalls doppelblind) erfolgen, die Applikation des zu testenden Präparates erfolgt vorzugsweise oral, gegebenenfalls kann bei guter Verträglichkeit über eine weitere parenterale Applikationsweise nachgedacht werden. Bei den Testpräparaten sollten vorzugsweise kommerziell erhältliche Medikamente eingesetzt werden, gegebenenfalls können bei positiver Testreaktion und entsprechendem Verdacht Additiva getrennt getestet werden.

Zum Zeitpunkt der Expositionstestung sollte die ursprüngliche Reaktion komplett abgeklungen sein. Die Startdosis richtet sich nach der Schwere der anamnestischen Unverträglichkeitsreaktion. Es sollte mit einer niedrigen Dosis begonnen werden (zum Beispiel bei schweren anaphylaktischen Reaktionen 1/10 bis 1/100 der Einmaldosis, die Höchstdosis sollte mindestens einer

Tagesdosis entsprechen. Bei Soforttypreaktionen sollte die nächst höhere Dosis frühestens nach 30 Minuten gegeben werden, bei Spättypreaktionen muss das Applikationsintervall gegebenenfalls bis auf einige Tage ausgedehnt werden (Aberer W et al. 2003).

Die Beurteilung der Reaktionen bei einer Expositionstestung ist nicht selten schwierig. Als positiv zu werten ist die Testung, wenn Originalsymptome reproduziert werden können. Objektivierbare, zum Beispiel kutane Symptome wie Exantheme oder Schwellungen sind hierbei leichter zu bewerten als subjektive unspezifische Symptome wie Schwindel, Missempfindungen und Unwohlsein. Diese können nicht immer auf eine Überempfindlichkeit gegen das Präparat zurückgeführt werden können.

Gründe für falsch positive Testergebnisse können sein:

- psychovegetative Reaktionen,
- vorexistierende Symptome anderer Genese,
- Induktion/Verschlimmerung vorheriger Symptome,
- Einbildung.

Falsch negative Befunde können in Zusammenhang stehen mit

- fehlenden Kofaktoren (Licht, Virusinfekt, körperliche Belastung),
- zu kurzer Exposition/Beobachtung,
- zu kurzer/langer Zeitabstand zur ursprünglichen klinischen Reaktion,
- zu geringer Dosis,
- einer möglichen Desensibilisierung durch die Testung.

Im Anschluss an jede durchgeführte Diagnostik sollte dem Patienten eine schriftliche Dokumentation (Allergiepass) mitgegeben werden, in dem Folgendes genau dokumentiert wird:



Abbildung 2: Bei der Diagnostik kutaner unerwünschter Arzneimittelreaktionen wird ein stufenweises Vorgehen empfohlen. Die Basis bildet eine gründliche Anamnese. Die Durchführung von Expositionstestungen müssen strenge Anforderungen gestellt werden.



Abbildung 3: Bei makulopapulösen Exanthenen, insbesondere auf Aminopenicilline, lässt sich bei einem Teil der Patienten eine positive Testreaktion im Epikutantest nachweisen.

- Welches Präparat genau führte zur anamnestischen Reaktion?
- Welche Darreichungsform wurde gewählt?
- Welche Reaktion trat genau auf?
- Wie war der zeitliche Zusammenhang (Sofort/Spättyp?)
- War eine Behandlung nötig? Wenn ja, welche?
- Beruht die Reaktion auf Angaben des Patienten oder wurde sie ärztlicherseits dokumentiert?
- Welche Testbefunde konnten erhoben werden (In-vitro, Hauttest, Exposition)?
- Welche Alternativpräparate wurden vertragen?
- In welcher Dosis wurden die Alternativpräparate appliziert?

IV Ausblick

Aktuell bleiben zum Thema der Arzneimittelallergie noch eine Reihe von Fragen offen. Um zukünftig eine Verbesserung dieser Situation zu erzielen, wurden in den letzten Jahren Netzwerke von Kompetenzzentren gegründet, die darauf abzielen, die Qualität und die Relevanz der Forschung zur Medikamenten-Allergie zu verbessern. Hierbei handelt es sich um das im Rahmen der European Academy for Allergy and Clinical Immunology (EAACI) tätigen Euro-

pean Network for Drug Allergy (ENDA), das auch Mitglied von GA2LEN (Global Allergy and Asthma European Network) ist, sowie um das World Network for Drug Allergy (WONDA).

Neben der Bearbeitung epidemiologischer, klinischer und pathogenetischer Fragestellungen sollen auch Diagnostik und Therapie (einschließlich möglicher Desensibilisierungen) zu den Themenfeldern gehören. Insbesondere soll ein einheitliches Vorgehen durch Standardisierung von Testverfahren erreicht werden (Brockow K et al. 2005). Nicht zuletzt besteht das Ziel auch darin, das Bewusstsein in der Öffentlichkeit und der Politik für die Problematik der unerwünschten Arzneimittelreaktionen zu schärfen und darüber langfristig die Belastungen für die betroffenen Patienten zu vermindern.

Literatur beim Verfasser

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Regina Treudler

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Leipzig A.ö.R. Philipp-Rosenthal-Straße 23–25, 04103 Leipzig